

Aus der
Klinik für Anaesthesiologie
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Bernhard Zwißler

Einfluss der intraoperativen Haloperidolgabe auf die Inzidenz von
postoperativer Übelkeit und Erbrechen im Aufwachraum

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Kathrin Brigitte Prüll
aus
Amberg

2016

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. med. Vera von Dossow

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Daniel Reuter

Priv. Doz. Dr. Tom-Philipp Zucker

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Florian Brettner, MHBA

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard HICKEL

Tag der mündlichen Prüfung: 10.03.2016

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

1.	Zusammenfassung	6
2.	Einleitung	8
2.1.	Epidemiologische und allgemeine Aspekte	8
2.2.	Pathophysiologie von postoperativer Übelkeit und Erbrechen	9
2.3.	Scoring Systeme zur Abschätzung des PONV- Risikos	11
2.4.	Indikationen zur PONV- Prophylaxe	13
2.5.	Pharmakologische Möglichkeiten zur Vermeidung von PONV (Monosubstanzen)	14
2.5.1.	Haloperidol	17
2.6.	Pharmakologische Möglichkeiten zur Vermeidung von PONV (Kombinationen)	20
2.7.	Anästhesiologische Verfahren	22
2.7.1.	Propofol zur Induktion und Aufrechterhaltung der Allgemeinanästhesie	23
2.7.2.	Volatile Anästhetika	24
2.7.3.	Opioide	25
2.7.4.	Regionalanästhesiologische Verfahren	25
2.8.	Therapie von PONV	27
3.	Beobachtungsstudie „Einfluss von niedrig dosierter Haloperidolgabe auf die Inzidenz von postoperativer Übelkeit und Erbrechen“	30
3.1.	Fragestellung	30
3.2.	Material und Methoden	30
3.2.1.	Studienprotokoll	31
3.2.2.	Dokumentation der Daten	32
3.2.3.	Population	34
3.2.4.	Variablen	35
3.2.5.	Statistische Analyse	35
4.	Ergebnisse	37
4.1.	Deskriptive Datenanalyse	37
4.2.	Endpunkte	40
4.3.	Weitere Analysen	50
5.	Diskussion	51
6.	Schlussfolgerung	58
7.	Literaturverzeichnis	59
8.	Anhang	71
8.1.	Abkürzungsverzeichnis	71
8.2.	Ethikvotum	73

8.3.	Anmerkung zur statistischen Analyse	74
8.4.	Veröffentlichung der Dissertation	75
9.	Danksagung	76
10.	Lebenslauf	77
11.	Eidesstattliche Versicherung	79

1. Zusammenfassung

Postoperative Übelkeit und Erbrechen (PONV) stellt mit einer Inzidenz von etwa 20-30 % nach wie vor ein relevantes Problem in der perioperativen Medizin und insbesondere in der Anästhesiologie dar. Neben ökonomischen Aspekten wie einer verlängerten Überwachungsdauer werden postoperative Übelkeit und Erbrechen, von den meisten Patienten unangenehmer als postoperativer Schmerz empfunden. Die Prophylaxe und Therapie von PONV sollten deshalb einen Platz im Zentrum von anästhesiologischen Prozessen einnehmen. Für den deutschsprachigen Raum sind Empfehlungen zur Prophylaxe und Therapie von PONV erstmals 2007 publiziert worden, wobei diese auf Literaturrecherchen bis zum Jahr 2005 basieren und somit aufgrund neuer Erkenntnisse einer Überarbeitung bedürfen.[1] Die ebenfalls im Jahr 2007 publizierten Empfehlungen der Society for Ambulatory Anesthesia (SAMBA) fußen zwar auf Literaturrecherchen bis zum Jahre 2006, bedingen allerdings durch ihren Anspruch auf internationale Gültigkeit einen hohen Abstrahierungsgrad, der für den deutschsprachigen Raum einen direkten Transfer in Handlungsempfehlungen problematisch erscheinen lässt.[2] Die bislang für den deutschsprachigen Raum existierenden Handlungsempfehlungen zum Umgang mit postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV) sind durch ein Expertengremium aktualisiert und das Ergebnis im Rahmen einer evidenzbasierten Übersichtsarbeit dargestellt worden.[3]

Im ersten Teil der Dissertation werden die Entwicklung der Scoring-Systeme zur Abschätzung des PONV-Risikos, gängige Therapiealgorithmen sowie verschiedene Strategien zur Vermeidung von PONV eingegangen. Zudem wird neben der Erläuterung der Pathophysiologie von PONV, die Studienlage zu Monotherapien und Kombinationstherapien der gängigen pharmakologischen Substanzen zur antiemetischen Prophylaxe und Therapie vorgestellt.

Im zweiten Teil der vorliegenden Arbeit wurde die Wirkung von niedrig dosiertem (0,5mg), intravenös appliziertem Haloperidol auf die Inzidenz von postoperativer Übelkeit und Erbrechen untersucht. Haloperidol wird am Klinikum der Anesthesiologie

des Klinikums der Universität München in der Urologie, Gynäkologie und Visceralchirurgie standardmäßig eingesetzt und bisher noch nicht wissenschaftlich untersucht. Im Rahmen dieser Arbeit wurden insgesamt 2617 Eingriffe aus den Bereichen Urologie, Gynäkologie und Chirurgie im Zeitraum von 2008-2012 untersucht, wobei die Daten retrospektiv aus der elektronischen Narkosedatenbank entnommen und mittels multivariater Regressionsanalysen ausgewertet worden sind. Hauptergebnis dabei ist eine nahezu fehlende Wirkung bei weiblichen Patientinnen und eine Reduktion der PONV-Inzidenz bei männlichen Patienten um fast 60%. Zudem konnten weitere aus der Literatur bekannte Risikofaktoren in dieser Arbeit bestätigt werden.

Obwohl die Daten retrospektiv ausgewertet worden sind, geben diese Ergebnisse erste Hinweise auf geschlechtsspezifische Unterschiede hinsichtlich einer pharmakologischen Wirkung von Haloperidol, die über diese Arbeit hinaus Bedeutung erlangen könnten und bislang so nicht beschrieben wurden.

2. Einleitung

2.1. Epidemiologische und allgemeine Aspekte

Durch die zunehmende Verbesserung von Narkosetechniken und perioperativen Überwachungsmethoden konnte die anästhesiebedingte Mortalität und Morbidität gesenkt werden.[4] Gerade deshalb rücken- sowohl aus Sicht der Klinikbetreiber, vor allem aber aus Sicht des Patienten- Maßnahmen in den Vordergrund, die zum einen das Befinden und die Zufriedenheit des Patienten, zum anderen auch die Prozessqualität insgesamt verbessern sollen.[5, 6] Schon im Vorfeld gilt die größte Sorge der Patienten für die postoperative Phase dem möglichen Auftreten von Übelkeit und Erbrechen. In der Prioritätenliste steht der Wunsch, keine Übelkeit oder Erbrechen zu erleiden sogar noch teilweise vor dem der Schmerzfreiheit.[7] Neben der Verbesserung der postoperativen Analgesie wird der Reduktion der Inzidenz und Therapie von postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV) in den letzten Jahren ein hoher Stellenwert beigemessen. PONV stellt mit einer Inzidenz von etwa 30% nach wie vor eine relevante postoperative Komplikation dar.[8] Vor dem Hintergrund von etwa 8 Millionen Allgemeinanästhesien und dabei zu erwartenden 2,4 Millionen Fällen von postoperativer Übelkeit und Erbrechen wird die Relevanz des Themas verdeutlicht.[9] Die zunächst für den Patienten als subjektiv unangenehm empfundene Übelkeit kann bei zusätzlichem Erbrechen weitreichende Konsequenzen wie Aspiration, Atemwegsobstruktion, Pneumothorax, Nahtdehiszenzen und Flüssigkeitsimbilanzen haben.[8]

Unter wachsendem Kostendruck rücken zunehmend ökonomische Aspekte in den Fokus medizinischer Behandlungspfade und – strategien. Die Vermeidung von PONV könnte dabei eine Möglichkeit darstellen, die Aufenthaltsdauer im Aufwachraum und damit die Personalbindung zu reduzieren. Zudem kann die Entstehung zusätzlicher Kosten bei verzögerter Entlassung und die ungeplante stationäre Aufnahme nach ambulanten Operationen vermieden werden.[7] Glaubt man der Literatur, werden

Strategien und Leitlinien zur Prophylaxe und Therapie von PONV in der Praxis leider auch bei Hochrisikopatienten- entgegen aller Vorteile immer noch unzureichend umgesetzt.[10]

Ziel sollte es sein, die Inzidenz von PONV zu senken, ohne eine Verlagerung anderer Probleme wie zum Beispiel Schmerzen (durch restriktive Opioidapplikation) oder postoperative Dysphorie zu erzwingen, um dadurch letztlich das Wohlbefinden und die Zufriedenheit der Patienten in der postoperativen Phase zu steigern.[11]

In der Literatur sind mehrere Strategien beschrieben, das Ziel der Reduktion von PONV zu erreichen. In der vorliegenden Arbeit werden zunächst die pathophysiologischen Mechanismen von Übelkeit und Erbrechen aufgeführt und anschließend Risikofaktoren sowie die pharmakologische Prophylaxe und Therapie mit Monosubstanzen und Kombinationsmöglichkeiten erörtert. Im zweiten Teil der Arbeit wird die eigentliche Fragestellung der Arbeit beantwortet, ob niedrig dosiertes Haloperidol (0,5mg i. v.) die Inzidenz von postoperativer Übelkeit und Erbrechen reduzieren kann.

2.2. Pathophysiologie von Übelkeit und Erbrechen

Übelkeit und Erbrechen stellen grundsätzlich einen Schutzmechanismus des menschlichen Körpers vor (enteralen) Vergiftungen dar.[12] Es handelt sich dabei um einen komplexen Schutzreflex, der von diffusen Neuronenverbänden im Nucleus tractus solitarii bzw. von der, nicht durch die Blut-Hirn-Schranke geschützten, chemosensiblen Area postrema gesteuert wird.[13] Dem eigentlichen Brechakt vorausgehend ist eine Parese des Gastrointestinaltraktes um die Resorption von Giftstoffen zu verlangsamen. Eine vom Jejunum retrograd ausgerichtete Welle fördert dann den Magen- Darm- Inhalt nach oralwärts. Die gleichzeitige Relaxation proximaler

Muskelabschnitte und Einschalten der Bauchpresse befördert den Mageninhalt nach außen.[12]

Für das Verständnis der pharmakologischen antiemetischen Therapie ist die genaue Steuerung relevant. Der komplexe Fremdreflex des Erbrechens wird von Gehirnabschnitten zwischen tractus solitarius und der Olive gesteuert. Wesentliche neuronale Impulse erhält diese Zone aus vagalen Afferenzen des Magen- Darm-Traktes, aus dem Gleichgewichtssystem und der Area postrema. Da dieser Hirnabschnitt am Boden des 4. Ventrikels im unteren Teil der Rautengrube gelegen ist und nicht durch die Blut-Hirnschranke geschützt wird, kann er die Funktion eines Chemorezeptors für im Blut zirkulierende Stoffe erfüllen. Eine Vielzahl von Neurotransmittern und deren Rezeptoren sind bei der Übertragung emetogener Impulse an das Brechzentrum beteiligt.[14, 15] Die sogenannte „chemorezeptorische Triggerzone“ besitzt cholinerge M1-, dopaminerge D2-, histaminerge H1- und serotoninerge 5-HT₃ – Rezeptoren, die für die Vermittlung von Übelkeit- und Erbrechen mit verantwortlich sind.[16] Die Auslösung von Erbrechen kann durch unterschiedliche Faktoren wie z.B. Entzündungen im Bauchraum, starke Schmerzzustände, Stoffwechselkrankheiten, Reisekrankheit und Schwerelosigkeit, Hirndrucksteigerungen, Intoxikationen, psychische Einflüsse, sowie bestimmte Medikamente (z.B. Apomorphin, Digitalis, Dopaminagonisten, Zytostatika, Opioid- und inhalative Anästhetika) erfolgen.[13] Hinsichtlich der postoperativen Übelkeit und des Erbrechens ist vor allem der letzte Punkt von entscheidender Bedeutung. Um einen Überblick über die relevanten pharmakologischen Einflussmöglichkeiten zu erhalten, werden Substanzklassen die in der Area postrema an einem der genannten Rezeptoren wirken, unter Punkt 2.5 vorgestellt.

2.3. Scoring Systeme zur Abschätzung des PONV-Risikos

Zur Abschätzung der Wahrscheinlichkeit unter PONV zu leiden stehen verschiedene Scores zur Verfügung. 1993 stellten Palazzo und Evans erstmalig ein Modell zur Vorhersage von PONV vor.[7] Dabei wurden prospektiv 147 Patienten, die sich kleineren orthopädischen Eingriffen unterzogen haben, hinsichtlich einer Assoziation von unabhängigen Faktoren und der Wahrscheinlichkeit des Auftretens von PONV untersucht. Als signifikante Risikofaktoren wurden dabei das Geschlecht, eine positive PONV-Anamnese, der Gebrauch von postoperativen Opioiden sowie die Interaktion von Geschlecht und einer positiven PONV-Anamnese identifiziert. Anhand einer logistischen Gleichung konnte hierbei die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von PONV berechnet werden. Das Patientenkollektiv setzte sich allerdings nur aus Patienten eines Eingriffstyps zusammen.[17] Dieses Modell wurde anhand von 400 Patienten von Toner und Kollegen 1996 bestätigt. Wurde das Modell benutzt um eine Vorhersage für das Auftreten von PONV zu treffen, lag man in 71% der Fälle richtig.[18] Apfel und Kollegen haben 1998 ein einfacheres Scoring System vorgestellt, bei dem anhand von patienteneigenen Faktoren und der Narkosedauer die PONV-Wahrscheinlichkeit bei Inhalationsanästhesien vorausgesagt werden kann. Insgesamt 2.220 erwachsene Patienten die sich einem elektiven Eingriff in der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, der Augenklinik oder der Chirurgie unterzogen haben, wurden im Aufwachraum, sowie 24 Stunden nach dem Eingriff befragt. Von den Pflegekräften im Aufwachraum wurde zusätzlich „Würgen oder Erbrechen“ dokumentiert. In dieser Studie wurden weibliches Geschlecht, Nichtraucherstatus, lange Narkosedauer, PONV oder Reisekinetose in der Anamnese und junges Alter als Risikofaktoren für PONV unabhängig von der Art des Eingriffes identifiziert.[19] Sinclair und Kollegen präsentierten 1999 eine mathematische Formel bei der Mithilfe von 13 Parametern die PONV-Wahrscheinlichkeit berechnet werden kann.[20] Im gleichen Jahr wurde der von Apfel

und Kollegen 1998 präsentierte Score erneut modifiziert und vereinfacht. Er bestand nun nur noch aus vier Risikofaktoren:

- Weibliches Geschlecht
- Nichtraucherstatus
- PONV oder Reisekinetose in der Anamnese
- Postoperative Gabe von Opioiden

Wenn 0, 1, 2, 3 oder 4 Risikofaktoren vorliegen, beträgt das PONV-Risiko 10%, 20%, 40%, 60% oder 80%, was durch externe Validierung bestätigt wurde. [21-23] Der Apfel-Score stellt heute unter anderem wegen seiner Einfachheit den klinisch gebräuchlichsten Score dar.

Die einzelnen Scores sind in Tabelle 1 gegenübergestellt.

Autor	Abhängige Variable(n)	Anzahl der Faktoren zur Berechnung des Risikos	Risikofaktoren
<i>Palazzo 1993</i>	„postoperative sickness“/PONV		Postoperative Opiode, Reisekrankheit, weibliches Geschlecht, PONV-Anamnese, weibliches Geschlecht und Reisekinetose
<i>Koivuranta 1997</i>	PONV	5	Weibliches Geschlecht, PONV-Anamnese, OP-Dauer, Nichtraucherstatus
<i>Apfel 1998</i>	POV	5	Weibliches Geschlecht, Nichtraucherstatus, OP-Dauer, Alter, PONV-Anamnese oder Reisekinetose
<i>Sinclair 1999</i>	PONV	13	Weibliches Geschlecht, PONV-Anamnese, Nichtraucherstatus, Alter, OP-Dauer, Allgemeinanästhesie, HNO-Chirurgie, Augen-Chirurgie, orth. Eingriffe am Knie, orth. Eingriffe an der Schulter, andere orth. Eingriffe ex Knie und Schulter, plastische Chirurgie, gynäkolog. Eingriffe ex Kürettage
<i>Apfel 1999</i>	PONV	4	Weibliches Geschlecht, postoperative Opiode, Nichtraucherstatus, PONV-Anamnese oder Reisekinetose

Tabelle 1- Risikoscores, modifiziert nach [24].

2.4. Indikationen zur PONV-Prophylaxe

Durch die unterschiedlichen Weiterentwicklungen der Scoring-Systeme wird eine Risikostratifizierung für den einzelnen Patienten ermöglicht. Je nach Höhe des zu erwartenden Risikos wird die Indikation zur Durchführung einer PONV-Prophylaxe gestellt. Dabei können Einzelsubstanzen gegeben oder verschiedene antiemetische Substanzklassen zu einer „Kombinationstherapie“ addiert werden. Wird zusätzlich auf Inhalationsanästhetika, zugunsten einer total intravenösen Anästhesie (TIVA) mit Propfol verzichtet, wird häufig von einer „multimodalen Therapie“ gesprochen.[25] In den SAMBA (Society for Ambulatory Anesthesia)-Guidelines von 2007 wird bei Erwachsenen folgendes Vorgehen empfohlen: Bestimmung des patienteneigenen Risikos (weibliches Geschlecht, Nichtraucher, PONV in der Anamnese) sowie des eingriffsspezifischen Risikos (Gebrauch von postoperativen Opioiden, Eingriff mit erhöhtem Risiko für postoperative Übelkeit). Anschließend soll abgewogen werden bezüglich des Patientenwunsches, der Kosteneffektivität und der Möglichkeit zur Reduktion der „baseline-risks“ (Vermeidung von Lachgas, volatilen Anästhetika, hoch dosiertem Neostigmin und postoperativen Opioiden). Aus diesen Abwägungen und Überlegungen wird die Zahl der Risikofaktoren und die daraus resultierende PONV-Wahrscheinlichkeit bestimmt. Bei Patienten, die ein niedriges PONV-Risiko aufweisen, kann eine „wait-and-see-Strategie“ verfolgt werden. Erwachsene Patienten mit einem mittleren Risiko sollen 1-2 Interventionen erhalten und bei Patienten mit einem hohen Risiko wird die Indikation für mehr als 2 Interventionen bzw. einen multimodalen Ansatz gestellt.[2] Im deutschsprachigen Raum wird folgender Algorithmus empfohlen: zunächst wird die Anzahl der Risikofaktoren bestimmt. Weibliches Geschlecht, Nichtraucherstatus, Anamnese für PONV sowie der zu erwartende Gebrauch von postoperativen Opioiden geben jeweils einen Punkt. Pro Punkt erhöht sich die Wahrscheinlichkeit unter PONV zu leiden um etwa 20%. Bei Patienten mit 0-1 Risikofaktor (0-20% Wahrscheinlichkeit unter PONV zu leiden) sollte zugewartet

werden. Patienten mit 2 Risikofaktoren haben eine 40%ige Wahrscheinlichkeit unter PONV zu leiden. Bei ihnen sollten zwei Antiemetika aus unterschiedlichen Klassen kombiniert werden, bzw. ein Antiemetikum verabreicht und eine total intravenöse Anästhesie (Verzicht auf N₂O zugunsten von Luft) durchgeführt werden. Patienten mit drei oder vier Risikofaktoren haben eine 60 bzw. 80%ige Wahrscheinlichkeit unter PONV zu leiden. Diese Patientengruppe sollte primär eine TIVA sowie zwei antiemetisch wirksame Medikamente unterschiedlicher Klassen halten.[3]

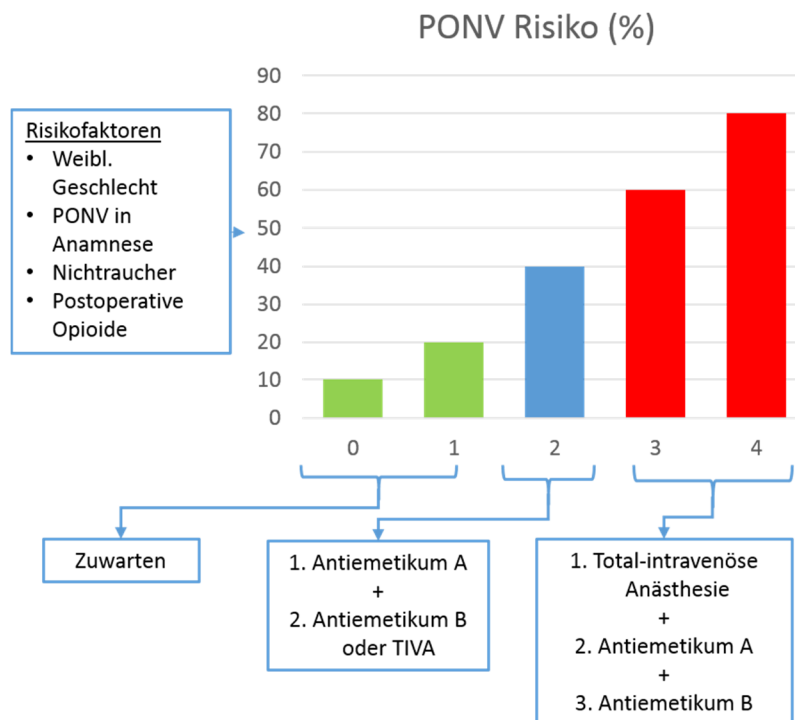


Abbildung 1- Indikation zur PONV-Prophylaxe in Abhängigkeit der Risikofaktoren. Modifiziert nach [3].

2.5. Pharmakologische Möglichkeiten zur Vermeidung von PONV (Monosubstanzen)

Neben der Wahl eines geeigneten Hypnotikums bzw. Anästhetikums stehen eine Vielzahl von Arzneimitteln zur medikamentösen Prophylaxe von PONV zur Verfügung. Die meisten von ihnen wirken als Antagonisten an spezifischen Rezeptoren an der

Area postrema sowie an freien Nervenendigungen am Nervus vagus.[3] Für unter anderem folgende Medikamentengruppen konnte eine gute Wirksamkeit nachgewiesen werden: Kortikosteroide, Serotonin-Antagonisten, Dopaminantagonisten, Histaminantagonisten, Anticholinergika und Neurokininantagonisten. Im Folgenden werden diese Medikamentenklassen tabellarisch vorgestellt.

Substanzgruppe	Wirkort	Indikation	Dosierung	Nebenwirkungen	Bemerkungen
<i>Kortikosteroide</i>	Nicht-genomisch: unklar, evtl. Modulation von anderen Rezeptoren [14]	PONV-Prophylaxe	4-8mg i.v. [26]	Hyper-/Hypotonie, Hyperglykämie	Hauptanwendungsgebiet: Immunsuppression, Antiinflammation, [27-31] Adjuvanz gegen <i>chemotherapie-induzierte</i> Übelkeit und Erbrechen, akuter, nicht-genomischer Wirkmechanismus unklar [32]
<i>Serotonin-Antagonisten</i>	5-HT3-Rezeptor Ligandengesteuerter Ionenkanal [14]		Ondansetron 4,0 mg i.v., [14]	Kopfschmerzen, Obstipation, Leberenzym-erhöhungen; Kontraindikation präexistente QT Verlängerung im EKG [14]	Hauptanwendungsgebiet: antidepressive Therapie, antiemetische Therapie, Ondansetron: Risikoreduktion für PONV von ca. 26% nachweisen [27, 33, 34]
<i>Dopamin-antagonisten (Haloperidol)</i>	Siehe Kapitel 2.5.1				
<i>Dopamin-antagonisten (Droperidol)</i>	Dopamin-rezeptor	PONV-Prophylaxe	Prophylaxe mit niedrig dosiertem Droperidol <1mg [35]	Dosisabhängig, Auftreten von UAWs (QT- Zeit-Verlängerung, extrapyramidale Symptomatik)	12/2001 „blackbox warning“ der FDA für Droperidol für bisher empfohlene Dosis veranlasst [36, 37], mögliche QT-Zeit Verlängerung und torsade de pointes [38, 39], Wiederzulassung 2008 [40]
<i>Dopamin-antagonisten (Metoclopramid)</i>	D2 Rezeptor, hohe Dosen 5- HT3-Rezeptor [26]	PONV-Prophylaxe	10-20mg p.o./i.v. [14]	Siehe oben	2003 häufigstes Antiemetikum zur Prophylaxe von PONV.[41, 42]
<i>Histamin-antagonisten</i>	H1- und muskarin-erge Rezeptoren	Prophylaxe und Therapie von Kinetosen	62mg i.v.	Sedierung	Vor Dopamin-antagonisten häufige Substanz bei PONV; Dimenhydrinat ähnliche antiemetische Wirkung wie anderen Monosubstanzen [43, 44]
<i>Anticholinergika</i>	Muskarin-erge Acetyl cholin-rezeptoren	Prophylaxe von Kinetosen	1 mg über 24 h am Vorabend OP; Zur Narkose-einleitung	Mundtrocken-heit, Sehstörungen, Akkomodationsstörungen	Hauptanwendungs-gebiet: Reisekinetosen; Kurze Wirkdauer wird durch Pflasterapplikation umgangen; Reserveantiemetikum [14]

Tabelle 2: Monosubstanzen zur PONV-Prophylaxe

Gegenstand der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung des Einflusses von Haloperidol auf die Inzidenz von postoperativer Übelkeit und Erbrechen, weshalb diese Substanz näher beleuchtet wird.

2.5.1. Haloperidol

Die Leitsubstanz der Butyrophenonderivate ist das 1959 von Janssen und Mitarbeitern entwickelte Haloperidol. Es existieren grundsätzlich verschiedene Medikamentengruppen die einen Dopaminrezeptor oder einen Subtypen des Dopaminrezeptors blockieren können: Neuroleptika (Phenothiazine, Butyrophenone) und Prokinetika (Metoclopramid, Dromperidon). Haloperidol besitzt eine hohe Selektivität für Dopamin₂- Rezeptoren, wohingegen muskarinerge, adrenerge und andere Rezeptoren kaum blockiert werden. Akut tritt eine anxiolytisch- distanzierende und erregungsdämpfende Wirkung auf, weshalb es zunächst hauptsächlich zur Kontrolle bei Agitiertheit und für die Therapie bei Delir eingesetzt wurde.[45] Erste Berichte über die Applikation von Haloperidol zur Prophylaxe von PONV stammen von Dyrberg aus dem Jahr 1960.[46] Daneben wird Haloperidol als Antiemetikum in der Palliativmedizin eingesetzt.[47] Aufgrund des Vorkommens der Dopaminrezeptoren im Bereich des Striatum, der Substantia nigra, des Hypothalamus und des limbischen Systems können bei der Anwendung eine Reihe von Nebenwirkungen auftreten: Früh dyskinesien, Spätdyskinesien, Dystonie, Akathisie, Hyperprolaktinämie sowie Störungen des intrazellulären Ionenmilieus.[14] Unerwünschte Nebenwirkungen wie dyskinesische Störungen können bereits nach kurzfristiger Zufuhr abhängig von der Dosis auftreten, wobei keine Altersabhängigkeit der extrapyramidal motorischen (EPM) Nebenwirkungen besteht [14]. Weiter Nebenwirkungen von Haloperidol können

torsade de pointes, malignes neuroleptisches Syndrom, anticholinerge Effekte oder Herzrhythmusstörungen sein.[48-50].

Aufgrund der potentiellen kardialen Nebenwirkungen ist Haloperidol in den USA, im Gegensatz zu Deutschland, nach einer FDA-Warnung 2007 nicht mehr für die intravenöse Anwendung zugelassen.[51] Sollte eine intravenöse Applikation erforderlich sein, wird diese aufgrund der möglichen QT-Verlängerung unter elektrokardiographischer Kontrolle empfohlen. Meyer-Masseti und Kollegen haben 2010 jedoch nach einer retrospektiven Literaturlauswertung geschlossen, dass eine Applikation von weniger als 2 mg i.v. kumulativ und fehlenden weiteren Risikofaktoren auch ohne EKG-Kontrolle sicher durchgeführt werden kann.[52] In der vorliegenden Arbeit wird Haloperidol unter EKG-Kontrolle und in einer Dosierung von 0,5 mg eingesetzt.

Haloperidol in der Literatur

Benevides konnte in einer dreiarmigen doppel-blind randomisierten Studie an 90 Patienten, die sich einer laparoskopischen Sleeve-Gastrektomie unterzogen haben zeigen, dass die PONV-Inzidenz nach Haloperidolgabe (2mg) sowohl früh postoperativ (0-2h) als auch nach 12-24h, geringer als nach Ondansetrongabe (8mg; 23,7% vs. 56,7%, bzw. 23,3% vs. 60%) war.[53] Wang et al konnten an einem rein weiblichen Patientenkollektiv (n=135) einen Vorteil der Kombinationstherapie aus Haloperidol (2mg, i.m.) und Dexamethason (5mg, i.v.) gegenüber Dexamethason (5mg, i.v.) alleine feststellen.[54] Diesen Vorteil des Haloperidolzusatzes konnten Chapparro und Kollegen an einem ebenfalls rein weiblichen Kollektiv nicht bestätigen. Sie führten mit 160 Patientinnen eine doppel-blind randomisierte Studie durch, bei denen die Patienten entweder Dexamethason alleine oder Dexamethason und 1,5mg Haloperidol erhielten, wobei kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen gezeigt werden konnte.[55]

Haloperidol (2mg) und Ondansetron (4mg) wiesen bei Feng und Kollegen eine ähnliche Wirksamkeit in einer doppelblind-randomisierten Studie (n=210 Patienten, dreiarmlig) auf, wobei die Gruppen gemischtgeschlechtlich (jeweils, ca. 1/3 männliche Patienten und 2/3 weibliche Patienten) waren.[56] Eine schwache Wirksamkeit einer alleinigen Haloperidolgabe (10µg/kg) bei weiblichen Patienten konnte Dagktekin 2009 in einer doppel-blind-randomisierten Studie bestätigen.[57] Bezüglich des Zeitpunktes der Haloperidolapplikation konnten Yang und Kollegen schlussfolgern, dass es für die Wirksamkeit unerheblich ist, ob Haloperidol zu Beginn oder zum Ende der Operation gegeben wird. An einem gemischt chirurgischen Patientenkollektiv (n=244 Patienten) konnten Rosow und Kollegen eine ähnliche Wirksamkeit von Haloperidol (1mg, i.v.) und Ondansetron zeigen.[58]

Trotz der bisher gezeigten schwachen Wirksamkeit bei Frauen, beschreiben Chu et al in einer doppel-blind-randomisierten Studie an 400 Frauen (vierarmig) eine gute Wirksamkeit von Haloperidol gegenüber des Placebos (37% PONV vs. 65%).[59] Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Wang und Kollegen die an 150 weiblichen Patienten prospektiv eine gute Wirksamkeit von Haloperidol zur PONV-Reduktion zeigen konnten (24% vs. 49%).[60] Auch Lee und Kollegen konnten eine gute Wirksamkeit von Haloperidol (2mg, i.v.) bei weiblichen Patientinnen nachweisen.[61] Eine fehlende oder allenfalls schwache Wirksamkeit von Haloperidol (1mg i.v.) bei Patientinnen, die sich einem gynäkologischen Eingriff unterzogen haben, publizierten Aouad und Kollegen 2007.[62] Büttner und Kollegen haben in einer Meta-Analyse insgesamt 1397 Patienten eingeschlossen die Haloperidol erhalten haben (Kontrollgruppe, n= 1071). Dabei stellte sich eine fehlende Wirksamkeit für 0,25 mg heraus, eine number-needed to treat (NNT) für 0,5-4 mg i.v. von 3,2 bis 5,1 ohne Evidenz für die Dosisabhängigkeit. Für 1 mg konnte eine NNT von 6 und für 2 mg eine NNT von 4 demonstriert werden.[63]

Insgesamt ist die Wirkung von Haloperidol in den bisher vorliegenden Daten nicht ganz einheitlich. Während einige Arbeiten eine gute Wirkung zeigen, sind andere vor allem

hinsichtlich ihrer geschlechtsspezifischen Wirkung für die Interpretation der vorliegenden Studie interessant.

2.6. Pharmakologische Möglichkeiten zur Vermeidung von PONV (Kombinationen)

Eine ideale Monotherapie reduziert die Wahrscheinlichkeit PONV zu erleiden um etwa 30%, eine völlige Vermeidung ist demzufolge damit nicht zu erwarten, weshalb dazu übergegangen worden ist, unterschiedlichste Kombinationstherapien zu untersuchen.[64] Unter anderem Eberhardt und Rüscher zeigten in großen Studien die Bedeutung von Kombinationstherapien.[34, 65] Theoretisch wäre zwar eine sehr große Anzahl von Kombinationen möglich, an dieser Stelle werden aber nur sinnvolle, von der „Society for Ambulatory Anesthesia“ empfohlene und gut untersuchte Kombinationen tabellarisch vorgestellt:

Kombination	Autoren	Dosis	Kernaussagen/Bemerkungen
<i>Droperidol und Dexamethason</i>	Sanduende et al. [66]	8mg Dexamethason + 10µg/kg Droperidol	Additive Wirkung, Kombination effektiver als Monotherapie
	Apfel et al. [27]	5mg Dexamethason + 1,25mg Droperidol	Monosubstanzen etwa 26% Risikoreduktion, Kombination reduziert PONV Inzidenz analog der Multiplikation der relativen Risikoreduktion
<i>5-HT3-Antagonisten und Dexamethason</i>	Henzi et al. [30]	v.a. 8-10mg Dexamethason + Ondansetron/ Granisetron	Metaanalyse, Reduktion von 33% ohne Prophylaxe auf 1,4% mit Kombination
	Gan et al. [67]	8mg Dexamethason + 0,1 mg Granisetron oder 4mg Ondansetron	Kein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Kombinationen
	Leksowski et al. [68]	8mg Dexamethason + 4mg Ondansetron	Untersuchung von verschiedenen Kombinationen, beste Wirksamkeit Dexamethason+Ondansetron
<i>5-HT3-Antagonisten und Droperidol</i>	Eberhart et al. [34]	Nicht einheitlich	Metaanalyse, 8 randomisierte Studien, positiver Trend, keine statistische Signifikanz, keine Empfehlung
<i>5-HT3-Antagonisten, Dexamethason und Droperidol</i>	Habib et al. [69]	Nicht einheitlich	Metaanalyse, 33 Studien, 3447 Patienten, Kombination von 5-HT3-Antagonisten mit Dexamethason oder Droperidol sign. besser als 5-HT3 alleine.

Tabelle 3: Beschreibung von ausgewählten Kombinationsmöglichkeiten zur Prophylaxe von PONV.

Die Literatur zur Kombination von Haloperidol und Dexamethason soll vor dem Hintergrund der Fragestellung und der klinischen Relevanz näher beleuchtet werden.

Chaparro und Gallo konnten in einer randomisierten Doppelblindstudie, in die 160 Nichtraucherinnen (und Hochrisikopatientinnen) eingeschlossen wurden, den Vorteil der Kombination von Haloperidol und Dexamethason gegenüber einer Monotherapie mit Dexamethason bezüglich des niedrigeren Auftretens von PONV herausstellen.

Alle Patientinnen erhielten zu Beginn der Operation 8,0 mg Dexamethason. Der Interventionsarm erhielt am Ende der Operation 1,5 mg Haloperidol, die Kontrollgruppe erhielt ein Placebo. Endpunkt war das Auftreten von Übelkeit oder Erbrechen in den

ersten 6-24 h, wobei sich nur hinsichtlich des Erbrechens ein signifikanter Unterschied zwischen der Kombinationsgruppe und der Kontrollgruppe zeigte (RR 0.57 nach 6h bzw. RR 0,54 nach 24h).[55]

2012 verglichen Wang, Tsay und Huang in einer randomisierten klinischen Studie die Wirksamkeit von Dexamethason mit Ondansetron und Haloperidol bezüglich des Auftretens von PONV bei Patienten mit einer patienten- kontrollierten Analgesie. Eingeschlossen in die Studie waren 135 weibliche Patienten. Die PONV Inzidenz war in der Gruppe die Dexamethason und Haloperidol erhielt 35%, und signifikant niedriger als in der Gruppe, die nur Dexamethason erhielt (57%).[54]

Fünfhundert Frauen die sich einer laparoskopischen Hysterektomie unterzogen, wurden in der randomisierten Doppelblindstudie von Chu 2008 bezüglich der Reduktion der PONV-Inzidenz unter anderem nach der prophylaktischen Gabe von Haloperidol plus Dexamethason untersucht. Die PONV Inzidenz betrug in der Haloperidolgruppe (2,0mg) 37%, in der Dexamethasongruppe (5,0mg) 38%-und in der Kontrollgruppe, welche eine Kochsalzlösung erhielt, 65%. Lediglich 19% der Frauen die eine Kombination aus Haloperidol (2,0 mg) und Dexamethason (5,0 mg) erhielten litten unter PONV, wodurch eine größere Reduktion der PONV Inzidenz mit der Kombinationstherapie aus Haloperidol 2mg und Dexamethason 5mg im Vergleich zur Monotherapie erreicht werden kann.[59]

Rüsch et al. konnten in einer randomisierten Studie in die 242 Patienten eingeschlossen wurden, einen positiven additiven Effekt von Haloperidol und Dexamethason, bzw. Droperidol und Dexamethason gegenüber eine Monotherapie darstellen (jeweils 33% PONV-Inzidenz vs. 51%).[65]

2.7. Anästhesiologische Verfahren

Wie bereits beschrieben können Substanzen für die primäre Indikation der prophylaktischen Antiemesis eingesetzt werden. Darüber hinaus kann mit der Wahl

des anästhesiologischen Verfahrens und der verwendeten Anästhetika, Hypnotika oder Opioide das Risiko für PONV beeinflusst werden.

2.7.1. Propofol zur Induktion und Aufrechterhaltung der Allgemeinanästhesie

Neben der Aufrechterhaltung der Allgemeinanästhesie mit volatilen Substanzen stehen dem Anästhesisten auch intravenöse Medikamente wie Propofol zur Verfügung, die einen günstigen Effekt auf das PONV- Risiko zu haben scheinen.

In einer randomisierten Studie aus Korea 2013, konnten Orhan und Kollegen ein signifikant niedrigeres Auftreten von PONV mit Aufrechterhaltung der Narkose durch Propofol, gegenüber einer volatilen Anästhesie feststellen (ohne quantitative Angabe einer Reduktion). Es wurden Patienten untersucht die sich einer perkutanen Nephrolithotomie unterzogen.[70]

1997 zeigten Gan und Kollegen in einer Studie bei der sie 89 Patienten einschlossen die bereits in einer vorausgehenden Narkose unter PONV litten, dass die Rate des wiederholten Auftretens von PONV durch die Verabreichung von Propofol um 50% reduziert werden konnte.[71] Im selben Jahr wurde in einer systematischen Übersichtsarbeit von Tramer und Kollegen die Bedeutsamkeit von Propofol zur Narkoseaufrechterhaltung (TIVA) hinsichtlich einer deutlichen PONV- Reduktion bestätigt. Die Risikoreduktion für PONV bezieht sich dabei vor allem auf die ersten sechs Stunden. Die number-needed to treat für alle emetischen Ereignisse betrug für Propofol dabei 4,9.[72] Die deutlich geringere Inzidenz von PONV innerhalb der ersten sechs Stunden bei Narkoseaufrechterhaltung mittels einer TIVA konnten Kim und Kollegen bestätigen. Sie schlossen 99 Frauen in eine Studie ein, die sich einer endoskopischen Thyreoidektomie unterzogen haben. Dabei kamen zwei unterschiedliche anästhesiologische Verfahren zur Anwendung: zum einen eine Sevofluran basierte Narkose und zum anderen eine total intravenöse Narkose. Es konnte ein deutlich niedrigeres Auftreten von PONV im Rahmen einer TIVA in der

frühen postoperativen Phase (0-6 Stunden postoperativ) festgestellt werden (14,6% vs. 51,3%).[73] Fero und Kollegen empfehlen, auf eine inhalative Anästhesie zugunsten einer total intravenösen Anästhesie bei Risikopatienten zu verzichten.[25]

2.7.2. Volatile Anästhetika

Volatilen Anästhetika werden proemetogene Eigenschaften zugeschrieben, weswegen sie häufig Gegenstand klinischer Studien in Zusammenhang mit postoperativer Übelkeit und Erbrechen sind.

Apfel und Kollegen untersuchten 2002 in einer randomisierten Studie an 1.180 Patienten die sich einem operativen Eingriff unterzogen, den Zusammenhang von PONV und volatiler bzw. intravenöser Anästhesieverfahren. Von diesen Patienten erlitten 355 Patienten in den ersten 24 postoperativen Stunden PONV. Es konnte festgestellt werden, dass die führende Ursache für PONV in den ersten Stunden nach der Narkose das volatile Anästhesieverfahren war (Odds Ratio 95%). Eine Dosisabhängigkeit wurde bei den volatilen Anästhetika im Gegensatz zu Propofol festgestellt. Der proemetische Effekt war höher als der, anderer Risikofaktoren. Bei Patienten mit einem hohen Risiko für PONV, sollte deshalb eine inhalative Narkoseaufrechterhaltung (zugunsten einer TIVA) vermieden werden.[44, 74]

In einer Studie aus dem Jahr 2004 bei der 5.199 Hochrisikopatienten für PONV eingeschlossen wurden, konnte eine Reduktion von PONV durch eine Reduzierung und/oder durch eine Vermeidung eines volatilen Anästhesieverfahrens gezeigt werden.[27] In Zusammenschau der bisher durchgeführten Studien sollte bei Patienten mit einem hohen Risikofaktor für PONV auf ein volatiles Anästhesieverfahren (zugunsten einer TIVA) verzichtet werden.[75]

2.7.3. Opiode

In der Literatur wird den Opioiden eine proemetische Wirkung nicht nur im perioperativen Umfeld zugeschrieben. Etwa 50% der Patienten, die eine patientenkontrollierte Analgesie (PCA) mit i.v. Opioiden erhalten, leiden unter Übelkeit und Erbrechen, wobei von Unterschieden bezüglich der Emetogenität der Opiode ausgegangen werden kann.[76] Tramadol wirkt dabei emetogener als Morphin.[77-79] Die Emetogenität von Piritramid, Oxycodon und Hydromorphin ist vergleichbar mit der von Morphin. [80-82] Fentanyl und Remifentanyl wird laut aktueller Studienlage ein geringerer emetogener Effekt als Morphin zugeschrieben.[83, 84]

Da eine perioperative Opioidgabe vor allem bei allgemeinanästhesiologischen Verfahren meist Teil eines balancierten Konzepts ist, wird hinsichtlich der Therapie von PONV die gleiche Medikation wie bei opioidinduziertem Erbrechen empfohlen.[3] Im Rahmen einer morphinbasierten PCA welche häufig mit PONV bzw. opioidinduziertem Erbrechen assoziiert ist, hat sich Droperidol als wirksam erwiesen.[85] In einer Studie von Wang et al aus dem Jahr 2012 bestätigte sich die Wirksamkeit einer Kombinationstherapie bei Übelkeit und Erbrechen im Rahmen einer patientenkontrollierten Analgesie. Es zeigte sich eine höhere Effektivität von Dexamethason und Haloperidol (PONV Inzidenz, 35%) bzw. Dexamethason und Ondansetron (30%) als bei einer Prophylaxe mit Dexamethason alleine (57%).[54]

2.7.3 Regionalanästhesiologische Verfahren

Alleinige Regionalanästhesiologische Verfahren sind mit einem deutlich geringeren Risiko für das Auftreten von postoperativer Übelkeit und Erbrechen im Gegensatz zur Allgemeinanästhesie verbunden. Bei peripheren Leitungsblockaden tritt Übelkeit und Erbrechen praktisch nur bei Lokalanästhetikaüberdosierung und daraus resultierenden

Hypotensionen und Bradykardien auf.[86, 87] Die Zuordnung zu klassischem PONV erscheint hinsichtlich der genannten Hypotonie fraglich. Wahrscheinlicher ist das Erbrechen auf eine vagale Komponente zurückzuführen. Bei rückenmarksnahen Leitungsanästhesien liegt die Inzidenz von PONV bei 5 bis 15 %.[88, 89] Da die Gabe bestimmter Antiemetika einen weiteren Blutdruckabfall bedingen könnte, wäre die Verabreichung in diesem Falle eher kontraproduktiv. Bei hypotonieassoziiierter Übelkeit und Erbrechen soll dagegen mit Vasopressoren, (Anticholinergika und Volumenersatz) therapiert werden, um einen weiteren Blutdruckabfall zu verhindern.[88, 89] Bei der Reduktion des „Baseline-Risikos“ stellt die Verwendung von regionalanästhesiologischen Verfahren anstelle einer Allgemeinanästhesie eine Möglichkeit dar. Neben alleinigen regionalanästhesiologischen Verfahren stellt auch die Kombination aus Regional- und Allgemeinanästhesie zumindest theoretisch eine Option dar das PONV-Risiko über eine Einsparung der Opioid-Menge zu beeinflussen.[20, 90]

Roberts konnte 2005 zeigen, dass der Opioidbedarf bei Patienten, die ein Lokal-/ oder Regionalanästhesiologisches Verfahren erhielten, deutlich geringer war und damit verbunden auch das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen.[91]

Folgende Aspekte sind grundsätzlich bei der Entscheidung einer PONV Prophylaxe zu berücksichtigen:

- Ein vergleichbarer antiemetischer Effekt von Dexamethason, Droperidol und Ondansetron konnte für die Reduktion des PONV Risikos um 26% aufgezeigt werden
- Eine TIVA (Propofol anstelle volatiler Anästhetika und Luft anstelle von Lachgas) erwies sich als effektiv
- Eine Kombination beider oben aufgeführter Effekte sind additiv

- Keine Hinweise existieren für die Spezifität oder Kombination eines bestimmten Antiemetikums für eine Operation/ Art des Eingriffes

2.8 Therapie von PONV

Kommt es zum Auftreten von postoperativer Übelkeit und Erbrechen ist eine zügige Behandlung indiziert, zum einen aus Sicht des Patientenkomforts, zum anderen aber auch weil die Beschwerden sonst häufig persistieren.[92]

Aufgrund der guten Evidenz hinsichtlich der Wirksamkeit der Medikamente zur *Prophylaxe* von PONV und einer vergleichbaren Wirksamkeit bei der *Therapie* von PONV können grundsätzlich Medikamente die zur Prophylaxe von PONV eingesetzt werden auch zur Therapie für PONV verwendet werden.[3] Tritt postoperative Übelkeit und Erbrechen, jedoch trotz medikamentöser Prophylaxe auf, sollte bevorzugt ein Antiemetikum einer anderen Klasse als das prophylaktisch applizierte, verabreicht werden.[93, 94]

Im Folgenden werden mögliche Therapieverfahren in Abhängigkeit des PONV Risikos und der medikamentösen Prophylaxe dargestellt (siehe auch Abbildung 2).

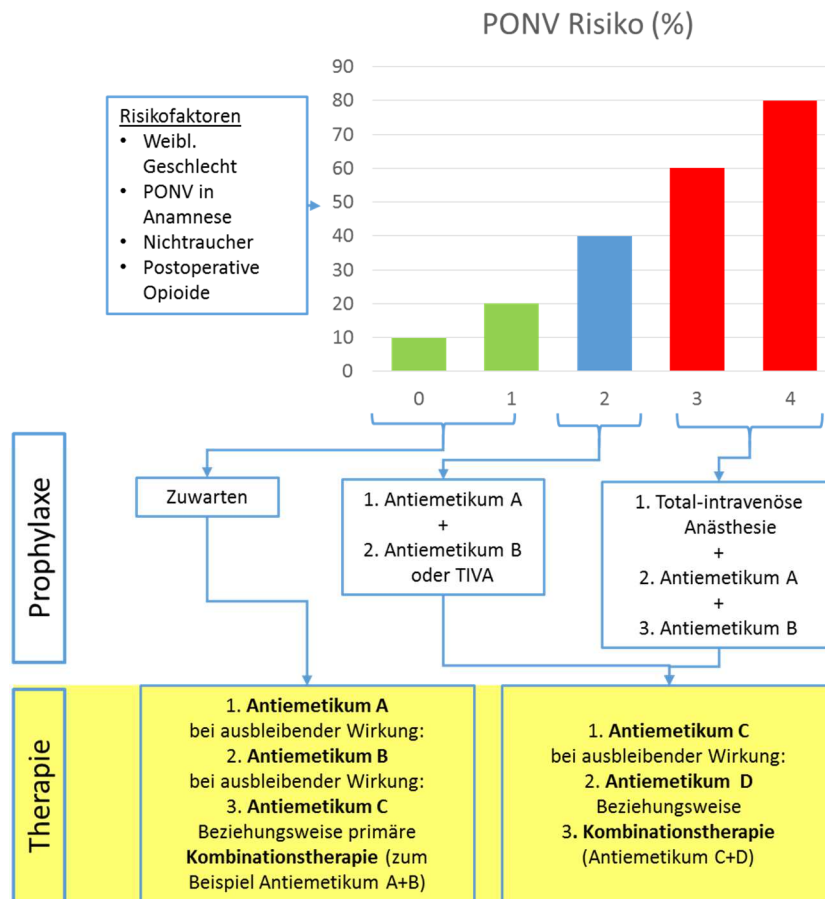


Abbildung 2: Therapiemöglichkeiten in Abhängigkeit des PONV-Risikos und der bereits durchgeführten Prophylaxe. Modifiziert nach [3].

Falls noch keine medikamentöse Prophylaxe appliziert wurde, wird empfohlen auf „first line“ Substanzklassen (beispielsweise 5-HT₃- Rezeptorantagonisten, Haloperidol, Droperidol) zurückzugreifen. Serotoninantagonisten wären zur Therapie von PONV in niedrigerer Dosierung als wie sie zur Prophylaxe notwendig sind ausreichend.[2] Aufgrund der Praktikabilität werden sie aber meist in gleicher Dosierung wie zur Prophylaxe verabreicht.[3, 95]. Bei Medikamenten anderer Substanzklassen werden häufig (u.a. auch aufgrund der Praktikabilität) ebenfalls gleiche Dosierungen für Therapie und Prophylaxe eingesetzt.[96]

Falls keine Wirksamkeit bei einer Monotherapie mit einem oben genannten Antiemetikum eintritt, sollte zunächst auf ein anderes „first line“ Antiemetikum zurückgegriffen werden. Spätestens bei einem dritten Versuch der Monotherapie ist

eine Kombinationstherapie zu erwägen.[3] Die Datenlage zur Monotherapie ist allerdings nicht ganz eindeutig, da Rüsç und Eberhardt in ihren Arbeiten 2007 und 2000 empfehlen, ein kombiniertes Vorgehen generell zu erwägen, da trotz Therapie in den folgenden 24 Stunden das Wiederauftreten von PONV 35%- 50% bei einer Monotherapie betragen kann.[34, 65] Eberhardt et al konnten in einer Metanalyse aus dem Jahr 2000 zeigen, dass sich der Trend der Kombinationstherapie durchsetzt. Dies bezieht sich vor allem auf die Daten von Droperidol und 5-HT₃-Rezeptorantagonisten.[34] Rüsç und Kollegen konnten den Vorteil einer Kombinationstherapie bei der medikamentösen Therapie mit Dexamethason plus Dolasetron oder Dexamethason plus Haloperidol gegenüber einer Monotherapie mit Dolasetron oder Haloperidol (in bestimmten Fällen) ebenfalls zeigen.[65]

Vergleichbare Effektivitäten sind für andere Kombinationen von Antiemetika anzunehmen.[3] Prinzipiell gilt, dass Medikamente die einen langsameren Wirkeintritt haben (beispielsweise Dexamethason, Scopalamin), nicht als Einzelintervention sondern in Kombination mit einem Antiemetikum mit kürzerem Wirkeintritt im Rahmen der Therapie zur Anwendung kommen sollten.[97, 98] Ebenfalls sollte bei der Planung einer Strategie zur Therapie von PONV berücksichtigt werden, dass bestimmte antiemetische Substanzklassen (z.B. Propofol) nur intraoperativ in ausreichendem Maße zur Verfügung stehen. Ebenfalls sollte erwogen werden, Substanzen mit längerem Wirkeintritt (z.B. Dexamethason) eher prophylaktisch zu applizieren, um Medikamente mit kürzerem Wirkeintritt und guter Wirksamkeit (z.B. Ondansetron) zur Therapie zur Verfügung zu haben.

3. Beobachtungsstudie „Einfluss der intraoperativen Haloperidolgabe auf die Inzidenz von postoperativer Übelkeit und Erbrechen im Aufwachraum“

3.1. Fragestellung

Obwohl die PONV Inzidenz mit 30% eine relevante postoperative Komplikation darstellt, werden Strategien und Leitlinien zur Prophylaxe auch bei Hochrisikopatienten viel zu wenig umgesetzt. [8, 10] Im ersten Teil der Arbeit wurden diese Strategien und Leitlinien und das führende Score System näher beleuchtet. Es konnte dabei herausgestellt werden, dass Haloperidol – zumindest in einigen Studien- eine gute Wirksamkeit als PONV Prophylaxe gezeigt hat.[61, 62] Insgesamt waren die Ergebnisse für Haloperidol allerdings eher uneinheitlich und zum Teil widersprüchlich. An der Klinik für Anaesthesiologie wird seit längerer Zeit in einigen Bereichen niedrig dosiertes Haloperidol (0,5mg i.v.) nach der Narkoseeinleitung zur Prophylaxe von Haloperidol eingesetzt, wobei der Effekt aber noch nicht wissenschaftlich untersucht wurde. Es ergeben sich daher folgende (Haupt-) Fragestellungen:

- Kann niedrig dosiertes Haloperidol die Inzidenz von PONV im Aufwachraum reduzieren?
- Verlängert das Auftreten von PONV die Verweildauer im Aufwachraum?

3.2. Material und Methoden

Die Studienpopulation umfasst eine Auswahl an Patienten, die sich in den Jahren 2008 bis 2012 am Klinikum der Universität München einer Allgemeinanästhesie oder Kombinationsanästhesie (Allgemeinanästhesie plus Regionalanästhesie) unterzogen haben. Es wurden Patienten mit einer Narkosedauer > 28 Minuten und häufigen Eingriffen aus den Bereichen Urologie, Gynäkologie und Chirurgie eingeschlossen (OPS-Codes siehe Abbildung 5 und Tabelle 3). Aus dem online Dokumentationssystem Narkodata (Fa. IMESO®) wurden retrospektiv Daten von

insgesamt 2617 Narkoseverfahren für die weiteren Analysen herangezogen. Mittels multivariater Regression wurde der Einfluss von niedrig-dosiertem Haloperidol nach Narkoseeinleitung (0,5 mg) auf die Inzidenz PONV im Aufwachraum nach untersucht. Für die Auswertung wurden die Statistikprogramme R, SPSS und Microsoft Excel verwendet.

Nach Beratung durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der LMU München, war für diese Studie kein Einverständnis der jeweiligen Patienten erforderlich. Die Studie wurde von der Ethikkommission unter der Nummer 042/13 hinsichtlich ihrer ethisch-rechtlichen Unbedenklichkeit positiv votiert.

3.2.1. Studienprotokoll

In dieser registerbasierten Kohortenstudie wurden Patienten eingeschlossen, die entweder 0,5 mg Haloperidol als PONV Prophylaxe (Haloperidol Gruppe) oder keine antimetische Substanz (Nicht Haloperidol Gruppe) erhalten hat. Die Haloperdidol Gruppe hat das Medikament zur oder kurz nach der Narkoseeinleitung erhalten (Abbildung 3).

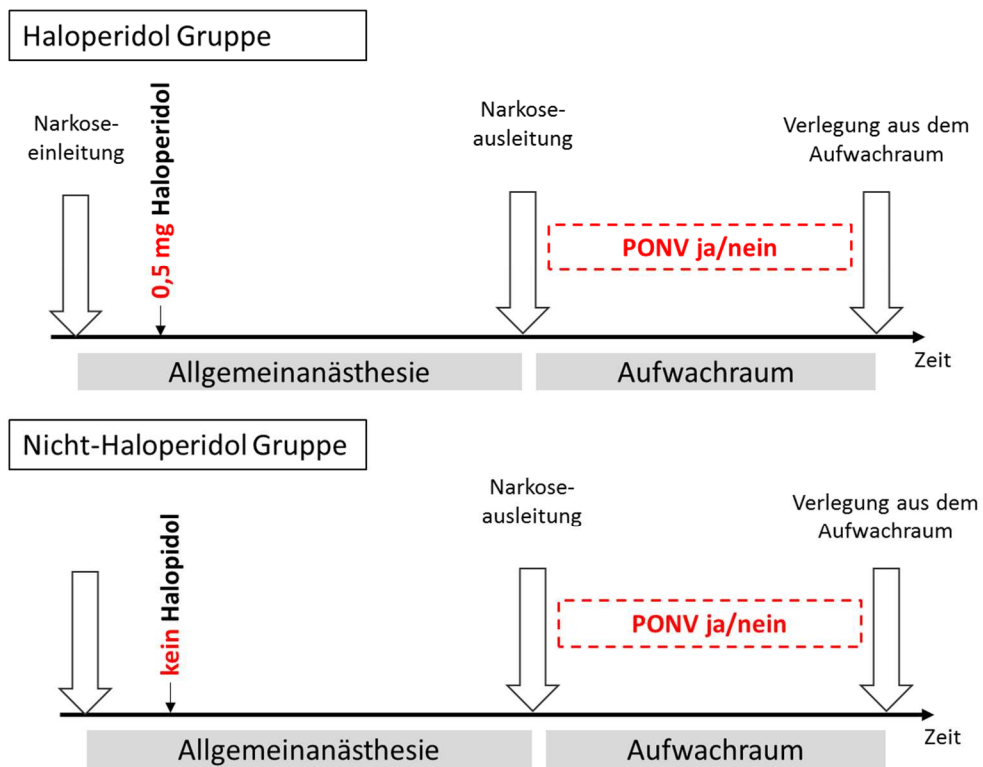


Abbildung 3 - Studienprotokoll

3.2.2. Dokumentation der Daten

Die notwendigen Informationen über die Patienteneigenschaften und Details der Operationen wurden aus einem Patientenregister gewonnen, welches im Folgenden näher erläutert wird.

An der Klinik für Anaesthesiologie wird für die Dokumentation der Narkose- und patientenspezifischen präoperativen Daten die Software NarkoData (Version 4.7.0.3) der Firma IMESO GmbH verwendet. Die letzten NarkoData-Versionen sind in Ihrer Benutzeroberfläche an Standardpapierprotokolle angelehnt. Es wird durch NarkoData eine permanente sichtbare Verlaufsdokumentation gewährleistet, die die präoperative Visite, den perioperativen Verlauf -einschließlich Aufwachraum- und die postoperative Überwachung beinhaltet. Durch farbliche Unterschiede wird die Erkennungssicherheit gewährleistet. Daten können über die Eingabe in Freitextfelder, durch Ankreuzen von Auswahlmöglichkeiten, und der Auswahl aus vordefinierten Listen eingegeben werden.

Über eine serielle Schnittstelle zum Patientenmonitor und den Narkosegeräten werden sämtliche Vital- und Beatmungsparameter automatisch online übernommen. Zusätzlich besteht die Möglichkeit des Importes von z.B. Labordaten aus dem Krankenhausinformationssystem (KIS). Die Reihenfolge der Dateneingabe erfolgt nach dem realen anästhesiologischen Ablauf. Der abgeschlossene Datensatz wird nach einer Vollständigkeitsprüfung durch das Programm in die Datenbank importiert. Aus dieser Datenbank können nun sämtliche Daten wie in der vorliegenden Arbeit für weitere Analysen exportiert werden. In Abbildung 4 ist ein exemplarischer Auszug aus einem Narkoseprotokoll dargestellt.

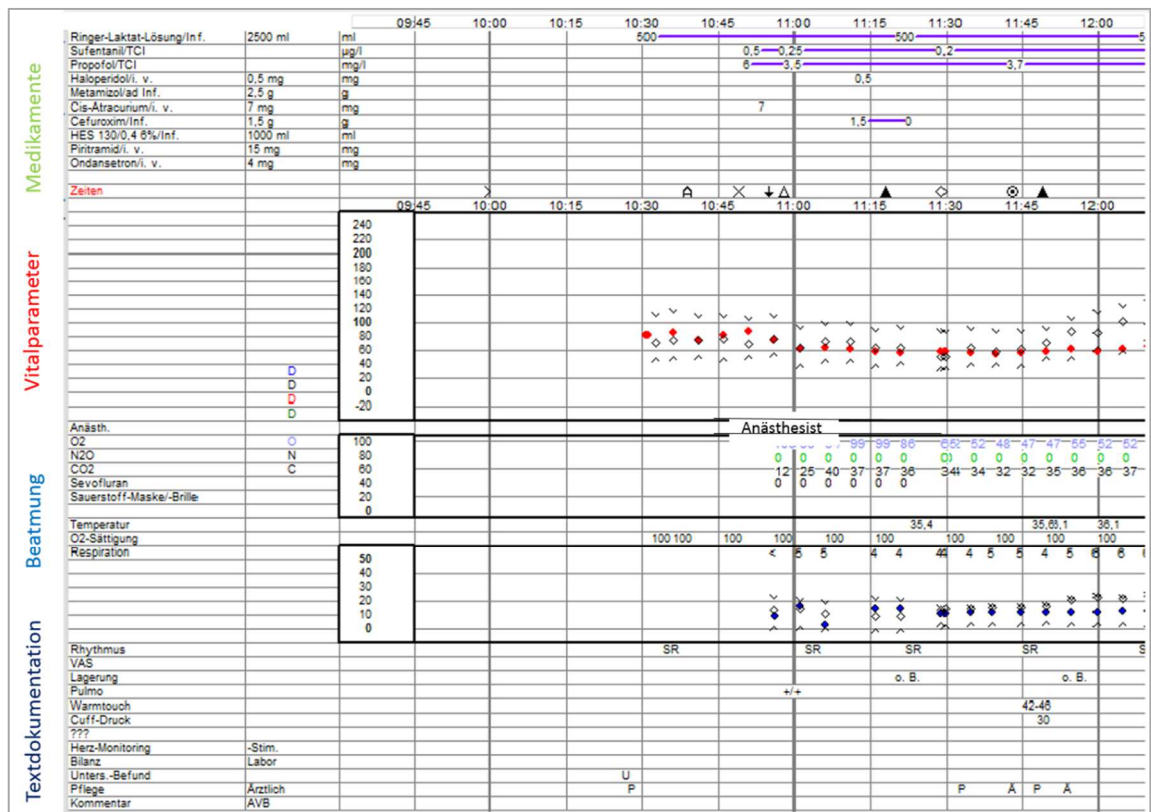


Abbildung 4 – Exemplarischer (modifizierter) Auszug aus der Narkosedatendokumentationssoftware Narkodata

3.2.3. Population

In die Studie wurden Patienten eingeschlossen, die eine Allgemeinanästhesie oder eine Kombination aus Allgemeinanästhesie und Regionalanästhesie zwischen dem 07.01.2008 und dem 09.06.2012 am Klinikum der Universität München erhalten haben. Es wurden dabei folgende Einschlusskriterien festgelegt. Mindestalter der Patienten von 18 Jahren und häufige, jedoch definierte Operationsverfahren in den Bereichen Urologie, Gynäkologie und Chirurgie.

Patienten, die eine andere Haloperidoldosis als 0,5 mg i.v. erhalten haben, wurden ebenso ausgeschlossen wie Patienten die Ondansetron, Metoclopramid oder Dexamethason i.v. vor oder während der Narkose erhalten haben.

Insgesamt erfüllten 2.617 im Patientenregister dokumentierte Operationsverfahren diese Kriterien (Abbildung 5).

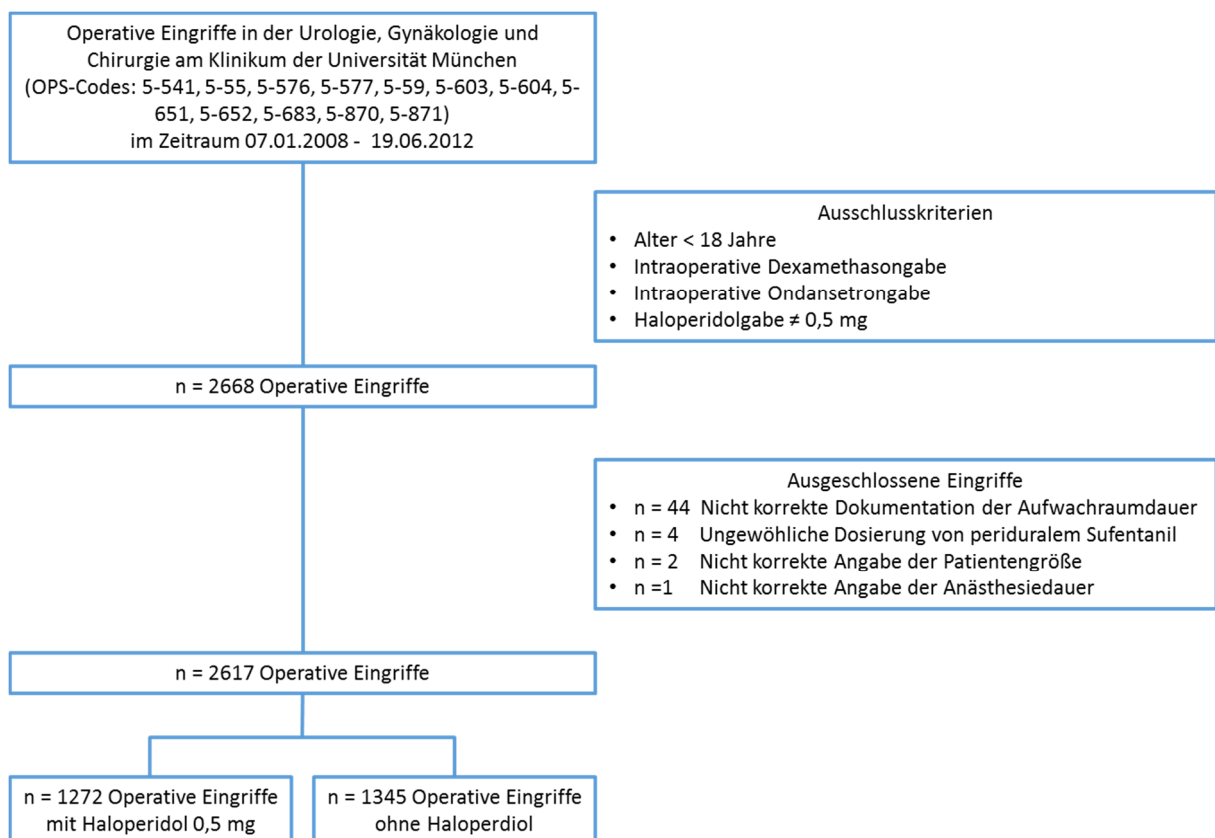


Abbildung 5: Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien und operative Eingriffe

3.2.4. Variablen

Im Rahmen der Analyse der aus Narkodata exportierten Daten wurden Kriterien festgelegt, nach denen entschieden werden konnte, ob PONV tatsächlich vorliegt oder nicht. Nachdem es, wie oben beschrieben verschiedene Möglichkeiten gibt, Daten in die Dokumentationssoftware einzugeben, wurde die Dokumentation einer PONV Therapie als stabiler Detektor für das Vorliegen von PONV definiert und identifiziert.

Das Medikament Ondansetron ist dabei am Klinikum der Universität München als „first-line“ Medikament bei der Therapie von PONV etabliert. Es wurde daraufhin das Merkmal „PONV“ bei Patienten registriert, sobald sie entweder Ondansetron nach der Operation während der postoperativen Überwachungszeit erhielten oder, wenn „Übelkeit/Erbrechen“ bzw. „PONV“ vom behandelnden Team in Narkodata dokumentiert wurde. Die postoperative Überwachungszeit wurde definiert als die Zeit ab der Extubation bis zur Entlassung aus dem Aufwachraum.[99]

Intravenös und peridural applizierte Medikamente wurden manuell vom behandelnden Anästhesisten in der Software NarkoData dokumentiert. Die Daten der inhalativen Anästhesie (Maximum und jeweilige Konzentration) wurden automatisch vom Narkosegerät in die Software Narkodata übernommen.

Patienteneigenschaften, wie biometrische Daten, PONV-Anamnese, Raucherstatus, usw., wurden von einem standardisierten präoperativen Befundbogen manuell während der Allgemeinanästhesie vom narkoseführenden Anästhesisten in das Programm eingegeben.

3.2.5. Statistische Analysen

Da in Beobachtungsstudien die Behandlung innerhalb der jeweiligen Gruppen nicht randomisiert ist, treten gewöhnlich systematische Unterschiede in den Eigenschaften der Behandlungs- und der Kontrollgruppe auf. Dies kann zu einer verzerrten

Effektschätzung der Behandlungsgruppe führen, wenn die Unterschiede nicht ausreichend in die statistische Analyse mit einbezogen werden. Um dem entgegenzuwirken kann man die multivariate Regressionsanalyse oder die Propensity Score-Analyse anwenden.[100, 101]

Beide Verfahren wurden in der gegenwärtigen Arbeit benutzt um den Unterschieden zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe gerecht zu werden.

Um den Einfluss von Haloperidol auf PONV nun untersuchen zu können, wurde ein logistisch additives Regressionsmodell mit der Endpunktvariable „Auftreten von PONV“ erstellt. Neben der Variable „Haloperidol ja bzw. nein“ wurden in diesem Modell folgende unterschiedliche Variablen betrachtet: Geschlecht, Alter, Gewicht, Größe, Raucherstatus, PONV in der Anamnese, Operationsverfahren, Anästhesieverfahren, Dauer der Narkose, Sufentanil-Menge, Remifentanil-Menge, Piritramid-Menge, Sevofluran-Konzentrationen und Propofol-Menge.

In einem additiven Modell werden die Effekte von metrischen Confounder Variablen über glatte Funktionen beschrieben, die es erlauben den Effekt flexibel zu modellieren. Sogenannte „Tuning Parameter“, die die Glattheit der Kurve steuern, wurden mittels Kreuzvalidierung angepasst (was bereits in mgcv implementiert ist). Die Effekte aller metrischen Kovariablen wurden dabei über glatte Funktionen modelliert. 95% Konfidenzintervalle wurden dabei punktweise berechnet, welche dann angeben ob das Odds Ratio für einen bestimmten Wert der jeweiligen Prädiktorvariable signifikant von 1 abweicht. Dies ist der Fall, wenn das Konfidenzintervall für das logarithmierte Odds Ratio den Wert 0 nicht überdeckt. Neben allen Haupteffekten wurde ein Interaktionseffekt zwischen Geschlecht und Haloperidol ins Modell mit aufgenommen, was die Schätzung einer geschlechter-spezifischen Assoziation zwischen Haloperidol und PONV ermöglicht (die Entscheidung für die Aufnahme des Interaktionseffektes wurde basierend auf Post-Hoc Analysen getroffen).

In einer zweiten Analyse benutzten wir den Propensity Score zur Einordnung der weiblichen und männlichen Patienten, um zu sehen ob die Ergebnisse des Propensity Scores mit den zugehörigen des multivariablen Regressionsmodells übereinstimmen.

Neben der Untersuchung des reinen PONV-Risikos wurde in einem zweiten Modell, die Verweildauer im Aufwachraum bei Patienten die unter PONV litten mit denjenigen Patienten die nicht unter PONV litten, verglichen. Dabei wurden die Variablen Geschlecht, Alter, Gewicht, Größe, Raucherstatus, PONV in der Anamnese, Operationsverfahren, Anästhesieverfahren, Haloperidol als PONV Prophylaxe, Sufentanil-, Remifentanil, Piritramid, Sevofluran-, und Propofolmenge verglichen. Es wurde ein lineares additives Regressionsmodell verwendet, das alle Haupteffekte und Abhängigkeiten zwischen Haloperidol und Geschlecht berücksichtigt. Eine logarithmische Transformation wurde definiert als Antwortvariable „Länge der Aufenthaltsdauer“.

Die statistischen Analysen wurden mit der Software R (Version 3.0.1) bzw. Microsoft Excel 2013 (Version 15.0) durchgeführt.

4. Ergebnisse

4.1. Deskriptive Datenanalyse

Die Charakterisierung der Patienten ist in Tabelle 4 dargestellt. Bei 1.272 der 2.617 Operationsverfahren (48,61%) wurde Haloperidol verabreicht, während in den übrigen 1.345 Operationsverfahren keine antiemetischen Substanzen intraoperativ verabreicht wurden.

Statistische Unterschiede zwischen der Haloperidol Gruppe und der Nicht-Haloperidol Gruppe konnten hinsichtlich der Verteilung des Geschlechts, des ASA Status, der Operationsverfahren, des Körpergewichts, der Körpergröße, des Alters, der Anästhesieverfahren, sowie der Menge und Art der verwendeten Narkosemedikamente

gezeigt werden. Diese statistischen Unterschiede machen die Verwendung von geeigneten multivariaten Regressionsmodellen notwendig, um für die einzelnen Unterschiede zwischen den Gruppen zu adjustieren.

Variable	Gesamt (n=2.617)	Haloperidol Gruppe (n=1.272)	Nicht- Haloperidol Gruppe (n=1.345)
<u>Geschlecht</u>			
Männer	52,66%	41,11%	63,57%
Frauen	47,34%	58,89%	36,43%
<u>Raucherstatus</u>			
Raucher	15,59%	14,54%	16,58%
Nichtraucher oder Unbekannt	84,41%	85,46%	83,42%
<u>PONV in der Anamnese:</u>			
Positiv	2,45%	2,44%	2,45%
Negativ oder Unbekannt	97,55%	97,56%	97,55%
<u>ASA</u>			
ASA 1	10,93%	15,25%	6,77%
ASA 2	52,12%	59,36%	45,28%
ASA 3-4	36,99%	25,39%	47,96%
<u>Operationsverfahren</u>			
• Laparotomie und Eröffnung des Retroperitonealraumes (5-541)	29,08%	18,00%	39,48%
• Operationen an der Niere (5-55)	17,54%	12,58%	22,30%
• Zystektomie (5-576)	1,38%	2,12%	0,67%
• Ersatz der Harnblase (5-577)	3,67%	3,93%	3,42%
• Andere Operationen an den Harnorganen (5-59)	11,65%	12,34%	11,00%
• Exzision und Destruktion von Prostatagewebe (5-603)	8,02%	7,39%	8,62%
• Radikale Prostatovesikulektomie (5-604)	7,76%	8,02%	7,51%
• Lokale Exzision und Destruktion von	3,32%	6,13%	0,67%

Ovarialgewebe (5-651)			
• Ovariectomie (5-652)	1,26%	1,97%	0,59%
• Hysterektomie (5-683)	7,72%	12,19%	2,53%
• Partielle Exzision der Mamma und Destruktion von Mammagewebe (5-870)	5,46%	9,04%	2,08%
• Partielle Exzision der Mamma mit axillärer Lymphadenektomie (5-871)	3,63%	6,29%	1,11%
<u>Kombinierte Anästhesieverfahren</u>			
Ja	46,47%	44,26%	48,55%
Nein	53,53%	55,74%	51,45%
<u>Alter [Jahre]</u>	60,9 (±13,4)	60,0 (±13,7)	61,7 (±13,0)
<u>Größe [cm]</u>	171,1 (±8,8)	169,8 (±8,5)	172,2 (±8,9)
<u>Gewicht [kg]</u>	77,1 (±15,8)	76,4 (±15,5)	77,8 (±16,0)
<u>Narkosedauer [min]</u>	184,0 (±89,0)	194,7 (±94,7)	173,9 (±82,0)
<u>Sufentanil</u>			
Intravenös (Gesamtmenge Bolus, µg)	n=1978 ¹ ; 44,6 ¹ (±21,3 ¹)	n=909 ¹ ; 45,4 ¹ (±20,0 ¹)	n=1069 ¹ ; 43,9 ¹ (±22,3 ¹)
Peridural (Gesamtmenge Bolus, µg)	n=1134 ² ; 10,2 ² (±1,3 ²)	n=539 ² ; 10,2 ² (±1,4 ²)	n=595 ² ; 10,1 ² (±1,2 ²)
Perfusor (max. Laufrate, µg/h)	n=26 ³ ; 42,7 ³ (±17,1 ³)	n=15 ³ ; 47,3 ³ (±20,2 ³)	n=11 ³ ; 36,4 ³ (±9,2 ³)
TCI (Gesamtmenge, µg)	n=71 ⁴ ; 74,6 ⁴ (±38,5 ⁴)	n=55 ⁴ ; 71,1 ⁴ (±24,9 ⁴)	n=16 ⁴ ; 86,6 ⁴ (67,0 ⁴)
<u>Remifentanil</u>			
Intravenös (Gesamtmenge Bolus, µg)	n=13 ⁵ ; 4 ⁵ (± 47,7 ⁵) n=579 ⁶ ;	n=6 ⁵ ; 96,7 ⁵ (± 65,0 ⁵)	n=7 ⁵ ; 94,3 ⁵ (± 32,1 ⁵)
Perfusor (Gesamtmenge Bolus, µg)	765,4 ⁶ (±372,6 ⁶) n=468 ⁷ ;	n=310 ⁶ ; 778,61 ⁶ (±390,6 ⁶)	n=269 ⁶ ; 728,7 ⁶ (±349,5 ⁶)
TCI (Gesamtmenge, µg)	1473,1 ⁷ (± 1003,3 ⁷)	n=295 ⁷ ; 1523,9 ⁷ (±1076,0 ⁷)	n=173 ⁷ ; 1386,6 ⁷ (±861,6 ⁷)
<u>Piritramid</u>			
Intravenös (Gesamtmenge Bolus,mg)	n=778 ⁸ ; 10,7 ⁸ (±7,2 ⁸)	n=373 ⁸ ; 9,1 ⁸ (±5,9 ⁸)	n=405 ⁸ ; 12,1 ⁸ (±7,9 ⁸)
<u>Sevofluran</u>			
Maximale Konzentration (Vol% _{oet})	n=397 ⁹ ; 1,78 ⁹ (±0,74 ⁹) n=415 ¹⁰ ;	n=186 ⁹ ; 1,75 ⁹ (±0,74 ⁹) n=212 ¹⁰ ;	n=211 ⁹ ; 1,80 ⁹ (±0,74 ⁹) n=239 ¹⁰ ;
Durchschnittliche Konzentration (Vol% _{oet})	0,90 ¹⁰ (±0,67 ¹⁰)	0,92 ¹⁰ (±0,68 ¹⁰)	0,89 ¹⁰ (±0,66 ¹⁰)
<u>Propofol</u>			
Intravenös (Gesamtmenge Bolus, mg)	n=1902 ¹¹ ; 198,1 ¹¹ (±53,6 ¹¹)	n=84510 ¹¹ ; 197,5 ¹¹ (±51,1 ¹¹)	n=1057 ¹¹ ; 198,6 ¹¹ (±55,5 ¹¹)
Perfusor (max. Laufrate,mg/h)	n=1797 ¹² ; 441,3 ¹² (100,7 ¹²)	n=805 ¹² ; 439,6 ¹² (±90,1 ¹²)	n=986 ¹² ; 442,31 ¹² (±107,4 ¹²)

TCI (Gesamtmenge, mg)	n=580 ¹³ ; 1450,1 ¹³ (\pm 749,4 ¹³)	n=382 ¹³ ; 1471,5 ¹³ (\pm 756,0 ¹³)	n=198 ¹³ ; 1408,8 ¹³ (\pm 756,3 ¹³)
-----------------------	---	---	---

Tabelle 4 - Patienteneigenschaften der 2617 Operationen, welche für die statistischen Analysen verwendet wurden. Patienten in der Haloperidol-Gruppe erhielten 0,5mg Haloperidol, Patienten in der Nicht-Haloperidol Gruppe erhielten keine antiemetische Substanz. Für kategoriale Variablen sind Prozentzahlen angegeben, für kontinuierliche Variablen Mittelwerte \pm Standardabweichung. ¹ Sufentanil Bolus > 1 μ g; ²Sufentanil Gesamtmenge peridural \geq 10 μ g; ³Sufentanil Laufrate Perfusor > 10mg/h; ⁴Sufentanil TCI Gesamtmenge > 1 μ g; ⁵ Remifentanil Gesamtmenge i.v. > 0 μ g; ⁶Remifentanil Laufrate Perfusor > 0 μ g/h; ⁷Remifentanil TCI Gesamtmenge >10 μ g; ⁸Piritramid Gesamtmenge >0mg; ⁹Sevofluran Maximalkonzentration endtidal > 0.3%; ¹⁰Sevofluran durchschnittliche Konzentration > 0; ¹¹Propofol i.v. Bolus >0mg; ¹²Propofol Perfusor-Laufrate > 20mg/h; ¹³Propofol TCI Gesamtmenge > 1mg.

4.2. Endpunkte

Insgesamt 338 Patienten (12,9%) erlitten frühes PONV, d.h. Übelkeit oder Erbrechen während der Beobachtungszeit zwischen Extubation und Ende der Überwachung und Betreuung im Aufwachraum. In der Nicht-Haloperidol Gruppe hatten 178 (13,2%) Patienten PONV, während in der Haloperidol Gruppe beinahe die gleiche Menge der Patienten unter PONV (n=160; 12,6%) litten.

Untersucht man die Interaktion zwischen „Haloperidolgabe“ und „Geschlechtsspezifität“ im multivariaten Regressionsmodell, wird ein geschlechtsspezifischer Effekt von Haloperidol nahegelegt. Bei den weiblichen Patienten ist die adjustierte OR 1,01 was einer fehlenden Wirkung von Haloperidol bei weiblichen Patienten bezüglich einer Reduktion des PONV-Risikos entspricht. Bei männlichen Patienten hingegen ist das PONV Risiko um den Faktor 0,45 reduziert (95% CI für die OR: [0,28; 0,73], p=0,001). Es wurde, wie bereits in Teil 1 der Arbeit beschrieben, auch in dieser Studie ein fast dreifach erhöhtes Risiko für PONV bei weiblichen Patientinnen festgestellt (Tabelle 5, p<0,0001).

Variable	OR	95% CI	p-value
<u>Haloperidol – Männer</u>	0,45	[0,28; 0,73]	0,001
<u>Haloperidol – Frauen</u>	1,01	[0,71; 1,45]	0,95
<u>Interaktion: Haloperidol weibliches Geschlecht</u>	2,23	[1,24; 4,02]	0,007
<u>Geschlecht</u> (Referenz: männlich)	2,91	[1,83; 4,61]	<0,001

Tabelle 5: Odds ratios (OR) mit 95% Konfidenzintervall (CI) und p-Werten (Wald-Test) berechnet aus einem multivariaten logistisch additiven Modell.

Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer der Patienten im Aufwachraum war 150 ± 83 min, wobei die Aufenthaltsdauer mit 147 ± 86 min in der Nicht-Haloperidol Gruppe etwas kürzer war als die der Haloperidol Gruppe (153 ± 80 min).

Die adjustierten OR und 95% Konfidenzintervalle der anderen Variablen wurden ebenfalls mit Hilfe des multivariaten Regressionsmodells geschätzt und sind in den Tabellen 6-11 gezeigt. Für die metrischen Variablen ist ein genaues OR in der Tabelle angegeben, wenn der Effekt annähernd linear verläuft. Ist die Beziehung dagegen nicht linear, ist dies in der Tabelle vermerkt und das OR als Kurve in Abbildung 3 dargestellt.

Nicht-lineare Effekte wurden bei der Narkosedauer, der intravenösen Sufentanilgabe, der Piritramid- und Remifentanilmenge, sowie der maximalen kontinuierlichen Dosis von Propofol und der maximalen Sevofluran Konzentration festgestellt.

Kein Zusammenhang konnte zwischen Alter, Gewicht und Größe bezüglich des PONV Risikos festgestellt werden. Hierbei sollte aber auch einschränkend beachtet werden, dass nur Personen über 18 Jahren in die Untersuchung eingeschlossen wurden.

Variable	OR	95% CI	p-value
<u>Alter (+ 10 Jahre)</u>	1,00	[0,90; 1,12]	0,99
<u>Größe (+ 10 cm)</u>	1,02	[0,83; 1,25]	0,87
<u>Gewicht (+ 10 kg)</u>	1,07	[0,97; 1,17]	0,17

Tabelle 6: Odds ratios (OR) mit 95% Konfidenzintervall (CI) und p-Werten (Wald-Test) berechnet aus einem multivariaten logistisch additiven Modell.

Ein geringgradig höheres, jedoch nicht signifikantes Risiko PONV zu erleiden, wurde für Nichtraucher im Vergleich zu Rauchern festgestellt (OR=1/0,78=1,28, p=0,20).

Patienten, die bereits unter PONV in der Vorgeschichte litten, haben ein höheres Risiko (OR=1,59; p=0,17) erneut PONV zu bekommen, als Patienten die anamnestisch noch nie PONV hatten oder bei denen dies unbekannt ist, wenngleich dieser Unterschied in diesem Kollektiv nicht signifikant ist.

Interessant festzustellen war, dass kränkere Patienten – also mit höherem ASA Status – ein abnehmendes PONV Risiko haben, (p=0,001). Patienten mit ASA 2 Status haben ein um den Faktor 0,57 geringeres Risiko PONV zu erleiden verglichen mit ASA 1 Patienten (p=0,008). Vergleicht man das Risiko PONV zu erleiden der Patienten, welche ASA 3 und 4 klassifiziert wurden, mit den völlig gesunden ASA 1 Patienten so ist deren Risiko auch um den Faktor 0,41 niedriger (p<0,001). Aufgrund der geringen Anzahl der ASA 4 Patienten in diesem Kollektiv, wurden Patienten die präoperativ in die Klassen ASA 3 und ASA 4 eingeteilt wurden in die Kategorie ASA 3-4 zusammengefasst (Tabelle 7).

Variable	OR	95% CI	p-value
<u>Raucherstatus</u> (Referenz: Nichtraucher)	0,78	[0,54; 1,14]	0,20
<u>Positive PONV-Anamnese</u>	1,59	[0,82; 3,06]	0,17
<u>ASA (reference: ASA 1)</u>			0,001[#]
ASA 2	0,57	[0,37; 0,86]	0,008
ASA 3-4	0,41	[0,25; 0,66]	<0,001

Tabelle 7: Odds ratios (OR) mit 95% Konfidenzintervall (CI) und p-Werten (Wald-Test) berechnet aus einem multivariaten logistisch additiven Modell. # p-Wert berechnet mittels Wald-Test um alle Level der entsprechenden Kovariablen zu testen.

Ebenfalls signifikante Unterschiede konnten zwischen den verschiedenen untersuchten Operationsverfahren gezeigt werden ($p=0,002$). So haben Patienten die sich einer der unter dem OPS-Code 5-59 („Andere Operationen an den Harnorganen“) subsumierten Operation unterzogen haben das geringste PONV-Risiko, während die Patienten, bei denen eine „Exzision und Destruktion des Prostatagewebes“ (OPS Code 5-604) durchgeführt wurde, das höchste Risiko hatten. Das Risiko bei Patienten die eine „Exzision und Destruktion von Prostatagewebe“ (OPS Code 5-604) erhielten war etwa 15 ($=1,70/0,11$) mal höher als das Risiko bei Patienten, bei denen eine „andere Operation an den Harnorganen“ (OPS-Code 5-59) durchgeführt wurde. Obwohl beide Operationstypen im gleichen Fachgebiet bzw. in der „gleichen Region“ stattfinden, scheint es doch erhebliche Unterschiede im PONV-Risiko zu geben. Die ORs der anderen operativen Eingriffe sind in Tabelle 8 gezeigt, wobei hier als Referenz- bzw. Vergleichsprozedur die „Laparotomie und Eröffnung des Retroperitonealraumes“ (OPS-Code 5-541) gewählt wurde.

Variable	OR	95% CI	p-value
<u>Operationsverfahren</u> (Referenz: Laparotomie und Eröffnung des Retroperitonealraumes (5-541))			0,002[#]
Operationen an der Niere (5-55)	0,74	[0,51; 1,07]	0,11
Zystektomie (5-576)	1,10	[0,41; 2,96]	0,85
Ersatz der Harnblase (5-577)	0,72	[0,35; 1,47]	0,37
Andere Operationen an den Harnorganen (5-59)	0,11	[0,02; 0,46]	0,003
Exzision und Destruktion von Prostatagewebe (5-603)	1,70	[0,98; 2,94]	0,06
Radikale Prostatovesikulektomie (5-604)	0,64	[0,32; 1,25]	0,19
Lokale Exzision und Destruktion von Ovarialgewebe (5-651)	0,25	[0,09; 0,70]	0,009
Ovariectomie (5-652)	0,54	[0,15; 1,95]	0,34
Hysterektomie (5-683)	0,73	[0,46; 1,17]	0,19
Partielle Exzision der Mamma und Destruktion von Mammagewebe (5-870)	0,50	[0,24; 1,07]	0,07
Partielle Exzision der Mamma mit axillärer Lymphadenektomie (5-871)	0,40	[0,17; 0,94]	0,04

Tabelle 8: Odds ratios (OR) mit 95% Konfidenzintervall (CI) und p-Werten (Wald-Test) berechnet aus einem multivariaten logistisch additiven Modell. # p-Wert berechnet mittels Wald-Test um alle Level der entsprechenden Kovariablen zu testen.

Patienten die eine Kombinationsanästhesie (Allgemeinanästhesie und Regionalanästhesie) erhielten, haben ein annähernd gleiches PONV-Risiko, wie Patienten die eine alleinige Allgemeinanästhesie erhielten. (Tabelle 9, OR=1,12; p=0,78).

Variable	OR	95% CI	p-value
<u>Kombinierte Anästhesieverfahren</u>	1,12	[0,52; 2,39]	0,78

Tabelle 9: Odds ratios (OR) mit 95% Konfidenzintervall (CI) und p-Werten (Wald-Test) berechnet aus einem multivariaten logistisch additiven Modell

Abbildung 6 zeigt den nicht-linearen Zusammenhang (Tabelle 10) zwischen der Narkosedauer und dem PONV Risiko. Die schwarze Kurve stellt dabei das logarithmierte OR dar, welches von den auf der x-Achse dargestellten jeweiligen Werten der Narkosedauer abhängt. Die grauen Regionen sind die für jeden Punkt dargestellten Konfidenzintervalle. Je schmaler hierbei der graue Bereich, desto genauer ist das OR am jeweiligen Punkt. Abbildung 6A zeigt dabei einen nahezu linearen Zusammenhang für das Risiko-PONV bis zu einer Narkosedauer von bis zu 200 Minuten. Bei Narkosen mit einer Dauer über 200 Minuten bleibt das PONV Risiko konstant hoch und steigt auch bei Zunahme der Narkosedauer nicht weiter an. Bei dieser graphischen Darstellungen wird ersichtlich, dass bei Patienten mit einer Narkosedauer von zum Beispiel 300 Minuten ein zweifach höheres PONV-Risiko ($=\exp(0,65)$) vorliegt, verglichen mit der durchschnittlichen Narkosedauer von 184 Minuten.

Variable	OR	95% CI	p-value
<u>Anästhesiedauer</u>	-	-	<0,001

Tabelle 10: Odds ratios (OR) mit 95% Konfidenzintervall (CI) und p-Werten (Wald-Test) berechnet aus einem multivariaten logistisch additiven Modell. “-“ bedeutet, dass der Effekt nicht-linear ist und nur mittels eines Graphen beschrieben werden kann (Abbildung 6).

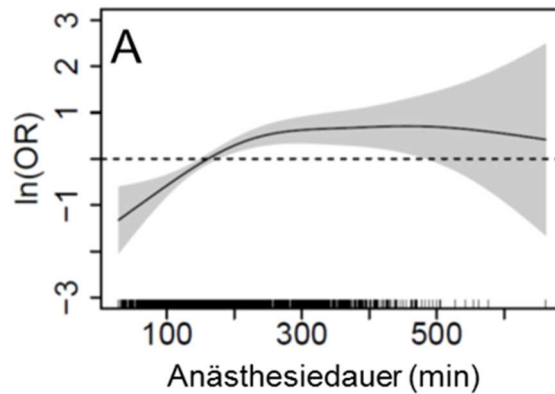


Abbildung 6: Nicht-lineare Effekte der jeweiligen Variablen hinsichtlich des PONV Risikos. Geschätzte nicht-lineare Effekte von Anästhesiedauer (A). Die dünne schwarze Linie visualisiert den geschätzten Effekt (auf einer logarithmierten OR-Skala), der graue Bereich stellt das punktweise 95% Konfidenzintervall dar.

Bezüglich der Applikation der Opiode Sufentanil, Remifentanil und Piritramid zeigen die Ergebnisse des Regressionsmodells, dass je höher die Gesamtdosis bzw. je höher die applizierte Medikamentenrate war auch das PONV-Risiko zunimmt. So verdoppelt sich das PONV Risiko wenn die Patienten 10 µg Sufentanil erhalten ($p=0,04$), während sich bei einer periduralen Sufentanildosis von 20 µg die Wahrscheinlichkeit an PONV zu erleiden verfünffacht ($p= 0,01$). Eine zunehmende Piritramid-Menge führt zu einem höheren Risiko PONV zu erleiden, wobei es über 15 mg zu keiner Zunahme mehr kommt, sondern das Risiko kontinuierlich hoch bleibt (Abbildung 7C). Die übrigen Effekte von Sufentanil (Gesamtmenge Bolus, Perfusorrate), Remifentanil (Gesamtmenge Bolus, Perfusorrate und Gesamtmenge TCI) und Piritramid waren in dieser Untersuchung hinsichtlich eines Unterschiedes in der PONV-Inzidenz nicht signifikant. Dies ist entweder auf eine zu geringe Applikationsfrequenz (Sufentanil Perfusor $n=26$, Remifentanil Gesamtmenge Bolus $n=13$) zurückzuschließen, die in einer verminderte statistische Power mündet (siehe Tabelle 11), oder in einen tatsächlich fehlenden Effekt auf das PONV-Risiko (Sufentanil Gesamtmenge Bolus, Remifentanil Perfusorrate, Remifentanil Gesamtmenge TCI; (siehe Tabelle 11). Es konnte jedoch gezeigt werden, dass bei den meisten Patienten das PONV Risiko mit zunehmenden Opioid Dosen zumindest im Trend steigt. Zum Beispiel zeigt sich bei der

kontinuierlichen Applikation von Remifentanyl, dass Gesamtmengen unter 5g mit einem nahezu linear höheren PONV Risiko einhergehen (Abbildung 7B).

Bei höheren Sevofluran Dosierungen konnte eine signifikante Erhöhung des PONV Auftretens festgestellt werden ($p=0,02$), wobei sich die Linearität der Zunahme auf die *maximal* gemessenen endtidalen Sevofluran-Konzentrationen bezieht (Abbildung 7D). Ein signifikanter Effekt für die *durchschnittlich* endtidal gemessenen Sevofluran-Konzentrationen konnte jedoch nicht festgestellt werden ($p=0,13$).

Bei Verwendung von Propofol über TCI konnte der umgekehrte Effekt festgestellt werden. Mit der Applikation von höheren Propofol Mengen sinkt das Auftreten von PONV linear ($p=0,002$). Die Odds Ratio für die Zunahme der verabreichten Menge um 200 mg Propofol ist 0,9.

Der Effekt einer kontinuierlichen Propofolgabe ist in der Abbildung 7E gezeigt ($p=0,02$). Eine schwache Zunahme zeigt sich bei Werten zwischen 0 und 200 mg/h. Bei Werten darüber wurde eine tendenzielle Risikoreduktion festgestellt.

Variable	OR	95% CI	p-value
<u>Sufentanil</u>			
Intravenös (Gesamtmenge, Bolus)	-	-	0,37
Peridural			0,03[#]
10 µg vs. keine Gabe	2,08	[1,03; 4,18]	0,04
20 µg vs. keine Gabe	5,22	[1,48; 18,4]	0,01
Perfusor (kontinuierliche Rate; + 25 µg)	0,90	[0,41; 1,96]	0,79
TCI (Gesamtmenge, + 10 µg)	1,10	[1,00; 1,21]	0,05
<u>Remifentanil</u>			
Intravenös (+ 100 µg)	0,77	[0,13; 4,74]	0,78
Perfusor (kontinuierliche Rate, + 100 µg)	1,01	[0,98; 1,05]	0,50
TCI (Gesamtdosis)	-	-	0,21
<u>Piritramid</u>			
Intravenös (Gesamtdosis)	-	-	<0,001
<u>Sevoflurane</u>			
Durchschnittliche Konzentration (endtidal, Vol%)	0,95	[0,90; 1,01]	0,13
Maximale Konzentration (endtidal, Vol%)	-	-	0,02
<u>Propofol</u>			
Intravenous (Gesamtmenge, Bolus, + 50mg)	0,95	[0,84; 1,08]	0,41
Perfusor (kontinuierliche Rate, µg/h)	-	-	0,02
TCI (Gesamtmenge, + 200mg)	0,90	[0,84; 0,96]	0,002

Tabelle 11: Odds ratios (OR) mit 95% Konfidenzintervall (CI) und p-Werten (Wald-Test) berechnet aus einem multivariaten logistisch additiven Modell. “-“ bedeutet, dass der Effekt nicht-linear ist und nur mittels eines Graphen beschrieben werden kann (Abbildung 6). # p-Wert berechnet mittels Wald-Test um alle Level der entsprechenden Kovariablen zu testen.

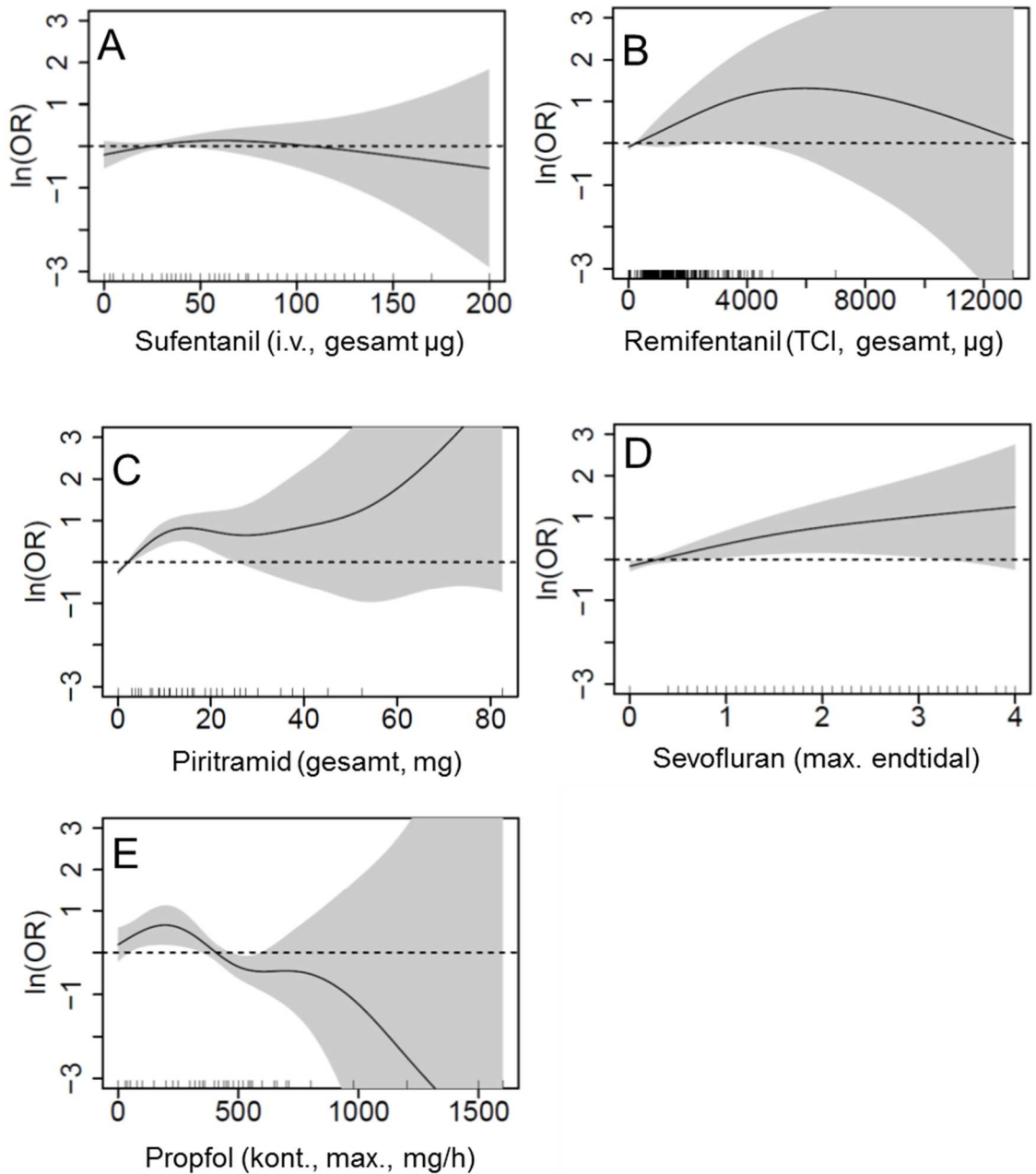


Abbildung 7: Nicht-lineare Effekte der jeweiligen Variablen hinsichtlich des PONV Risikos. Geschätzte nicht-lineare Effekte von intravenöser Sufentanilgabe (A), Remifentanilgesamtmenge (TCI, B), Piritramidgesamtmenge (C), Maximale endtidale Sevoflurankonzentration (D) und maximale kontinuierliche Propfolkonzentration (E). Die dünne schwarze Linie visualisiert den geschätzten Effekt (auf einer logarithmierten OR-Skala), der graue Bereich stellt das punktweise 95% Konfidenzintervall dar.

Bezüglich der Verweildauer im Aufwachraum konnte bei Patienten die unter PONV litten eine Zunahme um den Faktor 1,31 (95% CI:1.24, 1.39), $p < 0,0001$) im Gegensatz zu Patienten, die nicht unter PONV litten, beobachtet werden.

4.3. Weitere Analysen

Wie bereits oben beschrieben, wurden aufgrund der Unterschiede zwischen den Gruppen neben der multivariaten Regressionsanalyse auch Propensity Score-Analysen durchgeführt. Die Ergebnisse der Propensity Score Analysen gingen in die gleiche Richtung, wie die der multivariaten Regressionsanalysen und werden daher nicht gesondert gezeigt.

5. Diskussion

PONV stellt mit einer Inzidenz von 30% eine relevante postoperative Komplikation dar.[8]

Von den Patienten wird PONV neben den postoperativen Schmerzen mit als unangenehmste Komplikation verbunden. Darüber hinaus ist das Auftreten von PONV mit einer Verlängerung des Aufenthaltes im Aufwachraum und einem erhöhten ökonomischen und finanziellen Aufwand verbunden.

In der Literatur werden verschiedene Strategien und Leitlinien zur Prophylaxe von PONV beschrieben, welche aber bei Hochrisikopatienten immer noch zu selten umgesetzt werden.[10]

Haloperidol ist dabei eine Möglichkeit PONV prophylaktisch gegenüber zu treten, wobei die Wirkung in der Literatur als nicht ganz einheitlich beschrieben wird. Ziel der vorliegenden Doktorarbeit war zum einen eine Darstellung und Bewertung der bisher vorliegenden Literatur hinsichtlich verschiedener Möglichkeiten zur Prophylaxe und Therapie von PONV, und zum anderen die Evaluation der Wirksamkeit von niedrig dosiertem Haloperidol auf das oben beschriebene Patientenkollektiv darzustellen.

Die wichtigsten Ergebnisse dieser Studie waren die Demonstration einer geschlechtsspezifischen Wirkung von niedrig dosiertem Haloperidol, die Bestätigung bekannter Risikofaktoren, der Einfluss der Art und Dauer der Operation, sowie die nicht-lineare Abhängigkeit zwischen der Dosis von Opioiden und Anästhetika und der PONV-Inzidenz.

Geschlechtsspezifische Wirkung

In dem hier, mittels multivariaten Regressionsmodellen untersuchten Patientenkollektiv, konnte bei weiblichen Patienten keine Wirksamkeit einer niedrig dosierten Haloperidolsubstituion hinsichtlich der PONV-Reduktion festgestellt werden,

wenn sie dies zur Narkoseeinleitung erhalten haben (OR=1,01). Umso interessanter war hingegen die Beobachtung, dass es im niedrig dosierten Bereich offensichtlich einen deutlichen geschlechtsspezifischen Effekt der Haloperidolwirkung gibt. So konnte unseres Wissens zum ersten Mal gezeigt werden, dass eine niedrig dosierte Haloperidolapplikation die PONV-Inzidenz bei männlichen Patienten um etwa 55 % reduziert [OR=0,45].

In der vorliegenden Literatur ist die Wirkung von Haloperidol uneinheitlich, da zum einen teils unterschiedliche Dosierungen und zum anderen auch gemischt- und rein weibliche Kollektive untersucht wurden. So konnten Wang und Kollegen an einem rein weiblichen Patientenkollektiv (n=135) einen Vorteil der Kombinationstherapie von Haloperidol (2,0mg i.v.) mit Dexamethason (5,0mg i.v.) gegenüber Dexamethason alleine demonstrieren.[54] Ebenfalls eine gute Wirksamkeit beschrieben Chu und Kollegen in einer doppelblind-randomisierten Studie an 400 weiblichen Patientinnen (vierarmig) (PONV Inzidenz: 37% Haloperidolgruppe versus 65% Placebo). Eine ähnliche Wirkungsweise wurde durch Wang und Kollegen in einer an 150 Frauen durchgeführten prospektiven Studie (PONV Inzidenz: 24% versus 49%) gezeigt.[60] Auch Lee und Kollegen konnten eine gute Haloperidolwirksamkeit (2,0 mg) bei weiblichen Patienten nachweisen.[61] Dagktekin konnte 2009 in einer doppelblind-randomisierten Studie eine, wenn auch schwache, Wirksamkeit bei Frauen bei alleiniger Haloperidolgabe (10 µg/kg) bestätigen. Berücksichtigt man ein angenommenes Körpergewicht von 50-70kg, würde die Dosierung in dieser Studie auch 0,5-0,7 mg betragen.[57] Im Gegensatz zur vorliegenden Studie wurden in diesen Arbeiten immer höhere Dosierungen verwendet, was den Effekt möglicherweise erklären könnte.

Im Gegensatz zu den bisherigen Studien stellten Aouad und Kollegen 2007 eine fehlende oder allenfalls schwache Wirksamkeit von Haloperidol (1 mg i.v.), bei

Patientinnen, die sich einem gynäkologischen Eingriff unterzogen haben fest.[62] Chapparro und Kollegen konnten ebenfalls eine fehlende Wirkung an einem ebenfalls rein weiblichen Patientenkollektiv bestätigen. In einer doppelblind-randomisierten Studie mit 160 Patientinnen erhielten die Patientinnen entweder Dexamethason alleine oder Dexamethason in Kombination mit Haloperidol (1,5 mg) wobei kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Wirksamkeit gezeigt werden konnte.[55]

Fasst man diese eher uneinheitlichen Ergebnisse zusammen, muss von einer schwachen bis fehlenden Wirksamkeit einer *niedrig dosierten* Monoprophylaxe mit Haloperidol ausgegangen werden. In den vorgestellten Studien konnte bei Frauen lediglich eine Wirksamkeit mit höheren Dosierungen und eher in Kombination mit Dexamethason nachgewiesen werden.

Einen möglichen Erklärungsansatz könnte die 1998 von Zhang und Kollegen publizierte Studie liefern, in der ein geschlechtsspezifischer Unterschied in der Pharmakodynamik einer oralen Haloperidolapplikation gefunden wurde.[102] Im experimentellen Tiermodell konnten dosisabhängig ebenfalls unterschiedliche Effekte von Haloperidol festgestellt werden. So führt Haloperidol bei männlichen Ratten zu einer doppelt so großen Ausschüttung von Dopamin im Striatum, als bei weiblichen Ratten.[103]

Neben Haloperidol konnten auch für andere Substanzen geschlechtsspezifische Unterschiede in der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik festgestellt werden. So konnten Greenblatt und Kollegen Unterschiede in der Pharmakodynamik und – kinetik zwischen Männern und Frauen feststellen, welche Zolpidem sublingual erhalten haben. [104] Ebenso wurde ein geschlechtsspezifischer Unterschied der Wirkung von antiallergischen Medikamenten, allen voran H1-Antihistaminika, von Nicolas und Kollegen beschrieben. [105] Die Ursachen der geschlechtsspezifischen Unterschiede der Wirkungen von verschiedenen Pharmaka sind sehr different – ein beschriebener Mechanismus ist die unterschiedliche Metabolisierung über den CYP3A4-Weg. So werden Substanzen welche über diesen Abbauweg eliminiert werden, bei Frauen

generell schneller abgebaut. Im Gegensatz dazu werden Medikamente, die über eines der anderen Isoenzyme verstoffwechselt werden, schneller bei Männern eliminiert. [106]

Risikofaktoren für PONV

In der vorliegenden Arbeit wurden die vor allem von der Arbeitsgruppe um Apfel entdeckten Risikofaktoren einzeln weitestgehend bestätigt, wenngleich der Score nicht für jeden Patienten erhoben wurde. Mit Hilfe von generalisierten additiven Regressionsmodellen konnte in diesem Kollektiv gezeigt werden, dass weibliches Geschlecht, ein niedriger ASA Status, der Gebrauch von volatilen Anästhetika und Opioiden, PONV-Anamnese sowie der Nichtraucherstatus mit einem erhöhten PONV-Risiko einhergeht.[21, 107] Einschränkend muss hierbei jedoch erwähnt werden, dass die Prävalenz in diesem Kollektiv hinsichtlich des Raucherstatus und der PONV-Anamnese niedriger als in der Literatur sind. Dies mag an einer möglicherweise ungenauen Dokumentation im elektronischen Narkoseprotokoll, einer ungenauen Übertragung vom papierbasierten präoperativen Befundbogen oder einer zum Teil ungenauen Anamnese liegen. Nachdem diese Limitation aber sowohl auf die Gruppe zutrifft, welche Haloperidol erhalten als auch auf die Gruppe zutrifft, die kein Haloperidol erhalten hat, wird dadurch nur die Stärke der Aussage für diese beiden Parameter geschwächt.

Operationsverfahren

In der aktuellen Studie sahen wir zudem signifikante Unterschiede des PONV-Risikos in Abhängigkeit vom durchgeführten Operationsverfahren ($p=0,002$). So haben Patienten die sich einer der unter dem OPS-Code 5-59 („Andere Operationen an den Harnorganen“) subsumierten Operation unterzogen haben, das geringste PONV-Risiko, während die Patienten, bei denen eine „Exzision und Destruktion des Prostatagewebes“ (OPS Code 5-604) durchgeführt wurde, das höchste Risiko hatten.

Das Risiko bei Patienten die eine „Exzision und Destruktion von Prostatagewebe“ (OPS Code 5-604) erhielten war etwa 15 ($=1,70/0,11$) mal höher als das Risiko bei Patienten, bei denen eine „andere Operation an den Harnorganen“ (OPS-Code 5-59) durchgeführt wurde. Obwohl beide Operationstypen im gleichen Fachgebiet bzw. in der „gleichen Region“ stattfinden, scheint es interessanterweise doch erhebliche Unterschiede im PONV-Risiko zu geben. Des Weiteren sollte in diesem Zusammenhang bedacht werden, dass weibliches Geschlecht zwar ein Risikofaktor ist, offensichtlich die Exzision und Destruktion von Prostatagewebe- welche naturgemäß bei Frauen keine Rolle spielt – trotzdem der Eingriff mit dem höchsten Risiko ist.

Medikamente

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass grundsätzlich für die meisten intravenös applizierten Opioiden bei höheren Mengen auch das PONV-Risiko ansteigt. Diese Steigerungen sind jedoch nicht immer linear, sondern erreichen wie zum Beispiel bei Piritramid eine Art „ceiling-Effekt.“ Sehr interessant festzustellen war, dass eine Verdoppelung der periduralen Sufentanildosis zu einer Verfünffachung des PONV-Risikos in diesem Kollektiv geführt hat. Dies mag allerdings durch eine nur geringe Anzahl an Patienten erklärbar sein, die tatsächlich mehr als 10µg peridurales Sufentanil erhalten haben.

Wie in Teil 1 der Arbeit bereits beschrieben wurde, führt die Verwendung von inhalativen Anästhetika zu einer Vergrößerung der PONV-Inzidenz, wodurch Anästhesiegase als eigenständiger Risikofaktor gesehen werden müssen. In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass es eine signifikante Zunahme der PONV-Inzidenz bei höheren maximalen endtidalen Sevoflurankonzentrationen gibt. Bei der Verwendung von Propofol hingegen konnte ein genau umgekehrter Effekt festgestellt werden. So führte eine Erhöhung der Propofolgesamtmenge zu einer Erniedrigung der PONV-Inzidenz. Dieser ebenfalls in der Einleitung beschriebene Effekt konnte also auch in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden.

Aufwachraumdauer

Gerade in jüngster Zeit werden Analysen der einzelnen Prozesse und Abläufe im Krankenhaus immer wichtiger um den wirtschaftlichen Herausforderungen gewachsen zu sein. Neben der Vermeidung von PONV aus Patientensicht, spielt die Verkürzung von Prozesszeiten wie zum Beispiel der Verweildauer im Aufwachraum eine immer wichtigere Rolle. Im vorliegenden Kollektiv betrug die durchschnittliche Aufenthaltsdauer der Patienten im Aufwachraum 150 ± 83 min, wobei die Aufenthaltsdauer mit 147 ± 86 min in der Nicht-Haloperidol Gruppe etwas kürzer war als die der Haloperidol Gruppe (153 ± 80 min). Die etwas- klinische nicht relevante – längere Verweildauer von Patienten in der Haloperidolgruppe, könnte eventuell auf einen sedierenden Effekt zurückzuführen sein, der möglicherweise additiv zu den verwendeten Narkotika wirken könnte. Patienten die unter PONV litten – unabhängig von der Haloperidolapplikation- waren dabei etwa um den Faktor 1,31 länger im Aufwachraum als Patienten, die kein PONV hatten.

Statistik

Im Allgemeinen ist es ein Nachteil und eine Schwierigkeit einer Beobachtungsstudie unverzerrte Effekte zu erhalten bzw. zu zeigen, da diese sehr häufig von Störgrößen beeinflusst werden, die wiederum Einfluss auf das Behandlungsergebnis haben. Um diesem Problem zu begegnen, wurden multivariable Regressionsmodelle und Propensity score-Analysen verwendet. Beide Verfahren wurden in dieser Studie durchgeführt und kamen zum gleichen Ergebnis. Der Propensity Score dient dabei als eine Art „retrospektive Randomisierung.“

Limitationen

Eine Limitation der durchgeführten Studie ist die vermutlich inkomplette Dokumentation des Raucherstatus und der PONV Anamnese und die konsekutiv fehlende

Dokumentation des Apfel-Scores. Verglichen mit der Prävalenz von Raucherstatus und PONV in der Anamnese in der Bevölkerung scheint die in dieser Studie festgestellte Prävalenz für beide Parameter zu gering zu sein.[108-110]

Nachdem die Angaben zum Raucherstatus bzw. zur Prävalenz der PONV-Anamnese aber zufällig über beide Gruppen gleich häufig bzw. gleich selten fehlen, sollte es nicht zu einer Verzerrung der Ergebnisse hinsichtlich dieser beiden Variablen kommen. Letztlich führt dies aber dazu, dass zwar für beide Variablen („Nichtraucher“ und „positive PONV-Anamnese“) ein Trend gezeigt werden konnte, der dazu führt, dass die Analysen „underpowered“ sind und dadurch keine statistische Signifikanz gezeigt werden konnte.

6. Schlussfolgerung

In der vorliegenden retrospektiven Observationsstudie konnte erstmalig an einem großen Patientenkollektiv eine genderspezifische prophylaktische Wirkung von niedrig dosiertem Haloperidol auf PONV im Aufwachraum nachgewiesen werden. Während männliche Patienten deutlich von dieser Substanz in niedriger Dosierung profitieren, konnte dieser Effekt bei weiblichen Patientinnen nicht nachgewiesen werden. Die hier, zumindest in der niedrigen Dosierung, festgestellte Geschlechtsspezifität könnte durchaus weiter reichende Implikationen für die Verwendung und Dosierung von Haloperidol über die Indikation zur PONV-Prophylaxe hinaus haben (z.B. Delirtherapie). Zumindest aber sollte die Verwendung von Haloperidol zur Standard PONV-Prophylaxe bei weiblichen Patienten kritisch hinterfragt werden.

Diese im Rahmen der Beobachtungsstudie erhobenen Ergebnisse sind durch entsprechende prospektiv randomisierte Studien zu bestätigen.

7. Literaturverzeichnis

1. Apfel, C.C., et al., *[Nausea and vomiting in the postoperative phase. Expert- and evidence-based recommendations for prophylaxis and therapy]*. *Anaesthesist*, 2007. **56**(11): p. 1170-80.
2. Gan, T.J., et al., *Society for Ambulatory Anesthesia guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting*. *Anesth Analg*, 2007. **105**(6): p. 1615-28, table of contents.
3. Rusch, D., et al., *Nausea and vomiting after surgery under general anesthesia: an evidence-based review concerning risk assessment, prevention, and treatment*. *Dtsch Arztebl Int*, 2010. **107**(42): p. 733-41.
4. Haller, G., T. Laroche, and F. Clergue, *Morbidity in anaesthesia: today and tomorrow*. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2011. **25**(2): p. 123-32.
5. Marty, J. and B. Plaud, *Anesthetic process, organization, management and economic issues: the French perspective*. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2009. **22**(2): p. 249-54.
6. Barnett, S.F., et al., *Patient-satisfaction measures in anesthesia: qualitative systematic review*. *Anesthesiology*, 2013. **119**(2): p. 452-78.
7. Eberhart L., M.A., Eldner G., Wulf H., *Minimierung von Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase*. *Dtsch Arztebl.*, 2003. **100**(40): p. 2584–2591.
8. Apfel, C.C., et al., *[A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting]*. *Anaesthesist*, 2005. **54**(3): p. 201-9.
9. Böhm K., *Auszug aus dem Datenreport 2008 – Gesundheit und Soziale Sicherung: Gesundheitszustand der Bevölkerung und Ressourcen der Gesundheitsversorgung*. 2008.
10. Eberhart, L.H. and A.M. Morin, *Risk scores for predicting postoperative nausea and vomiting are clinically useful tools and should be used in every patient: con-*

- 'life is really simple, but we insist on making it complicated'. Eur J Anaesthesiol, 2011. **28**(3): p. 155-9.
11. Eberhart, L.H.M., A. Geldner, G. Wulf, H. , [*Reduction of Postoperative Nausea and Vomiting*]. Dtsch Arztebl., 2003. **100**.
 12. Eberhart L., K.P., *Übelkeit und Erbrechen in der perioperativen Phase (PONV): Risikoeinschätzung, Vermeidung und Therapie in der klinischen Praxis* Vol. 1. 2012: Deutscher Ärzte-Verlag.
 13. Schmidt R., L.F., Thews G., *Physiologie des Menschen - mit Pathophysiologie*. Vol. 29. 2005, Germany: Springer-Verlag.
 14. Lüllmann H., Mohr K., and Hein L., *Pharmakologie und Toxikologie*. Vol. 16. 2006: Thieme Verlag. 635.
 15. Rossaint R., Werner C., and Zwissler B., *Die Anästhesiologie*. Vol. 3. 2012: Springer. 1758.
 16. Wehling, M., *Klinische Pharmakologie*. Vol. 2. 2011, Germany: Thieme. 719.
 17. Palazzo, M. and R. Evans, *Logistic regression analysis of fixed patient factors for postoperative sickness: a model for risk assessment*. Br J Anaesth, 1993. **70**(2): p. 135-40.
 18. Toner, C.C., et al., *Prediction of postoperative nausea and vomiting using a logistic regression model*. Br J Anaesth, 1996. **76**(3): p. 347-51.
 19. Apfel, C.C., et al., *A risk score to predict the probability of postoperative vomiting in adults*. Acta Anaesthesiol Scand, 1998. **42**(5): p. 495-501.
 20. Sinclair, D.R., F. Chung, and G. Mezei, *Can postoperative nausea and vomiting be predicted?* Anesthesiology, 1999. **91**(1): p. 109-18.
 21. Apfel, C.C., et al., *Comparison of predictive models for postoperative nausea and vomiting*. Br J Anaesth, 2002. **88**(2): p. 234-40.
 22. Pierre, S., H. Benais, and J. Pouymayou, *Apfel's simplified score may favourably predict the risk of postoperative nausea and vomiting*. Can J Anaesth, 2002. **49**(3): p. 237-42.

23. Apfel, C.C., et al., *A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validations between two centers.* Anesthesiology, 1999. **91**(3): p. 693-700.
24. Guber, D., *Evaluation von Vorhersage-Scores für Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase bei Kindern.* 2005. p. 1-38.
25. Fero, K.E., et al., *Pharmacologic management of postoperative nausea and vomiting.* Expert Opin Pharmacother, 2011. **12**(15): p. 2283-96.
26. De Oliveira, G.S., Jr., et al., *Dexamethasone to prevent postoperative nausea and vomiting: an updated meta-analysis of randomized controlled trials.* Anesth Analg, 2013. **116**(1): p. 58-74.
27. Apfel, C.C., et al., *A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting.* N Engl J Med, 2004. **350**(24): p. 2441-51.
28. Carlisle, J.B. and C.A. Stevenson, *Drugs for preventing postoperative nausea and vomiting.* Cochrane Database Syst Rev, 2006(3): p. CD004125.
29. Eberhart, L.H., A.M. Morin, and M. Georgieff, *[Dexamethasone for prophylaxis of postoperative nausea and vomiting. A meta-analysis of randomized controlled studies].* Anaesthesist, 2000. **49**(8): p. 713-20.
30. Henzi, I., B. Walder, and M.R. Tramer, *Dexamethasone for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review.* Anesth Analg, 2000. **90**(1): p. 186-94.
31. Karanicolas, P.J., et al., *The impact of prophylactic dexamethasone on nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy: a systematic review and meta-analysis.* Ann Surg, 2008. **248**(5): p. 751-62.
32. Graefe K.-H., Lutz W., and B. H., *Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie.* Vol. 1. 2011, Stuttgart: Thieme.
33. Tramer, M.R., et al., *Efficacy, dose-response, and safety of ondansetron in prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic*

- review of randomized placebo-controlled trials. Anesthesiology, 1997. 87(6): p. 1277-89.*
34. Eberhart, L.H., et al., *Droperidol and 5-HT₃-receptor antagonists, alone or in combination, for prophylaxis of postoperative nausea and vomiting. A meta-analysis of randomised controlled trials. Acta Anaesthesiol Scand, 2000. 44(10): p. 1252-7.*
 35. Schaub, I., et al., *Low-dose droperidol (≤ 1 mg or ≤ 15 $\mu\text{g kg}^{-1}$) for the prevention of postoperative nausea and vomiting in adults: quantitative systematic review of randomised controlled trials. Eur J Anaesthesiol, 2012. 29(6): p. 286-94.*
 36. Richards, J.R. and A.B. Schneir, *Droperidol in the emergency department: is it safe? J Emerg Med, 2003. 24(4): p. 441-7.*
 37. Nuttall, G.A., et al., *Does low-dose droperidol administration increase the risk of drug-induced QT prolongation and torsade de pointes in the general surgical population? Anesthesiology, 2007. 107(4): p. 531-6.*
 38. Drolet, B., et al., *Droperidol lengthens cardiac repolarization due to block of the rapid component of the delayed rectifier potassium current. J Cardiovasc Electrophysiol, 1999. 10(12): p. 1597-604.*
 39. Lischke, V., et al., *Droperidol causes a dose-dependent prolongation of the QT interval. Anesth Analg, 1994. 79(5): p. 983-6.*
 40. Merker, M., et al., *[Prophylaxis of nausea and vomiting in the postoperative phase: relative effectiveness of droperidol and metoclopramide]. Anaesthesist, 2011. 60(5): p. 432-40, 442-5.*
 41. Eberhart, L.H., et al., *[Results of a survey of anesthetists on postoperative nausea and vomiting]. Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther, 1998. 33(9): p. 545-51.*
 42. Schöneck R, S.-H.J., Eberhart LHJ, *Einsatz von Antiemetika und Anästhesieverfahren in der ambulanten Anästhesie. Eine Umfrage unter*

- niedergelassenen Anästhesisten in Deutschland. Anästh Intensivmed, 2002. 43: p. 695-699.*
43. Kranke, P., et al., *Dimenhydrinate for prophylaxis of postoperative nausea and vomiting: a meta-analysis of randomized controlled trials. Acta Anaesthesiol Scand, 2002. 46(3): p. 238-44.*
 44. Apfel, C.C., et al., *Volatile anaesthetics may be the main cause of early but not delayed postoperative vomiting: a randomized controlled trial of factorial design. Br J Anaesth, 2002. 88(5): p. 659-68.*
 45. Beresford, R. and A. Ward, *Haloperidol decanoate. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in psychosis. Drugs, 1987. 33(1): p. 31-49.*
 46. Dyrberg, V., *Haloperidol (Serenase) in the prevention of postoperative nausea and vomiting. Acta Anaesthesiol Scand, 1962. 6: p. 37-47.*
 47. McLean, S.L., A. Blenkinsopp, and M.I. Bennett, *Using haloperidol as an antiemetic in palliative care: informing practice through evidence from cancer treatment and postoperative contexts. J Pain Palliat Care Pharmacother, 2013. 27(2): p. 132-5.*
 48. Beach, S.R., et al., *QTc prolongation, torsades de pointes, and psychotropic medications. Psychosomatics, 2013. 54(1): p. 1-13.*
 49. Dixit, D., P. Shrestha, and M. Adelman, *Neuroleptic malignant syndrome associated with haloperidol use in critical care setting: should haloperidol still be considered the drug of choice for the management of delirium in the critical care setting? BMJ Case Rep, 2013. 2013.*
 50. Gasso, P., et al., *Relationship between CYP2D6 genotype and haloperidol pharmacokinetics and extrapyramidal symptoms in healthy volunteers. Pharmacogenomics, 2013. 14(13): p. 1551-63.*
 51. ärzteblatt.de, *Tödliche kardiale Risiken von Haloperidol. 2007, Deutsches Ärzteblatt: Deutsches Ärzteblatt.*

52. Meyer-Masseti, C., et al., *The FDA extended warning for intravenous haloperidol and torsades de pointes: how should institutions respond?* J Hosp Med, 2010. **5**(4): p. E8-16.
53. Benevides, M.L., S.S. Oliveira, and J.E. de Aguiar-Nascimento, *The combination of haloperidol, dexamethasone, and ondansetron for prevention of postoperative nausea and vomiting in laparoscopic sleeve gastrectomy: a randomized double-blind trial.* Obes Surg, 2013. **23**(9): p. 1389-96.
54. Wang, P.K., et al., *Comparison of dexamethasone with ondansetron or haloperidol for prevention of patient-controlled analgesia-related postoperative nausea and vomiting: a randomized clinical trial.* World J Surg, 2012. **36**(4): p. 775-81.
55. Chaparro, L.E., et al., *Effectiveness of combined haloperidol and dexamethasone versus dexamethasone only for postoperative nausea and vomiting in high-risk day surgery patients: a randomized blinded trial.* Eur J Anaesthesiol, 2010. **27**(2): p. 192-5.
56. Feng, P.H., et al., *Haloperidol plus ondansetron prevents postoperative nausea and vomiting in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy.* Acta Anaesthesiol Taiwan, 2009. **47**(1): p. 3-9.
57. Dagtekin, O., et al., *Haloperidol versus haloperidol plus ondansetron for the prophylaxis of postoperative nausea and vomiting after ophthalmologic surgery.* Pharmacology, 2009. **83**(4): p. 205-10.
58. Rosow, C.E., et al., *Haloperidol versus ondansetron for prophylaxis of postoperative nausea and vomiting.* Anesth Analg, 2008. **106**(5): p. 1407-9, table of contents.
59. Chu, C.C., et al., *The prophylactic effect of haloperidol plus dexamethasone on postoperative nausea and vomiting in patients undergoing laparoscopically assisted vaginal hysterectomy.* Anesth Analg, 2008. **106**(5): p. 1402-6, table of contents.

60. Wang, T.F., et al., *Low-dose haloperidol prevents post-operative nausea and vomiting after ambulatory laparoscopic surgery*. Acta Anaesthesiol Scand, 2008. **52**(2): p. 280-4.
61. Lee, Y., et al., *Haloperidol is as effective as ondansetron for preventing postoperative nausea and vomiting*. Can J Anaesth, 2007. **54**(5): p. 349-54.
62. Aouad, M.T., et al., *Haloperidol vs. ondansetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting following gynaecological surgery*. Eur J Anaesthesiol, 2007. **24**(2): p. 171-8.
63. Buttner, M., et al., *Is low-dose haloperidol a useful antiemetic?: A meta-analysis of published and unpublished randomized trials*. Anesthesiology, 2004. **101**(6): p. 1454-63.
64. Kranke, P., F. Schuster, and L.H. Eberhart, *Recent advances, trends and economic considerations in the risk assessment, prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting*. Expert Opin Pharmacother, 2007. **8**(18): p. 3217-35.
65. Rusch, D., et al., *The addition of dexamethasone to dolasetron or haloperidol for treatment of established postoperative nausea and vomiting*. Anaesthesia, 2007. **62**(8): p. 810-7.
66. Sanduende, Y., et al., *[Haloperidol or droperidol with dexamethasone for antiemetic prophylaxis in laparoscopic cholecystectomy]*. Rev Esp Anesthesiol Reanim, 2007. **54**(2): p. 86-92.
67. Gan, T.J., A. Coop, and B.K. Philip, *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, 2005. **101**(5): p. 1323-9.
68. Leksowski, K., P. Peryga, and R. Szyca, *Ondansetron, metoclopramid, dexamethason, and their combinations compared for the prevention of postoperative nausea and vomiting in patients undergoing laparoscopic*

- cholecystectomy: a prospective randomized study.* Surg Endosc, 2006. **20**(6): p. 878-82.
69. Habib, A.S., H.E. El-Moalem, and T.J. Gan, *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, 2004. **51**(4): p. 311-9.
70. Orhon, Z.N., et al., *Comparison of recovery profiles of propofol and sevoflurane anesthesia with bispectral index monitoring in percutaneous nephrolithotomy.* Korean J Anesthesiol, 2013. **64**(3): p. 223-8.
71. Gan, T.J., et al., *Determination of plasma concentrations of propofol associated with 50% reduction in postoperative nausea.* Anesthesiology, 1997. **87**(4): p. 779-84.
72. Tramer, M., A. Moore, and H. McQuay, *Propofol anaesthesia and postoperative nausea and vomiting: quantitative systematic review of randomized controlled studies.* Br J Anaesth, 1997. **78**(3): p. 247-55.
73. Kim, G.H., et al., *Postoperative nausea and vomiting after endoscopic thyroidectomy: total intravenous vs. balanced anesthesia.* Korean J Anesthesiol, 2011. **60**(6): p. 416-21.
74. Apfel, C.C., P. Kranke, and L.H. Eberhart, *Comparison of surgical site and patient's history with a simplified risk score for the prediction of postoperative nausea and vomiting.* Anaesthesia, 2004. **59**(11): p. 1078-82.
75. Apfel, C.C., K. Stoecklein, and P. Lipfert, *PONV: a problem of inhalational anaesthesia? Best Pract Res Clin Anaesthesiol,* 2005. **19**(3): p. 485-500.
76. Tramer, M.R. and B. Walder, *Efficacy and adverse effects of prophylactic antiemetics during patient-controlled analgesia therapy: a quantitative systematic review.* Anesth Analg, 1999. **88**(6): p. 1354-61.
77. Pang, W.W., et al., *Comparison of patient-controlled analgesia (PCA) with tramadol or morphine.* Can J Anaesth, 1999. **46**(11): p. 1030-5.

78. Silvasti, M., et al., *Comparison of intravenous patient-controlled analgesia with tramadol versus morphine after microvascular breast reconstruction*. Eur J Anaesthesiol, 2000. **17**(7): p. 448-55.
79. Hadi, M.A., et al., *A comparative study of intravenous patient-controlled analgesia morphine and tramadol in patients undergoing major operation*. Med J Malaysia, 2006. **61**(5): p. 570-6.
80. Silvasti, M., et al., *Comparison of analgesic efficacy of oxycodone and morphine in postoperative intravenous patient-controlled analgesia*. Acta Anaesthesiol Scand, 1998. **42**(5): p. 576-80.
81. Dopfmer, U.R., et al., *A randomized controlled double-blind trial comparing piritramide and morphine for analgesia after hysterectomy*. Eur J Anaesthesiol, 2001. **18**(6): p. 389-93.
82. Breitfeld, C., et al., *Emetic effects of morphine and piritramide*. Br J Anaesth, 2003. **91**(2): p. 218-23.
83. Kucukemre, F., et al., *Remifentanil compared with morphine for postoperative patient-controlled analgesia after major abdominal surgery: a randomized controlled trial*. Eur J Anaesthesiol, 2005. **22**(5): p. 378-85.
84. Gurbet, A., et al., *Comparison of analgesic effects of morphine, fentanyl, and remifentanil with intravenous patient-controlled analgesia after cardiac surgery*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2004. **18**(6): p. 755-8.
85. Sanansilp, V., et al., *Adding droperidol to morphine patient-controlled analgesia: effect on nausea and vomiting*. J Med Assoc Thai, 2002. **85** Suppl 3: p. S923-33.
86. Barker, J.P., G.C. Vafidis, and G.M. Hall, *Postoperative morbidity following cataract surgery. A comparison of local and general anaesthesia*. Anaesthesia, 1996. **51**(5): p. 435-7.

87. Chilvers, C.R., et al., *Pharmacoeconomics of intravenous regional anaesthesia vs general anaesthesia for outpatient hand surgery*. Can J Anaesth, 1997. **44**(11): p. 1152-6.
88. Tarkkila, P. and J. Isola, *A regression model for identifying patients at high risk of hypotension, bradycardia and nausea during spinal anaesthesia*. Acta Anaesthesiol Scand, 1992. **36**(6): p. 554-8.
89. Crocker, J.S. and L.D. Vandam, *Concerning nausea and vomiting during spinal anaesthesia*. Anesthesiology, 1959. **20**: p. 587-92.
90. Khalil, S.N., et al., *Regional analgesia combined with avoidance of narcotics may reduce the incidence of postoperative vomiting in children*. Middle East J Anesthesiol, 2005. **18**(1): p. 123-32.
91. Roberts, G.W., et al., *Postoperative nausea and vomiting are strongly influenced by postoperative opioid use in a dose-related manner*. Anesth Analg, 2005. **101**(5): p. 1343-8.
92. Eberhart, L.H., et al., *Systematic review on the recurrence of postoperative nausea and vomiting after a first episode in the recovery room - implications for the treatment of PONV and related clinical trials*. BMC Anesthesiol, 2006. **6**: p. 14.
93. Habib, A.S., et al., *A comparison of ondansetron with promethazine for treating postoperative nausea and vomiting in patients who received prophylaxis with ondansetron: a retrospective database analysis*. Anesth Analg, 2007. **104**(3): p. 548-51.
94. Eberhart, L.H., et al., *Evaluation of three risk scores to predict postoperative nausea and vomiting*. Acta Anaesthesiol Scand, 2000. **44**(4): p. 480-8.
95. Kovac, A.L., et al., *Efficacy of repeat intravenous dosing of ondansetron in controlling postoperative nausea and vomiting: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial*. J Clin Anesth, 1999. **11**(6): p. 453-9.

96. Kazemi-Kjellberg, F., I. Henzi, and M.R. Tramer, *Treatment of established postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review*. BMC Anesthesiol, 2001. **1**(1): p. 2.
97. Tzeng, J.I., et al., *Dexamethasone alone does not prevent postoperative nausea and vomiting in women undergoing dilatation and curettage: a comparison with droperidol and saline*. Acta Anaesthesiol Sin, 2000. **38**(3): p. 137-42.
98. Kranke, P., et al., *The efficacy and safety of transdermal scopolamine for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review*. Anesth Analg, 2002. **95**(1): p. 133-43, table of contents.
99. White, P.F., et al., *The relationship between patient risk factors and early versus late postoperative emetic symptoms*. Anesth Analg, 2008. **107**(2): p. 459-63.
100. Rosenbaum, P.R. and D.B. Rubin, *The bias due to incomplete matching*. Biometrics, 1985. **41**(1): p. 103-16.
101. Rosenbaum, P.R. and D.B. Rubin, *Difficulties with regression analyses of age-adjusted rates*. Biometrics, 1984. **40**(2): p. 437-43.
102. Zhang-Wong, J., et al., *An investigation of ethnic and gender differences in the pharmacodynamics of haloperidol*. Psychiatry Res, 1998. **81**(3): p. 333-9.
103. Walker, Q.D., R. Ray, and C.M. Kuhn, *Sex differences in neurochemical effects of dopaminergic drugs in rat striatum*. Neuropsychopharmacology, 2006. **31**(6): p. 1193-202.
104. Greenblatt, D.J., et al., *Gender differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of zolpidem following sublingual administration*. J Clin Pharmacol, 2014. **54**(3): p. 282-90.
105. Nicolas, J.M., P. Espie, and M. Molimard, *Gender and interindividual variability in pharmacokinetics*. Drug Metab Rev, 2009. **41**(3): p. 408-21.
106. Sherman M., *Gender-Specific Drug Effects*. Pharmacy Times, 2004.

107. Apfel, C.C., et al., *The discriminating power of a risk score for postoperative vomiting in adults undergoing various types of surgery*. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1998. **42**(5): p. 502-9.
108. Myklejord, D.J., et al., *Consensus guideline adoption for managing postoperative nausea and vomiting*. *WMJ*, 2012. **111**(5): p. 207-13; quiz 214.
109. DeBlieck, C., et al., *Standardizing documentation for postoperative nausea and vomiting in the electronic health record*. *AORN J*, 2013. **98**(4): p. 370-80.
110. Neuberger, M., *Tobacco control in Europe*. *Lancet*, 2013. **382**(9890): p. 394.

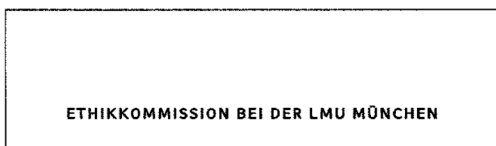
8. Anhang

8.1. Abkürzungsverzeichnis

AA	Allgemeinanästhesie
ASA	American society of anaesthesiologists
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
cm	Zentimeter
d.h.	das heißt
EPM	Extrapyramidale Nebenwirkungen
exp.	Exponentiell
h	Stunden
H1	Histamin
5-HT	5 Hydroxytryptamin- Serotonin
HNO	Hals- Nasen- Ohren
KIS	Krankenhausinformationssystem
i.v.	Intravenös
kg	Kilogramm
NNT	Number- Needed to Treat
mg	Milligramm
min	Minuten
µg	Mikrogramm
N ₂ O	Lachgas
OP	Operation
OR	Odds Ratio
PCA	Patientenkontrollierte Analgesie
PDK	Periduralkatheter

PONV	Postoperative Übelkeit oder Erbrechen
RA	Regionalanästhesie
TCI	Target Controlled Infusion
TdP	Torsade de pointes
tgl.	Täglich
TIVA	Total IntraVenöse Anästhesie
usw.	und so weiter
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel

8.2. Ethikvotum



Ethikkommission - Pettenkoferstr. 8 - 80336 München

Frau
 PD Dr.med. Vera von Dossow-
 Hanfstingl
 Dr. med. Florian Brettner
 Klinik für Anästhesiologie
 Klinikum Großhadern
 81377 München

Vorsitzender:
 Prof. Dr. W. Eisenmenger
 Telefon+49 (0)89 5160 - 5191
 Telefax+49 (0)89 5160 - 5192
 Ethikkommission@
 med.uni-muenchen.de

www.ethikkommission.med.uni-muenchen.de

Postanschrift:
 Pettenkoferstr. 8a
 D-80336 München

Hausanschrift:
 Pettenkoferstr. 8
 D-80336 München
 München, 30.01.2013

Titel:	Einfluss einer intraoperativen Haloperidolsubstitution auf die Inzidenz von postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV)
Antragsteller	PD Dr. Vera von Dossow-Hanfstingl/Dr. Florian Brettner
Projekt- Nr	042-13

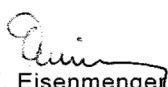
Sehr geehrter Frau Kollegin von Dossow-Hanfstingl,

die o. g. Studie hat den Mitgliedern der Ethikkommission (EK) der Medizinischen Fakultät unserer Universität zur Prüfung vorgelegen.

Es wurden keine ethisch- rechtlichen Bedenken gegen die Durchführung der Studie erhoben. Die Ethikkommission kann Ihrer Studie die ethisch-rechtliche Unbedenklichkeit zuerkennen.

Vorsorglich möchte ich darauf hinweisen, dass auch bei einer positiven Beurteilung des Vorhabens durch die EK die ärztliche und juristische Verantwortung für die Durchführung des Projektes uneingeschränkt bei Ihnen und Ihren Mitarbeitern verbleibt. Änderungen des Studienprotokolls sind der EK mitzuteilen.

Für Ihre Studie wünsche ich Ihnen viel Erfolg.
 Mit freundlichen Grüßen


 Prof. Dr. W. Eisenmenger
 Vorsitzender der Ethikkommission

N/ Mitglieder der Ethikkommission

P.S.: Bitte beachten Sie die aktuellen Richtlinien für Anträge an die Ethikkommission. Internetadresse: <http://www.ethikkommission.med.uni-muenchen.de>

Mitglieder der Kommission:
 Prof. Dr. W. Eisenmenger (Vorsitzender), Prof. Dr. E. Held (stellv. Vorsitzender), Prof. Dr. G. Paumgartner (stellv. Vorsitzender), PD Dr. Th. Beinert, Prof. Dr. H. U. Gallwas, Prof. Dr. D. Kunze, Dr. V. Mönch, Prof. Dr. H. H. Müller, Prof. Dr. R. Penning, Prof. Dr. K. Hahn, Prof. Dr. K. Pfeifer, Dr. Ch. Zach

8.3. Anmerkung zur statistischen Analyse

Die im Rahmen des zweiten Teils der Dissertation durchgeführten statistischen multivariaten Regressionsanalysen, wurden im Rahmen eines Kooperationsprojektes zwischen der Klinik für Anaesthesiologie, sowie dem Institut für Biometrie und Epidemiologie und dem Institut für Statistik der Ludwig-Maximilians Universität gemeinsam mit Frau Silke Janitza durchgeführt.

8.4. Veröffentlichung der Dissertation

Wesentliche Teile dieser Dissertation wurden an folgender Stelle veröffentlicht:

Brettner F, Janitza S, **Prüll K**, Weninger E, Mansmann U, Küchenhoff H, et al. (2016)

Gender-Specific Differences in Low-Dose Haloperidol Response for Prevention of Postoperative Nausea and Vomiting: A Register-Based Cohort Study. PLoS ONE

11(1): e0146746. doi:10.1371/journal.pone.0146746

9. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Dr. Florian Brettner für die ausserordentliche Betreuung meiner Dissertation.

Frau Privatdozentin Dr. med. Vera von Dossow-Hanfstingl danke ich für die Überlassung des Themas, die konstruktiven Vorschläge sowie für zeitnahe Korrekturen der vorliegenden Arbeit.

Ebenso gilt mein Dank Frau Silke Janitza vom Institut für Biometrie und Epidemiologie, ohne die eine fundierte statistische Auswertung nicht möglich gewesen wäre.

Für die Hilfestellung beim Datenexport bedanke ich mich bei Herrn Alexander Jovanovic von der EDV-Abteilung der Klinik für Anaesthesiologie der Ludwig-Maximilians- Universität Großhadern.

Meiner Familie danke ich für die unverzichtbaren Unterstützungen aller Art. Danke Mama, Papa, Franzi und Flo.

10. Lebenslauf

Der Lebenslauf ist für die elektronische Form der Dissertation entfernt worden.

11. Eidesstattliche Versicherung

Eidesstattliche Versicherung

Prüll, Kathrin

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema:

„Einfluss der intraoperativen Haloperidolgabe auf die Inzidenz von postoperativer Übelkeit und Erbrechen im Aufwachraum“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und

alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den

.....
Unterschrift Doktorandin