

Aus der Klinik für Anästhesiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Benedikt Pannen

**Total intravenöse Anästhesie
versus
medikamentöse Einfachprophylaxe
zur Vermeidung postoperativen Erbrechens
bei Kindern:
Eine systematische Übersichtsarbeit und
Meta-Analyse**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Janika A. Ochel
2017

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Kienbaum

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Wagenmann

Meinen Eltern

Meinem Großvater

Teile dieser Arbeit befinden sich zur Zeit im Peer Review-Prozess der Fachzeitschrift *Pediatric Anesthesia*:

Total intravenous anesthesia versus single pharmacological prophylaxis to prevent postoperative vomiting in children: A systematic review and meta-analysis

Maximilian S. Schaefer, Peter Kranke, Stephanie Weibel, Robert Kreysing, Janika Ochel und Peter Kienbaum

Zusammenfassung

Postoperatives Erbrechen (POV) ist ein häufiges Ereignis nach einer Vollnarkose bei pädiatrischen Patienten. Zu den empfohlenen prophylaktischen Maßnahmen gehören sowohl die Gabe von Antiemetika während einer inhalativen Anästhesie (IA) als auch die Durchführung einer Propofol-basierten, total intravenösen Anästhesie (TIVA).

Im Rahmen einer systematischen Übersichtsarbeit und Meta-Analyse wurde die Effektivität einer TIVA mit der einer IA mit antiemetischer Einfachprophylaxe (AE) zur Vermeidung von POV bei Kindern verglichen. Es wurden folgende Nullhypothesen untersucht:

1. Das relative Risiko (RR) für POV unterscheidet sich bei Kindern nach IA mit pharmakologischer Einfachprophylaxe nicht von dem nach TIVA.
2. Es gibt keinen Unterschied zwischen dem Risiko für potentielle Nebenwirkungen und dem Risiko bezüglich unerwünschter Ereignisse zwischen den beiden Gruppen.

Die systematische Literaturrecherche wurde in drei großen Datenbanken (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL) durchgeführt und lieferte 3.106 Treffer. Nach Berücksichtigung aller Ausschlusskriterien konnten vier randomisierte, kontrollierte Studien mit insgesamt 558 pädiatrischen Patienten eingeschlossen werden.

Als Effektmaß wurde das RR mittels eines Modells zufälliger Effekte mit inverser Varianzgewichtung berechnet. Die Überprüfung auf statistische Heterogenität erfolgte mittels der I^2 -Statistik und χ^2 -Testung.

Es ließ sich kein signifikanter Unterschied im RR für das Auftreten von POV innerhalb von 24 Stunden nach Operationsende nachweisen zwischen Kindern, die eine IA mit AE und Kindern, die eine TIVA erhalten hatten (RR = 0,99; 95%-Konfidenzintervall (KI) [0,77-1,27]; $p = 0,95$). Sowohl das Risiko für das Erbrechen in der frühen postoperativen Phase (RR = 1,48; 95%-KI [0,78-2,83]; $p = 0,23$) als auch das Risiko für das Auftreten von POV in der späten postoperativen Phase (RR = 0,89; 95%-KI [0,56-1,42]; $p = 0,63$) unterschieden sich nicht signifikant in den beiden Gruppen. Gleiches gilt für das Risiko, für eine postoperative antiemetische Therapie (RR = 1,03; 95%-KI [0,15-6,88]; $p = 0,98$). Patienten der TIVA-Gruppe zeigten postoperativ eine signifikant kürzere Dauer bis zur ersten tolerierten Flüssigkeitsaufnahme (mittlere Differenz -1,4 Stunden; 95%-KI [-2,01-

(-0,80)]; $p < 0,001$). Allerdings war die Zeit, die die Patienten im Aufwachraum nachversorgt wurden, in beiden Gruppen vergleichbar (mittlere Differenz -8,93 Minuten; 95%-KI [-22,0-(-4,18)]; $p = 0,18$).

Alle vier eingeschlossenen Studien untersuchten die Inzidenz von POV nach Strabismus-Operationen und es wurde in drei der vier Arbeiten das Auftreten eines okulokardialen Reflexes (OKR) dokumentiert. Die Auswertung von unerwünschten Ereignissen in den untersuchten Gruppen zeigte ein signifikant höheres Risiko für das Auftreten eines OKR unter TIVA (RR = 1,86; 95%-KI [1,01-3,41]; $p = 0,05$). Auch ein sich daraus ergebender Bedarf an Atropin war in der TIVA-Gruppe signifikant höher (RR = 2,45; 95%-KI [1,17-5,13]; $p = 0,02$).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine AE zusätzlich zur IA im Hinblick auf die Vermeidung von POV bei Kindern einer TIVA ebenbürtig ist. Die Entscheidung für das jeweilige Verfahren sollte unter Berücksichtigung anderer Faktoren als dem POV-Risiko getroffen werden. Schließlich sollte bei Strabismus-Operationen ein höheres Risiko für vagale Reaktionen, wie einem OKR, unter einer TIVA bedacht werden.

Abstract

Postoperative vomiting (POV) is a common complication after general anaesthesia in paediatric patients. Therefore, it is recommended to add pharmacological antiemetic prophylaxis to inhalational anaesthesia (IA) or to avoid volatile anaesthetics by using propofol-based, total intravenous anaesthesia (TIVA).

This systematic review and meta-analysis was performed in order to compare the effectiveness of single pharmacological antiemetic prophylaxis (AE) in addition to IA to TIVA for POV prophylaxis in children. The following null hypotheses were tested:

1. There is no difference in the risk of POV between children getting IA combined with single AE and those receiving TIVA.
2. There is no difference in the risk of potential side effects as well as adverse events between both groups.

A systematic literature search was performed in three large databases (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL) and yielded 3,106 hits. After taking into account all exclusion criteria set, four randomized controlled trials with a total of 558 paediatric patients were included into the analysis.

All results are reported as relative risks (RR), which were calculated using a random effects model with inverse variance weighting. Heterogeneity was assessed using I^2 -statistics and χ^2 test for significance.

There was no significant difference in the RR of occurrence of POV within 24 hours after surgery between children who received IA with AE and children who received TIVA (RR = 0.99; 95%-confidence interval (CI) [0.77-1.27]; $p = 0.95$). Both the risk of POV in the early postoperative phase (RR = 1.48; 95%-CI [0.78-2.83]; $p = 0.23$) and the risk of POV in the late postoperative phase (RR = 0.89; 95%-CI [0.56-1.42]; $p = 0.63$) did not differ significantly between the two groups. Also, the necessity of postoperative antiemetic therapy did not differ (RR = 1.03; 95%-CI [0.15-6.88]; $p = 0.98$). Patients in the TIVA group showed a significantly shorter postoperative time to first tolerated fluid intake (mean difference -1.4 hours; 95%-CI [-2.01-(-0.80)]; $p < 0.001$). However, the duration of the patients'

stay in the recovery room was comparable in both groups (mean difference -8.93 minutes; 95%-CI [-22.0-(-4.18)]; $p = 0.18$).

All included studies investigated the incidence of POV after strabismus surgery and the occurrence of an oculocardial reflex (OCR) was documented in three of the four papers. The evaluation of adverse events showed a significantly higher risk of occurrence of an OCR during TIVA (RR = 1.86; 95%-CI [1.01-3.41]; $p = 0.05$). Consequently, the perioperative need for atropine was significantly higher in the TIVA group (RR = 2.45; 95%-CI [1.17-5.13]; $p = 0.02$).

In summary, we were able to show that the addition of an AE to IA is equivalent to TIVA in order to avoid POV in children. The decision for the appropriate anaesthesia procedure should thus be made considering other factors beside risk of POV. Finally, a higher risk of vagal responses such as OCR during TIVA should be considered in strabismus surgery.

Abkürzungsverzeichnis

5-HT ₃	5-Hydroxytryptamin ₃
AE	antiemetische Einfachprophylaxe
AWR	Aufwachraum
BGV	Blut/Gas-Verteilungskoeffizient
BIS	Bispektraler Index
EEG	Elektroenzephalografie
EKG	Elektrokardiogramm
IA	inhalative Anästhesie
i.v.	intravenös
k.A.	keine Angaben
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
m ²	Quadratmeter
mg	Milligramm
µg	Mikrogramm
min	Minute
N ₂ O	Lachgas
OKR	okulokardialer Reflex
p.o.	per os
PON	postoperative Übelkeit
PONV	postoperative Übelkeit und Erbrechen
POV	postoperatives Erbrechen
SD	Standardabweichung
RR	relatives Risiko
TIVA	total intravenöse Anästhesie
w	weiblich

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	7
2. Material und Methoden	10
2.1. Systematische Literaturrecherche	10
2.2. Primäre und sekundäre Zielvariablen	11
2.3. Studienqualität und Risikobewertung systematischer Fehler	12
2.4. Statistische Analyse	12
3. Ergebnisse	14
3.1. Systematische Literaturrecherche	14
3.2. Studiencharakteristika	15
3.3. Primärer Endpunkt	17
3.4. Sekundäre Endpunkte	19
3.4.1. Frühes/spätes postoperatives Erbrechen und antiemetische Therapie.....	19
3.4.2. Okulokardialer Reflex und Atropinbedarf.....	21
3.4.3. Verweildauer im Aufwachraum und Zeit bis zur ersten postoperativen Flüssigkeitsaufnahme	24
3.5. Studienqualität und Risikobewertung systematischer Fehler	25
4. Diskussion	28
4.1. Primärer Endpunkt	28
4.2. Sekundäre Endpunkte	29
4.2.1. Frühes/spätes postoperatives Erbrechen und antiemetische Therapie.....	29
4.2.2. Nebenwirkungen der antiemetischen Prophylaxe	31
4.2.3. Okulokardialer Reflex und Atropinbedarf.....	32
4.2.4. Verweildauer im Aufwachraum und Zeit bis zur ersten postoperativen Flüssigkeitsaufnahme	33
4.3. Limitationen	35
4.3.1. Fallzahlen	35
4.3.2. Studienqualität	35
4.3.3. Dosierung und Zeitpunkt der Antiemetikagabe	36
4.3.4. Uneinheitliche Definition frühes/spätes POV	38
4.3.5. Bedeutung von Lachgas	38
4.3.6. Alter der Studien und Art der verwendeten inhalativen Anästhetika.....	39
4.4. TIVA gegenüber IA mit AE bei Kindern	40
5. Schlussfolgerung	43
6. Literaturliste	44
7. Anhang	50
7.1. Unabhängiger Zweit- und Drittuntersucher	50
7.2. Syntax der Literaturrecherche	50
8. Danksagung	54

1. Einleitung

Postoperative Übelkeit und Erbrechen (PONV) sind häufige Komplikationen nach operativen Eingriffen. Sie betreffen 20-30% aller erwachsenen Patienten eines gemischten Kollektives (1-3) und bis zu 82% aller Kinder, die sich einer Allgemeinanästhesie unterziehen (3, 4).

Bei erwachsenen Patienten wird in der Regel PONV, also sowohl Erbrechen als auch Übelkeit postoperativ betrachtet. Da die Erfassung postoperativer Übelkeit (PON) bei Kindern häufig erschwert bis unmöglich ist, wird bei pädiatrischen Patienten typischerweise die Erhebung von postoperativem Erbrechen (POV) gewählt.

Die Qualität einer Allgemeinanästhesie wird von Patienten und deren Angehörigen im Wesentlichen durch das Auftreten von POV beurteilt (5). Für die betroffenen Kinder und deren Eltern ist POV ein äußerst negatives Erlebnis, das zu erheblicher Unzufriedenheit führt (6). Darüber hinaus führt POV durch eine Verlängerung der Verweildauer im Aufwachraum (AWR) sowie der Notwendigkeit einer ungeplanten stationären Aufnahme nach ambulanten Eingriffen zu signifikanten Mehrkosten im Gesundheitssystem (7). So stellen Übelkeit und Erbrechen mit 23,5% die häufigste Ursache für eine ungeplante stationäre Aufnahme im Rahmen von pädiatrisch ambulant geplanten Operationen dar (7).

Pädiatrische Patienten bilden somit eine besonders gefährdete Patientengruppe für das Auftreten von POV nach operativer Behandlung unter Allgemeinanästhesie. Betroffen sind insbesondere Kinder im Alter über drei Jahren, die einen Eingriff mit einer Operationsdauer von über 30 Minuten erhalten. Das Auftreten von POV in vorangegangenen Operationen oder eine positive Familienanamnese sind weitere Risikofaktoren (8). Zu den chirurgischen Eingriffen mit hohem POV-Risiko zählen unter anderem Strabismus-Operationen (8).

In vielen Studien wird ein frühes (innerhalb der ersten vier bis 6 postoperativen Stunden) von einem späten POV unterschieden (9, 10). Während bereits unmittelbar nach Allgemeinanästhesie auftretendes POV durch die intraoperativ verwandten Anästhetika sowie den Eingriff selbst begünstigt werden kann, führt insbesondere die postoperative Schmerztherapie mit Opioiden zu spätem POV (11, 12).

Zur Vermeidung der genannten Komplikationen ist eine konsequente antiemetische Prophylaxe bei Patienten mit einem hohen Risiko für POV von großer Bedeutung (11).

Hierfür stehen eine Vielzahl präventiver Maßnahmen zur Verfügung, die häufig auch in Kombination eingesetzt werden. Neben einer pharmakologischen Prophylaxe mit u.a. 5-Hydroxytryptamin₃- (5-HT₃) Rezeptor-Antagonisten, Dexamethason, Droperidol oder anderen Antiemetika (13, 14) wird in aktuellen Leitlinien der Ersatz inhalativer Anästhetika durch Propofol empfohlen (11). Die Empfehlung für eine total intravenöse Anästhesie (TIVA) beruht dabei auf zwei Effekten. Zum einen erlaubt die Durchführung einer TIVA den Verzicht auf inhalative Anästhetika, die als PONV-Trigger (12) bekannt sind. Zum anderen hat Propofol selbst eine antiemetische Wirkung (15) und senkt bereits in subhypnotischen Dosen das Risiko für PONV bei Erwachsenen und Kindern (16-18).

Es konnte jedoch in einer aktuellen Meta-Analyse bei erwachsenen Patienten gezeigt werden, dass in der frühen postoperativen Phase (bis zu vier bis 6 Stunden) eine antiemetische Einfachprophylaxe (AE) zusätzlich zur inhalativen Anästhesie (IA) einer TIVA in Hinblick auf die Vermeidung von PONV gleichwertig ist (19). Es zeigte sich sogar, dass Patienten nach TIVA in der späten postoperativen Phase (ab zwei bis 6 Stunden) ein höheres Risiko für PONV aufweisen als Patienten, die eine IA mit AE erhielten (19). Es sollte daher untersucht werden, ob diese Ergebnisse auch auf Kinder übertragbar sind. Aus diesem Grund wurde die Effektivität einer TIVA mit der einer pharmakologischen Einfachprophylaxe als Zusatz zu einer IA zur Vermeidung von POV bei Kindern im Rahmen einer systematischen Übersichtsarbeit mit Meta-Analyse verglichen und folgende Nullhypothesen getestet:

1. Das relative Risiko (RR) für POV unterscheidet sich bei Kindern nach IA mit pharmakologischer Einfachprophylaxe nicht von dem nach TIVA.

2. Es gibt keinen Unterschied zwischen dem Risiko für potentielle Nebenwirkungen und dem Risiko bezüglich unerwünschter Ereignisse zwischen den beiden Gruppen.

2. Material und Methoden

2.1. Systematische Literaturrecherche

Die strukturierte Literaturrecherche wurde in den folgenden drei Datenbanken durchgeführt und entspricht einer bereits veröffentlichten Suchstrategie (19):

- MEDLINE (über Pubmed)
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL, über Wiley)
- EMBASE (über Ovid)

Hierbei wurden drei Komponenten für die Literaturrecherche kombiniert:

- (1) Suche von Studien, in denen eine medikamentöse PONV-Prophylaxe Bestandteil ist
- (2) Identifizieren der Studien, die eine TIVA untersuchen
- (3) Suche nach randomisierten, kontrollierten klinischen Studien

Die ausführliche Syntax der Literaturrecherche befindet sich im Anhang.

Von dem Ergebnis der Suchanfrage wurden zunächst Studien an erwachsenen Patienten aussortiert, so dass letztendlich alle randomisierten, kontrollierten Studien an Kindern unter 18 Jahren eingeschlossen wurden, die eine Studiengruppe mit einer Propofol-basierter Anästhesie ohne weitere antiemetische Prophylaxe behandelten sowie eine zweite Studiengruppe mit einer IA und zusätzlicher AE. Darüber hinaus war es erforderlich, dass die Rohinzidenzen von POV berichtet wurden.

Ausschlusskriterien waren multiple antiemetische Prophylaxen in der Studiengruppe mit IA sowie eine pharmakologische antiemetische Prophylaxe in der mit einer TIVA behandelten Gruppe.

Die Überprüfung der Studien nach Ein- und Ausschlusskriterien wurde von zwei unabhängigen Untersuchern durchgeführt (siehe Anhang). Es wurden keine Einschränkungen der Suchergebnisse bezüglich der veröffentlichten Sprache oder dem Publikationszeitpunkt gemacht.

2.2. Primäre und sekundäre Zielvariablen

Den primären Endpunkt der Untersuchung stellte das Auftreten von POV innerhalb von 24 Stunden nach Allgemeinanästhesie dar.

Als sekundäre Endpunkte wurde das Auftreten von frühem und spätem POV untersucht. Dabei wurde die Einteilung in frühes und spätes POV entsprechend der Definition der jeweiligen Autoren übernommen. Generell ist es üblich, frühes POV als Erbrechen innerhalb der ersten zwei bis 6 Stunden nach Anästhesie zu definieren.

Die weiteren sekundären Endpunkte waren der Bedarf an einer postoperativen pharmakologischen antiemetischen Therapie, typische Nebenwirkungen der antiemetischen Prophylaxe wie extrapyramidalmotorische Störungen, QT-Zeitverlängerungen im Elektrokardiogramm (EKG) und postoperative Schläfrigkeit, die Verweildauer im AWR sowie der Zeitpunkt der ersten postoperativen Flüssigkeitsaufnahme.

Darüber hinaus wurden die folgenden Variablen extrahiert: Art der IA und Art der intraoperativ eingesetzten Opiode; Einsatz und Dosis von Lachgas (N₂O); Art, Dosis und Applikationszeitpunkt der pharmakologischen AE; Art der Operation und Narkosedauer; Bedarf einer postoperativen antiemetischen Therapie; postoperative Schmerzen und Inzidenz vegetativer Reaktionen wie z.B. das Auftreten eines intraoperativen okulokardialen Reflexes (OKR), einem durch Zug an den Augenmuskeln ausgelösten Abfall der Herzfrequenz, der bei POV-Hochrisikoeingriffen wie der Strabismus-Operation gehäuft auftritt (20-22).

Alle Daten wurden von zwei unabhängigen Untersuchern extrahiert (siehe Anhang).

2.3. Studienqualität und Risikobewertung systematischer Fehler

Die Qualität aller eingeschlossenen Studien wurde unter Zuhilfenahme des „Risk-of-Bias-Tool“ der Cochrane Collaboration quantifiziert (23). Dieses Instrument bewertet die im Folgenden aufgeführten Charakteristika randomisierter Studien: Randomisierungssequenz und verdeckte Gruppenzuteilung (*Selection-Bias*), Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal (*Performance-Bias*), Verblindung der Endpunkterhebung (*Detection-Bias*), Unvollständigkeit der Daten zu den Endpunkten (*Attrition-Bias*) und selektives Berichten von Endpunkten (*Reporting-Bias*). Abschließend wurde das Gesamtrisiko systematischer Fehler für jede Studie (*Overall Bias*) bewertet. Die Bewertung der Studien wurde von zwei unabhängigen Untersuchern (siehe Anhang) vorgenommen. Bei abweichender Einschätzung diente das Urteil eines dritten Untersuchers (siehe Anhang) als Entscheidung.

Das mögliche Vorliegen eines Publikationsbias wurde mit Hilfe eines Funnel Plots überprüft. Des Weiteren war für Endpunkte mit zehn oder mehr eingeschlossenen Studien die Überprüfung auf Funnel-Plot-Asymmetrie mittels des Arcsine-Test (mit einem Signifikanzniveau von 0,10) geplant.

2.4. Statistische Analyse

Durch den Einschluss unterschiedlicher Antiemetika sowie verschiedener inhalativer Anästhetika wurde ein höheres Maß an Heterogenität erwartet. Daher wurde ein Modell zufälliger Effekte mit inverser Varianzgewichtung angewandt, um gepoolte RR mit korrespondierenden 95%-Konfidenzintervallen (KI) zu berechnen. Hierbei wurde definiert, dass ein $RR < 1$ eine TIVA und ein $RR > 1$ eine IA mit AE favorisiert.

Anschließend fand eine Überprüfung auf statistische Heterogenität mittels der I^2 -Statistik (χ^2 -Testung) statt.

Zur Literaturverwaltung diente die Software Endnote, Version X6.0.2 (Thomson Reuters, New York, USA). Die aus den eingeschlossenen Studien erhobenen Daten wurden mit der Software Review Manager Version 5.3.5 (The Cochrane Collaboration, Kopenhagen, Dänemark) erfasst, die anschließend für alle erfolgten Analysen eingesetzt wurde. Zur Erstellung des Funnel Plots wurde die R Software, Version 3.2.2 (The R Project) herangezogen.

3. Ergebnisse

3.1. Systematische Literaturrecherche

Die Literaturrecherche ergab 3.106 Publikationen, die sich nach Ausschluss redundanter Literaturquellen auf 2.206 Arbeiten reduzieren ließen. Unter Berücksichtigung der zuvor definierten allgemeinen Ausschlusskriterien mussten davon 2.202 Publikationen aussortiert werden, so dass zum Abschluss der Recherche vier randomisierte kontrollierte Studien (22, 24-26) mit insgesamt 558 pädiatrischen Patienten eingeschlossen werden konnten. Abb. 1 fasst den Verlauf der Literaturrecherche zusammen.

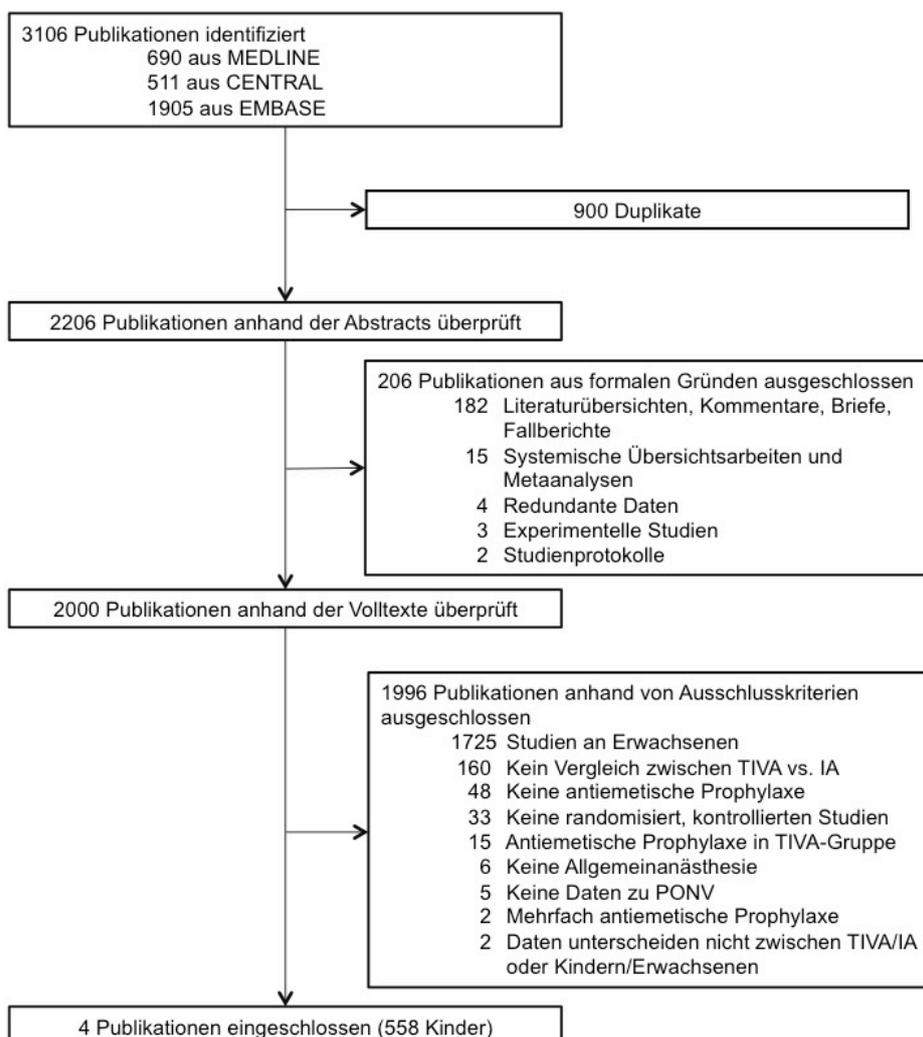


Abb. 1 Literaturrecherche und Ausschlusskriterien

3.2. Studiencharakteristika

Die vier eingeschlossenen Studien wurden im Zeitraum von 1991 bis 1998 veröffentlicht und untersuchten die Inzidenz von POV im Kindesalter nach Strabismus-Operationen. Das Auftreten postoperativer Übelkeit (PON und PONV) wurde dagegen in keiner der Studien erhoben.

Die Details der einzelnen Studien sowie des Patientenkollektivs, Operationsumfang und -dauer sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

	Klockgether-Radke 1995		Splinter 1997		Tramer 1998		Watcha 1991	
	IA + AE	TIVA	IA + AE	TIVA	IA + AE	TIVA	IA + AE	TIVA
Sprache	Deutsch		Englisch		Englisch		Englisch	
Alter (Jahre)	9,8 ± 2,9	9,8 ± 2,8	6,1 ± 2,9	6,0 ± 3,0	7,7 ± 3,9	6,8 ± 2,9	4,7 ± 3,7	4,6 ± 3,5
Geschlecht, w (%)	46,7	50	k. A.		50	50	46,7	44,3
Anzahl der operierten Augenmuskeln	2,1 ± 0,7	2,3 ± 1,1	1,8 ± 0,7	1,8 ± 0,7	2 [1-4]	2 [1-4]	2 [1-4]	2 [1-4]
Dauer der Anästhesie (min)	123 ± 34	129 ± 36	54 ± 22	57 ± 23	k. A.		62 ± 16	70 ± 18
Dauer der OP (min)	61 ± 27	71,5 ± 31,9	k. A.		63 ± 21	65 ± 27	42,7 ± 14,9	53,6 ± 18,2
Prämedikation	Midazolam 0,4mg/kg p.o.		b.B. Midazolam 0,5mg/kg p.o.		Midazolam 0,5mg/kg rectal oder 7,5mg p.o.		-	
Postoperative Antiemetika	k. A.		Dimenhydrinat 1mg/kg bei 2 x Erbrechen		Metoclopramid max. 0,5mg/kg bei 3/60min Erbrechen oder 1/60min Erbrechen über 4 Stunden		Metoclopramid 0,15mg/kg i.v. bei 2/60min Erbrechen oder ≥ 3 x Erbrechen im AWR	
Beobachtungszeitraum (Stunden)	24		24		48		24	
Aufenthalt	Stationär		Ambulant		Stationär		Ambulant	

Tabelle 1: Charakteristika der eingeschlossenen Studien

Alle Angaben verstehen sich als Mittelwert +/- Standardabweichung oder Median [Interquartilenabstand] wenn nicht ausdrücklich anders gekennzeichnet;

IA + AE: inhalative Anästhesie + antiemetische Einfachprophylaxe; TIVA: total intravenöse Anästhesie; k.A.: keine Angaben; AWR: Aufwachraum; p.o.: per os; i.v.: intravenös; w: weiblich; min: Minuten; mg: Milligramm; kg: Kilogramm

Eine Übersicht der verschiedenen Studiengruppen sowie Details zur Anästhesie und antiemetischen Prophylaxe sind in Tabelle 2 dargestellt.

Der Beobachtungszeitraum umfasste jeweils 24 Stunden (24-26). Einzige Ausnahme bildet die Studie von Tramer et al., bei der ein Beobachtungszeitraum von 48 Stunden gewählt wurde (22).

Die IA wurde in drei Studien mit Halothan (24-26) und einmal mit Isofluran (22) aufrechterhalten. Als AE wurde bei zwei Arbeiten Droperidol (25, 26) und bei den anderen beiden Arbeiten Ondansetron (22, 24) eingesetzt.

Zur Prophylaxe eines OKR wurde in allen Studien in unterschiedlichen Dosierungen Atropin appliziert.

	Einleitung	Aufrechterhaltung	N ₂ O	AE	Zeitpunkt AE	Atropin zur Einleitung	n	Einschluss in aktuelle Auswertung
Klockgether-Radke 1995	Thiopental	Halothan	67%	Droperidol 75µg/kg	Vor Ende der OP	0,01mg/kg	30	IA + AE (n = 30)
	Propofol + Alfentanil	Propofol + Alfentanil	67%	-	-	0,01mg/kg	30	TIVA (n = 60)
	Propofol + Alfentanil	Propofol + Alfentanil	-	-	-	0,01mg/kg	30	
Splinter 1997	Halothan	Halothan	70%	Ondansetron 0,15mg/kg	Vor OP-Beginn	0,02mg/kg	144	IA + AE (n = 144)
	Propofol	Propofol	70%	-	-	0,02mg/kg	156	TIVA (n = 156)
Tramer 1998	Thiopental + Alfentanil	Isofluran	-	Ondansetron 5mg/m ²	10 min vor OP-Beginn	0,02mg/kg	40	IA + AE (n = 40)
	Propofol + Alfentanil	Propofol	-	-	-	0,02mg/kg	38	TIVA (n = 38)
Watcha 1991	Halothan + N ₂ O + Morphin	Halothan	66%	Droperidol 75µg/kg	Nach Intubation	0,01mg/kg	30	IA + AE (n = 30)
	Halothan + N ₂ O + Morphin	Propofol	-	-	-	0,01mg/kg	30	TIVA (n = 60)
	Halothan + N ₂ O + Morphin	Propofol	66%	-	-	0,01mg/kg	30	

Tabelle 2: Studiengruppen

AE: antiemetische Einfachprophylaxe; IA: inhalative Anästhesie; TIVA: total intravenöse Anästhesie; N₂O: Lachgas; n: Anzahl; min: Minuten; µg: Mikrogramm; mg: Milligramm; kg: Kilogramm; m²: Quadratmeter

3.3. Primärer Endpunkt

Das Auftreten von POV in den ersten 24 Stunden nach der Strabismus-Operation wurde in allen vier Arbeiten dokumentiert.

In zwei Studien wurde Erbrechen als explosionsartige Entleerung des Mageninhalts definiert (24, 26) und damit Würgen explizit von dieser Definition ausgeschlossen. Klockgether-Radke et al. werteten dagegen ein Würgen gleich einem Erbrechen (25). In der Publikation von Tramer et al. fand sich keine Definition von Erbrechen (22).

Insgesamt litten 33,4% der Patienten, die eine TIVA erhielten und 32,4% der Patienten mit IA und AE unter POV. Bei der Studie von Klockgether-Radke et al. trat POV bei 40% der Patienten mit IA und AE und bei 33% der TIVA-Patienten innerhalb von 24 Stunden auf (25). Die Arbeit von Splinter et al. ermittelte die niedrigsten Inzidenzen mit 27% POV in der Gruppe, die eine IA mit AE erhalten hat und 26% in der Gruppe, die eine TIVA bekam (24). Dagegen ergaben die Untersuchungen von Tramer et al. und die von Watcha et al. 33% bzw. 50% POV in den IA mit AE-Gruppen und 50% bzw. 42% POV in den TIVA-Gruppen (22, 26). In dieser Meta-Analyse zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des RR von POV innerhalb der ersten 24 Stunden postoperativ zwischen den Gruppen, die eine TIVA erhalten haben und den Gruppen mit IA und AE (Abb. 2).

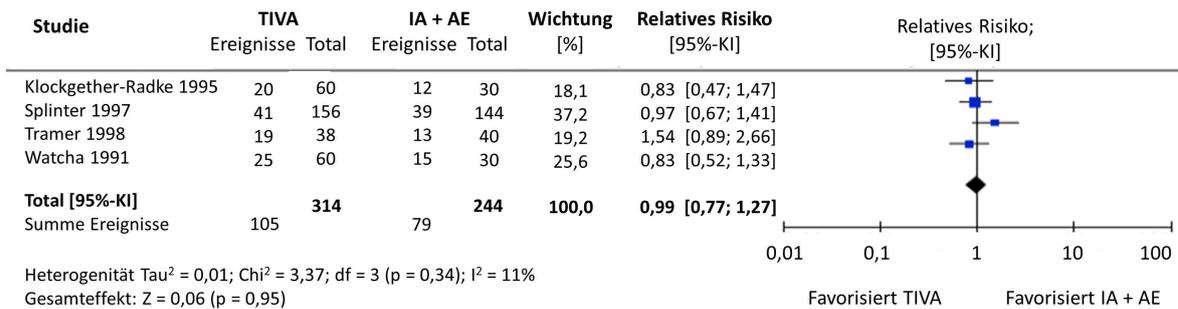


Abb. 2 Relatives Risiko für postoperatives Erbrechen innerhalb von 24 Stunden nach Anästhesie-Ende

Forest Plot mit Darstellung des relativen Risikos (blaue Kästen) mit 95%-Konfidenzintervall (schwarze Striche) für postoperatives Erbrechen innerhalb von 24 Stunden nach Anästhesie-Ende in den untersuchten Studien. Die Größe der Kästen repräsentiert die relative Wichtung in der Meta-Analyse gemäß einem Modell zufälliger Effekte. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

TIVA: total intravenöse Anästhesie; IA: inhalative Anästhesie; AE: antiemetische Einfachprophylaxe; RR: relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall

3.4. Sekundäre Endpunkte

3.4.1. Frühes/spätes postoperatives Erbrechen und antiemetische Therapie

Alle vier Studien untersuchten die Häufigkeit von frühem POV, wobei diese Phase nicht einheitlich definiert war. Bei zwei Studien galt ein Erbrechen im AWR als frühes POV (24, 25). Dagegen definierte Watcha et al. POV im Krankenhaus vor der ambulanten Entlassung (26) als frühes POV und bei Tramer et al. wurde ein Erbrechen innerhalb der ersten 6 Stunden postoperativ (22) als frühes POV gewertet.

Zwei Studien untersuchten zusätzlich die Häufigkeit von spätem POV, wobei dieses als Erbrechen auf der Normalpflegestation (25) oder im Anschluss an die ambulante Entlassung (26) gewertet wurde.

Zusammengenommen traten bei 12,1% der Patienten mit TIVA und 6,6% der Patienten mit IA und AE ein Erbrechen in der frühen, sowie 28,3% und 31,7% in der späten postoperativen Phase auf.

Weder für frühes, noch für spätes POV konnte ein Unterschied bezüglich des RR zwischen beiden Gruppen festgestellt werden. Die entsprechenden Forest Plots finden sich in Abb. 3 und Abb. 4.

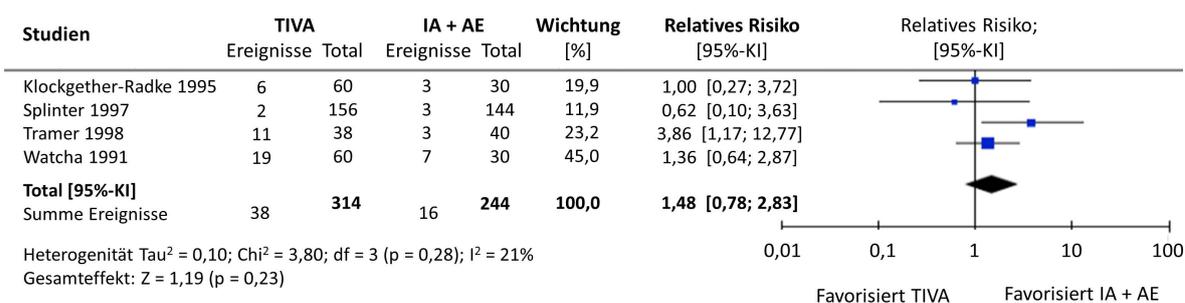


Abb. 3 Relatives Risiko für frühes postoperatives Erbrechen

Forest Plot mit Darstellung des relativen Risikos (blaue Kästen) mit 95%-Konfidenzintervall (schwarze Striche) für postoperatives Erbrechen in der frühen postoperativen Phase. Die Größe der Kästen repräsentiert die relative Wichtung in der Meta-Analyse gemäß einem Modell zufälliger Effekte. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

TIVA: total intravenöse Anästhesie; IA: inhalative Anästhesie; AE: antiemetische Einfachprophylaxe; RR: relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall

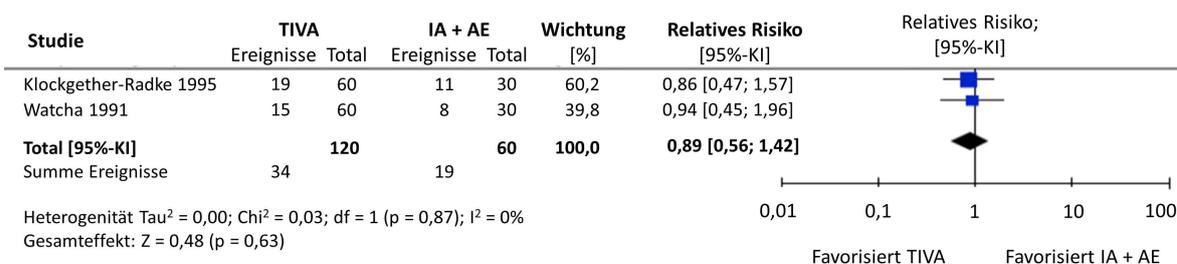


Abb. 4 Relatives Risiko für spätes postoperatives Erbrechen

Forest Plot mit Darstellung des relativen Risikos (blaue Kästen) mit 95%-Konfidenzintervall (schwarze Striche) für postoperatives Erbrechen in der späten postoperativen Phase. Die Größe der Kästen repräsentiert die relative Wichtung in der Meta-Analyse gemäß einem Modell zufälliger Effekte. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

TIVA: total intravenöse Anästhesie; IA: inhalative Anästhesie; AE: antiemetische Einfachprophylaxe; RR: relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall

Der Bedarf einer zusätzlichen postoperativen antiemetischen Medikation wurde in zwei Studien untersucht (22, 24). Das RR für den Einsatz einer antiemetischen Therapie postoperativ zeigte insgesamt keinen Unterschied zwischen den beiden

Studiengruppen, wie in Abb. 5 zu sehen ist. Die Rohinzidenz betrug 7,2% in der TIVA-Gruppe sowie 8,2% in der Gruppe, die eine IA mit AE erhalten hat.

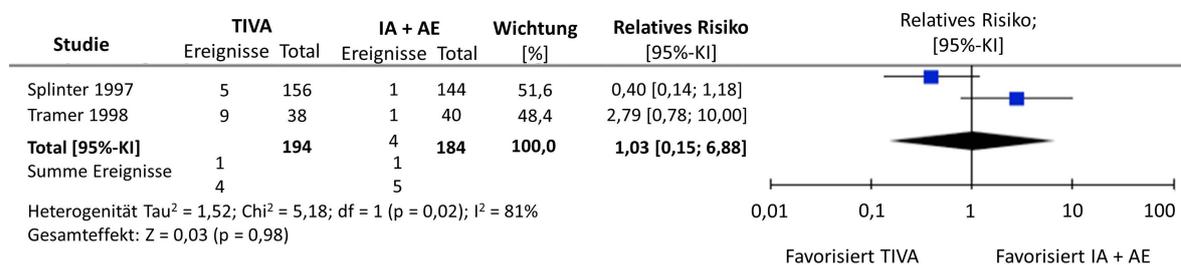


Abb. 5 Relatives Risiko für den Bedarf an Antiemetika in der postoperativen Phase

Forest Plot mit Darstellung des relativen Risikos (blaue Kästen) mit 95%-Konfidenzintervall (schwarze Striche) für den Bedarf an einer antiemetischen Therapie postoperativ. Die Größe der Kästen repräsentiert die relative Wichtung in der Meta-Analyse gemäß einem Modell zufälliger Effekte. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

TIVA: total intravenöse Anästhesie; IA: inhalative Anästhesie; AE: antiemetische Einfachprophylaxe; RR: relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall

3.4.2. Okulokardialer Reflex und Atropinbedarf

Drei der vier Studien untersuchten die Inzidenz eines intraoperativen OKR (22, 25, 26). Dabei wurde in zwei Studien das Auftreten des OKR bei einem Abfall der Herzfrequenz von mindestens 15% definiert (25, 26). Tramer et al. dagegen werteten erst einen Herzfrequenzabfall von mindestens 20% als OKR (22).

Es zeigte sich ein signifikant häufigeres Auftreten des OKR in den TIVA-Gruppen gegenüber den IA mit AE-Gruppen (34,2% TIVA versus 17,0% IA mit AE; RR = 1,86; 95%-KI [1,01-3,41] $p = 0,05$), wie in Abb. 6 dargestellt ist.

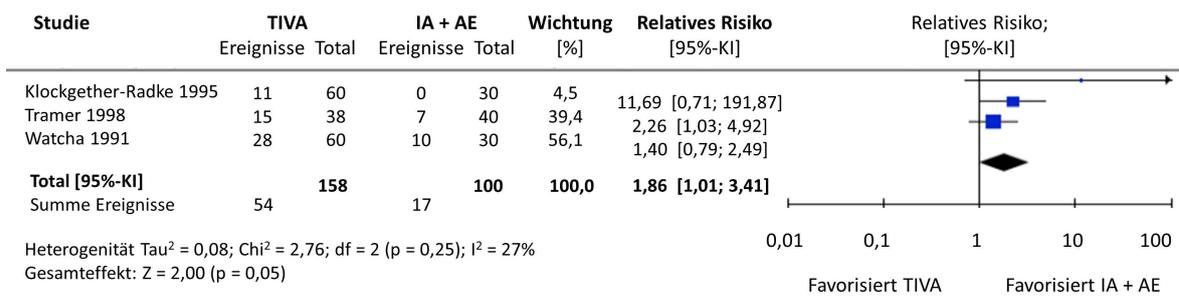


Abb. 6 Relatives Risiko für das Auftreten eines okulokardialen Reflexes

Forest Plot mit Darstellung des relativen Risikos (blaue Kästen) mit 95%-Konfidenzintervall (schwarze Striche) für das Auftreten eines okulokardialen Reflexes während der Strabismus-Operation. Die Größe der Kästen repräsentiert die relative Wichtung in der Meta-Analyse gemäß einem Modell zufälliger Effekte. Es zeigt sich ein signifikant höheres Risiko in der TIVA-Gruppe.

TIVA: total intravenöse Anästhesie; IA: inhalative Anästhesie; AE: antiemetische Einfachprophylaxe; RR: relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall

Für den Fall eines OKR war in zwei Studienprotokollen eine Notfall-Strategie vorgesehen. In einem ersten Schritt wurde versucht durch Nachlassen des Zugs am Augenmuskel den Reflex zu beenden. Bei persistierender Bradykardie war die Gabe von 0,01mg/kg KG Atropin vorgesehen (22, 26). Der Bedarf an Atropin zur Beherrschung des OKR war in den TIVA-Gruppen signifikant höher (27,6%) gegenüber den IA mit AE-Gruppen (11,4%). Die Details dazu sind in Abb. 7 zu sehen.

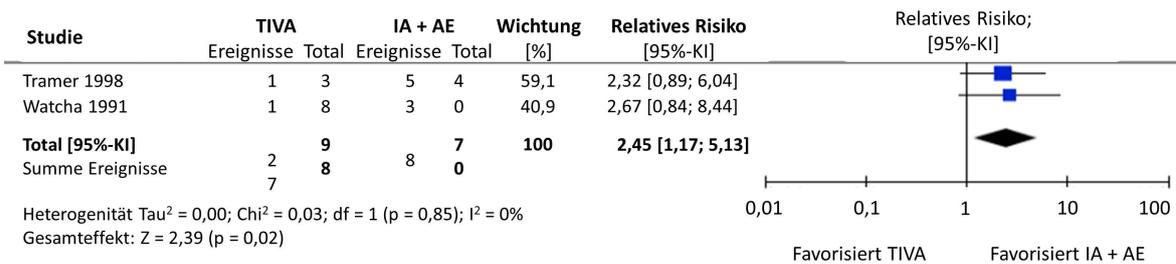


Abb. 7 Relatives Risiko für einen intraoperativen Atropin-Bedarf

Forest Plot mit Darstellung des relativen Risikos (blaue Kästen) mit 95%-Konfidenzintervall (schwarze Striche) für den Bedarf an Atropin als Notfalltherapie beim Auftreten eines okulokardialen Reflexes. Die Größe der Kästen repräsentiert die relative Wichtung in der Meta-Analyse gemäß einem Modell zufälliger Effekte. Es zeigt sich ein signifikant höheres Risiko in der TIVA-Gruppe.

TIVA: total intravenöse Anästhesie; IA: inhalative Anästhesie; AE: antiemetische Einfachprophylaxe; RR: relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall

3.4.3. Verweildauer im Aufwachraum und Zeit bis zur ersten postoperativen Flüssigkeitsaufnahme

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Verweildauer im AWR zwischen den Patienten der TIVA-Gruppen und denen, die eine IA mit AE bekommen haben (24, 25).

Die Zeitspanne zwischen Beendigung der Allgemeinanästhesie bis zur ersten tolerierten Flüssigkeitsaufnahme wurde sowohl von Tramer et al. als auch von Watcha et al. gemessen. Insgesamt zeigte sich hierbei eine frühere Akzeptanz in der TIVA-Gruppe (22, 26), wie in Abb. 8 zu sehen ist.



Abb. 8 Mittlere Differenz in der Zeitspanne bis zur ersten tolerierten oralen Flüssigkeitsaufnahme postoperativ und Verweildauer im Aufwachraum

Forest Plot mit Darstellung der mittlere Differenz (grüne Kästen) mit 95%-Konfidenzintervall (schwarze Striche) für die Zeitspanne bis zur ersten tolerierten oralen Flüssigkeitsaufnahme zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Die Größe der Kästen repräsentiert die relative Wichtung in der Meta-Analyse gemäß einem Modell zufälliger Effekte. Die Kinder der TIVA-Gruppe tolerierten signifikant früher eine Flüssigkeitsaufnahme als die nach einer IA mit AE. Dagegen zeigt sich kein signifikanter Unterschied in der Verweildauer im Aufwachraum zwischen beiden Untersuchungsgruppen.

TIVA: total intravenöse Anästhesie; IA: inhalative Anästhesie; AE: antiemetische Einfachprophylaxe; KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung; min: Minuten

3.5. Studienqualität und Risikobewertung systematischer Fehler

Bei zwei von vier Studien (25, 26) gab es keine Studienabbrecher. Auf Grund von Protokollverletzungen oder auf Wunsch der Eltern mussten Splinter et al. 30 der 330 Patienten von der Auswertung ausschließen (24). Bei Tramer et al. waren 23 von 180 Teilnehmern wegen Protokollverletzungen oder unvollständigen Follow-Up-Untersuchungen vom Studienausschluss betroffen (22).

Die Bewertung der Studienqualität anhand des Cochrane Collaboration Risk of Bias Tool (23) ist in Tabelle 3 dargestellt. In zwei der vier Studien wurde das Risiko als moderat eingestuft (25, 26). Die Arbeit von Splinter et al. wies insgesamt ein hohes Risiko für systematische Fehler auf (24). Dagegen wurde in der Arbeit von Tramer et al. (22) das Risiko systematischer Fehler als nicht klar zu eruieren bewertet, da dieses von zwei unabhängigen Untersuchern einmal als „moderat“ und einmal als „hoch“ bewertet wurde und der in diesem Fall hinzugezogene dritte Untersucher das Risiko für systematische Fehler als „unklar“ einschätzte. Als Grund wurde die verhältnismäßig hohe Zahl der von der Untersuchung ausgeschlossenen Patienten angegeben.

	Generierung der Randomisierungssequenz	Verdeckte Gruppenzuteilung	Verblindung von Studienpersonal	Verblindung von Teilnehmern	Verblindung der Endpunkterhebung	Unvollständige Daten zu Endpunkten	Selektives Berichten zu Endpunkten	Andere Ursachen für Bias	Einschätzung des Gesamtrisikos
Klockgether-Radke 1995	?	?	+	?	+	?	?	+	moderat
Splinter 1997	+	?	?	?	?	+	?	-	hoch
Tramer 1998	?	+	?	?	+	?	?	+	unklar
Watcha 1991	?	?	-	?	+	?	?	+	moderat

Tabelle 3: Risikobewertung für systematische Fehler der eingeschlossenen Studien

+ geringes Fehlerrisiko; ? unklares Fehlerrisiko; - hohes Fehlerrisiko

Der Funnel-Plot ergab bei visueller Inspektion aufgrund einer symmetrischen Streuung um das RR von 1 keinen Hinweis auf einen möglichen Publikationsbias (siehe Abb. 9). Eine weitere statistische Überprüfung auf Funnel-Plot-Asymmetrie wurde jedoch bei weniger als 10 eingeschlossenen Studien nicht durchgeführt.

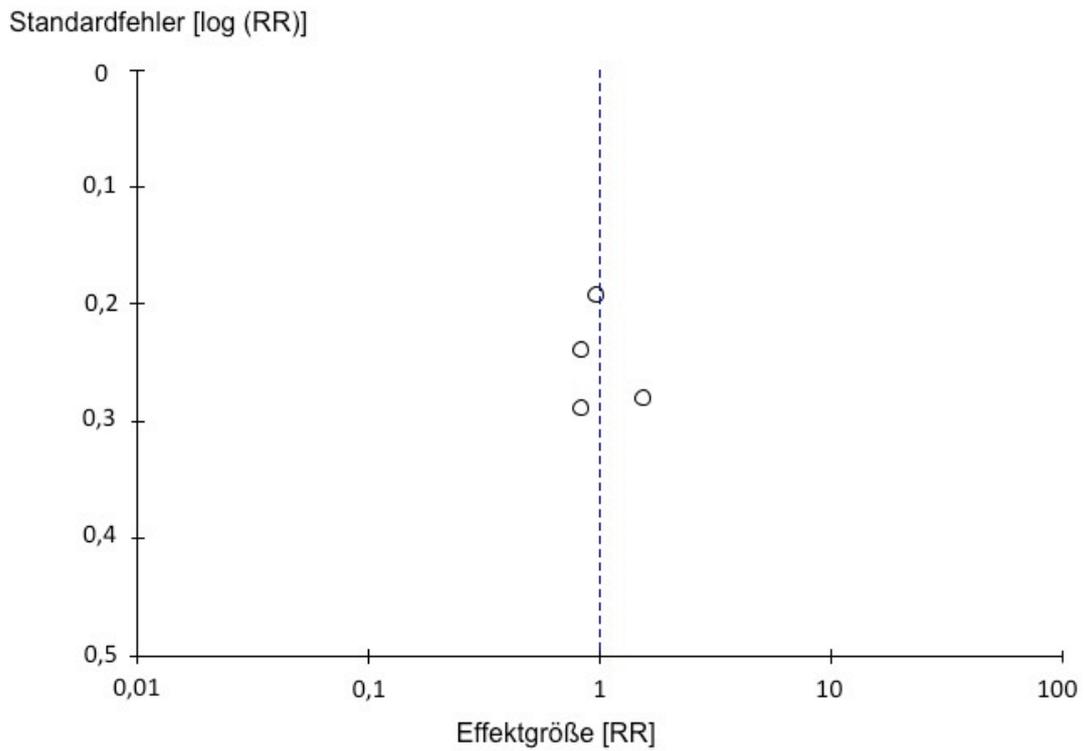


Abb. 9 Funnel Plot zur Überprüfung auf einen möglichen Publikationsbias

In der symmetrischen Streuung um das Relative Risiko von 1 zeigt sich kein Hinweis auf einen Publikationsbias.

RR: relatives Risiko

4. Diskussion

Die hier dargestellte Meta-Analyse fasst die Daten aus vier prospektiven, randomisierten klinischen Studien an insgesamt 558 pädiatrischen Patienten, die sich einer Allgemeinanästhesie unterzogen, zusammen.

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Hinblick auf das RR für POV innerhalb der ersten 24 postoperativen Stunden zwischen pädiatrischen Patienten, die eine TIVA und denen die eine IA mit AE erhalten haben. Auch für das Risiko von frühem POV, spätem POV und dem Bedarf an postoperativer antiemetischer Therapie konnte kein signifikanter Unterschied in den beiden Studiengruppen gezeigt werden. Dagegen war das RR für einen OKR in der TIVA-Gruppe signifikant erhöht und auch der Bedarf an Atropin war in dieser Gruppe signifikant höher. Postoperativ unterschied sich die Verweildauer im AWR zwischen der TIVA-Gruppe und der IA mit AE-Gruppe nicht signifikant. Es konnte allerdings gezeigt werden, dass die Zeit bis zur ersten oralen Flüssigkeitsaufnahme postoperativ in der TIVA-Gruppe signifikant kürzer war als nach IA.

4.1. Primärer Endpunkt

In der Primäruntersuchung zeigte sich, dass eine IA mit AE einer TIVA im Hinblick auf das POV-Risiko innerhalb von 24 Stunden ebenbürtig ist.

PON und damit auch PONV wurde in keiner der vier Studien gemessen. Im Gegensatz zum Erbrechen ist Übelkeit schlechter objektivierbar und damit bei Kindern schwieriger zu erheben. Aus diesem Grund schlossen Klockgether-Radke et al. diesen Untersuchungsendpunkt bewusst aus (25). Es ist anzunehmen, dass die übrigen Autoren aus demselben Grund Übelkeit als Endpunkt in ihren Studien nicht erhoben haben.

4.2. Sekundäre Endpunkte

4.2.1. Frühes/spätes postoperatives Erbrechen und antiemetische Therapie

In Konkordanz zum Gesamt-POV konnte in der hier vorliegenden Analyse kein signifikanter Unterschied im Risiko für ein frühes und spätes POV festgestellt werden. Interessanterweise steht dies im Widerspruch zu den Ergebnissen einer Meta-Analyse an erwachsenen Patienten (19), bei denen gezeigt werden konnte, dass bei gleichem Risiko für frühes PONV Patienten nach TIVA ein höheres Risiko für spätes PONV aufwiesen als Patienten nach IA mit AE. Lediglich zwei der hier eingeschlossenen Studien untersuchten die Inzidenz von spätem POV. Es ist nicht auszuschließen, dass bei einer höheren Studien- und Patientenzahl ein signifikanter Unterschied beobachtet worden wäre. Allerdings erscheint die beobachtete Effektgröße (31,7% gegenüber 28,3%) von der klinischen Betrachtung her vernachlässigbar. Eine mögliche Erklärung für das unterschiedliche Ergebnis zwischen der Untersuchung an Erwachsenen und Kindern mag darin begründet liegen, dass die Arbeit von Schäfer et al. PONV untersuchte und damit auch Übelkeit berücksichtigt wurde (19). POV dürfte erwartungsgemäß seltener auftreten als PON und PONV, gerade mit zunehmendem Abstand zur Anästhesie. Es ließe sich also vermuten, dass der Anteil an Übelkeit in der späten postoperativen Phase höher ist und einen größeren Anteil am PONV ausmacht als das reine Erbrechen. Da die Daten der Meta-Analyse von Schäfer et al. allerdings keine Differenzierung zwischen PON und POV zulassen, kann es hierbei lediglich bei einer Vermutung bleiben. Eine weitere mögliche Erklärung könnte darin liegen, dass POV in der späten postoperativen Phase im Gegensatz zu frühem POV stärker durch eine postoperative Opioidgabe beeinflusst wird (12). Erfahrungsgemäß wird eine postoperative Schmerztherapie mit Opioiden häufiger bei erwachsenen Patienten als bei Kindern angewandt. Auch die Art des Eingriffs hat Einfluss auf das Ausmaß der postoperativ zu erwartenden Schmerzen und den damit verbundenen Opioidgaben. Beispielsweise gelten gynäkologische Laparotomien gegenüber ophthalmologischen Operationen als schmerzhaftere Eingriffe. Es ließe sich daher

vermuten, dass die hier untersuchten Studien einen eher geringeren Einsatz postoperativer Opiode aufwiesen als es bei einem gemischten Kollektiv erwachener Patienten zu erwarten wäre. Da die eingeschlossenen Studien jedoch keine Angaben zu Dosierung und Zeitpunkt postoperativer Opioidgaben machen, kann über mögliche Unterschiede lediglich spekuliert werden. Ein dritter Erklärungsansatz könnte in der Wahl der medikamentösen POV-Prophylaxe liegen. In der Untersuchung von Schäfer et al. (19) wurde unter anderem Dexamethason als Antiemetikum eingesetzt. Dieses gebräuchliche Antiemetikum zeichnet sich durch eine verhältnismäßig lange Wirkdauer aus (27). Somit vermag es insbesondere PONV und POV in der späten postoperativen Phase vorzubeugen und ist damit mutmaßlich entscheidend für die Überlegenheit der antiemetischen Prophylaxe in der späten postoperativen Phase bei erwachsenen Patienten. Da Dexamethason jedoch bei den hier untersuchten Studien nicht zum Einsatz gekommen ist, erklärt dies möglicherweise die Diskrepanz der hier fehlenden Überlegenheit der IA mit AE in der späten postoperativen Phase. Letztendlich bleibt weiterhin ungeklärt, zu welchem Grad POV bei Kindern und PONV bei Erwachsenen pathophysiologisch identische Entitäten darstellen.

Einer der Hauptrisikofaktoren für ein frühes PONV in den ersten zwei postoperativen Stunden sind inhalative Anästhetika (12). Die Tatsache, dass sich kein Unterschied im POV-Risiko zwischen Patienten mit TIVA und denen mit einer IA und AE in der frühen postoperativen Phase nachweisen ließ, spricht für einen suffizienten Effekt der antiemetischen Prophylaxe.

Auch das Risiko, dass eine postoperative antiemetische Therapie notwendig wurde, unterschied sich nicht zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Damit konnte gezeigt werden, dass das Risiko für POV zu jeder Zeit unter beiden Narkoseformen vergleichbar zu sein scheint. Es ließ sich keine Überlegenheit eines der beiden Anästhesieverfahren in Bezug auf das POV-Risiko nachweisen und somit sollte POV auch keine Rechtfertigung für die Indikation eines dieser beiden Narkoseverfahren sein, wenn eine pharmakologische antiemetische Prophylaxe im Rahmen einer IA möglich ist.

4.2.2. Nebenwirkungen der antiemetischen Prophylaxe

Grundsätzlich gelten die eingesetzten Medikamente zur antiemetischen Prophylaxe als gut verträglich. Trotz allem gilt es, Nebenwirkungen der einzelnen Substanzen zu beachten.

Droperidol wurde in zwei Arbeiten zur POV-Prophylaxe eingesetzt (25, 26). Dieses Medikament aus der Gruppe der Neuroleptika wird laut Handlungsempfehlung vom wissenschaftlichen Arbeitskreis Kinderanästhesie nicht mehr als Mittel der ersten Wahl betrachtet, sondern sollte nur nach Abwägung anderer Alternativen in Betracht gezogen werden (28). Grund dafür ist das Nebenwirkungsprofil von Droperidol. Vor allem das Risiko einer verlängerten QT-Zeit im EKG oder das Auftreten von Torsade-de-Pointes und damit einhergehende schwere Herzrhythmusstörungen haben im Jahre 2001 zu einer *Black-Box*-Warnung der US amerikanischen Behörde für Lebens- und Arzneimittel (Food and Drug Administration) geführt. Es besteht darüber hinaus auch das Risiko für extrapyramidale Symptome und Unruhezustände (29). Häufiger als diese treten vor allem Schläfrigkeit und Benommenheit auf (30). Berichte über diese Nebenwirkungen sind aus der Zeit, zu der Droperidol noch in sehr viel höheren Dosierungen eingesetzt wurde als es den heutigen Empfehlungen entspricht. Eine Dosierung von 50 bis 75µg/kg Körpergewicht war 2003 noch die offizielle Empfehlung zur POV-Prophylaxe bei Kindern (31) und wurde auch in den in dieser Arbeit untersuchten Studien in dieser Form eingesetzt (25, 26). Aktuelle Untersuchungen haben allerdings gezeigt, dass eine Dosierung von Droperidol in der Größenordnung von 10µg/kg Körpergewicht für eine effektive POV-Prophylaxe ausreichend ist und zu weniger Komplikationen führt (29, 32, 33). Diese „*Low-dose*“-Droperidol-Gabe hat inzwischen Einzug in die aktuellen Richtlinien gefunden (11).

Das zweite verwendete Antiemetikum ist Ondansetron (22, 24). Dieses Medikament aus der Gruppe der 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten wird von Gan et al. in den aktuellen Leitlinien als „Goldstandard“ der PONV-Prophylaxe beschrieben (11). Es gilt als potentes Medikament zur Vorbeugung von Erbrechen und als nebenwirkungsarm. Trotz allem gibt es Berichte über EKG-Veränderungen im

Sinne von QT-Zeit-Verlängerungen nach Ondansetron-Gabe (34) und einzelne Fälle von ventrikulärer Tachykardie oder Torsade-de-Pointes-Tachykardie (35, 36). Eine Arbeit von Mehta et al. konnte zeigen, dass Änderungen der QT-Zeit nach Gabe von Ondansetron, *Low-dose*-Droperidol und isotoner Kochsalzlösung bei pädiatrischen Patienten ohne kardiale Vorgeschichte ohne signifikanten Unterschied zueinander waren und führte zu der Schlussfolgerung, dass bei gesunden Kindern keine der beiden Antiemetika in den prophylaktischen Dosen Torsaden-fördernd wirkt (37).

Die in dieser Arbeit untersuchten Studien haben keine Nebenwirkungen der antiemetischen Prophylaxe dokumentiert, so dass sich dazu keine Aussagen anhand der ausgewerteten Daten machen lassen. Es wurden auch keine Untersuchungen der QT-Zeit durchgeführt, so dass die Frage nach Veränderungen der EKG-Strecken an dieser Stelle nicht zu beantworten ist. Es lässt sich allerdings festhalten, dass in keiner unserer Studien von malignen Arrhythmien berichtet wurde.

Eine verlängerte QT-Zeit oder andere die QT-Zeit beeinflussende Medikamente in der Vorgeschichte sollten vor der Gabe von Droperidol oder Ondansetron eruiert werden und ein erhöhtes Risiko für maligne Arrhythmien bei diesen Patienten berücksichtigt werden (11).

4.2.3. Okulokardialer Reflex und Atropinbedarf

Im Rahmen von Strabismus-Operationen kann es durch Zug am Augenmuskel zu vagalen Reaktionen, dem sogenannten OKR, kommen. Typischerweise manifestiert sich ein OKR in einer Sinusbradykardie, aber auch Arrhythmien durch ektope Erregungsbildung, ein Bigeminus, ein Knotenrhythmus, AV-Blockierungen oder eine Asystolie sind möglich (38).

Unterschiedliche Untersuchungen über den Einfluss verschiedener Anästhetika auf die Inzidenz des OKR konnten zeigen, dass unter einer Propofol-basierter Anästhesie ein erhöhtes Risiko für eine derartige vagale Reaktion besteht (21, 39). Die hier dargestellten Ergebnisse stimmen mit dieser Beobachtung überein: die

Auswertung der sekundären Endpunkte konnte ein signifikant höheres Risiko für einen OKR unter TIVA als unter IA mit AE zeigen. Damit einhergehend zeigte sich ebenfalls ein höheres Risiko für den Bedarf einer Atropin-Therapie in der TIVA-Gruppe. Dieses Ergebnis spricht für eine geringere Unterdrückung vagaler Reflex bei einer Propofol-basierten TIVA als bei einer IA. Mögliche Erklärungsansätze lassen sich im vegetativen Wirkprofil der Anästhetika finden. Zum einen reduziert Propofol sowohl zentral als auch kardial die Sympathikusaktivität (40). Zum anderen inhibieren inhalative Anästhetika dosisabhängig die kardiale vagale Aktivität (41). Beide Effekte würden sich mit der Beobachtung eines seltener auftretenden OKR unter IA als unter TIVA vereinbaren lassen.

Verschiedene IA unterscheiden sich allerdings in ihrer vagolytischen Potenz. Das in den von unserer Analyse eingeschlossenen Studien eingesetzte Halothan wirkt weniger inhibierend auf den Parasympathikus als Isofluran und Sevofluran. Das moderne Desfluran hemmt gegenüber den anderen IA vagale Reaktionen am potentesten (41). Während des Untersuchungszeitraums der in diese Analyse eingeschlossenen Studien kam das erst 1995 in Deutschland zugelassene Desfluran noch nicht zum Einsatz, jedoch ist anzunehmen, dass der Unterschied bezüglich des Risikos für einen OKR im Rahmen von Strabismus-Operationen bei der Verwendung von Desfluran möglicherweise ausgeprägter sein könnte.

Weiterhin konnte selbst eine medikamentöse Prophylaxe mit Atropin die Bradykardie nicht verhindern, so dass sich aufgrund der vorliegenden Ergebnisse schlussfolgern ließe, dass bei Kindern, die eine Strabismus-Operation erhalten, eine IA mit AE bevorzugt werden sollte.

4.2.4. Verweildauer im Aufwachraum und Zeit bis zur ersten postoperativen Flüssigkeitsaufnahme

Die Verweildauer im AWR zeigte in beiden Untersuchungsgruppen keinen signifikanten Unterschied. Interessanterweise konnte allerdings eine kürzere Zeit bis zur ersten postoperativen oralen Flüssigkeitsaufnahme nach TIVA gezeigt werden. Dieses Ergebnis ist bemerkenswert, da weder eine längere Verweildauer im AWR, noch ein höheres POV-Risiko nach IA bestand und somit kein Anhalt für eine längere Aufwach- und Erholungsphase vorlag. Eine mögliche Erklärung für

eine verlängerte Schläfrigkeit mag in der Wahl der inhalativen Anästhetika und Antiemetika liegen. Droperidol, das sowohl von Watcha et al. als auch von Klockgether-Radke et al. zur POV-Prophylaxe eingesetzt wurde (25, 26) ist für Müdigkeit und Benommenheit als Nebenwirkung bekannt. Dagegen spricht, dass sich eine frühere orale Flüssigkeitsaufnahme nach TIVA nicht nur bei Watcha et al. (26) zeigte, sondern auch in der Studie von Tramer et al., bei der nicht Droperidol, sondern Ondansetron zur POV-Prophylaxe eingesetzt wurde (22), bei dem Schläfrigkeit nicht als Nebenwirkung bekannt ist. Das hier vorgestellte Ergebnis mag aber auch dem älteren Narkoseregime geschuldet sein. In den hier untersuchten Studien wurden als inhalative Anästhetika Halothan (24-26) und Isofluran (22) eingesetzt. Heutzutage finden diese Anästhetika deutlich seltener klinische Anwendung. An ihrer Stelle sind modernere inhalative Anästhetika getreten wie Desfluran und Sevofluran. Als Maß für ein schnelles An- und Abfluten inhalativer Anästhetika und der damit einhergehenden Sedierung wird der Blut/Gas-Verteilungskoeffizient (BGV) genutzt. Ein kleinerer Verteilungskoeffizient wie beim Desfluran (BGV = 0,57) oder Sevofluran (BGV = 0,74) (42) spricht für ein rasches Abfluten des IA und damit für schnelleres Aufwachen. Im Gegensatz dazu brauchen Anästhetika wie Halothan mit einem BGV von 2,6 (43) oder Isofluran mit einem BGV von 1,4 (44) eine längere Zeit nach Beendigung der Narkose bis sie vollständig abgeatmet sind. Dieser Effekt des schnelleren An- und Abflutens von modernen IA lässt sich auch klinisch nachweisen. So zeichnen sich Sevofluran und Desfluran durch eine signifikant kürzere Aufwachzeit aus, nicht nur im Vergleich zum Isofluran, sondern auch im Vergleich zu einer Propofol-basierten Anästhesie, wie Gupta et al. zeigen konnte (45).

Aus heutiger Sicht und unter dem Einsatz von modernen inhalativen Anästhetika ließe sich das Ergebnis bezüglich der Zeitspanne bis zur ersten postoperativen Flüssigkeitsaufnahme und der Aufwachraumverweildauer möglicherweise relativieren.

4.3. Limitationen

4.3.1. Fallzahlen

Es konnten insgesamt vier Studien in die Auswertung eingeschlossen werden. Trotz der eher geringen Studienzahl konnten allerdings insgesamt 558 Patienten untersucht werden. Generell gilt, dass randomisierte kontrollierte Studien an Kindern vermutlich aufgrund von ethischen und moralischen Voraussetzungen sehr viel seltener sind als bei Erwachsenen, was auch durch diese Meta-Analyse abgebildet wird. Aufgrund der insgesamt jedoch (insbesondere für pädiatrische Studien) sehr hohen Gesamtpatientenzahl erscheinen die Ergebnisse sehr valide.

4.3.2. Studienqualität

Die Qualität der eingeschlossenen Studien wurde anhand objektiver Kriterien von drei Untersuchern als insgesamt moderat eingestuft.

Die Studie von Tramer et al. konnte vor allem wegen der verhältnismäßig hohen Anzahl an ausgeschlossenen Patienten, die gegebenenfalls auf eine geringe Sorgfalt bei der Studiendurchführung hinweisen, mit einem unklaren Gesamtrisiko bewertet werden. Lediglich die Studie von Splinter et al. wies ein insgesamt hohes Risiko für systematische Fehler auf (24). Dabei handelt es sich bei Splinter et al. um die einzige der vier Studien, die lediglich einfach verblindet wurde, wobei aus den veröffentlichten Daten nicht ersichtlich ist, auf wen sich die Verblindung bezieht. Darüber hinaus wurde das Auftreten von POV und der Bedarf an antiemetischer Medikation hier nicht von geschultem Studienpersonal dokumentiert, sondern von den Eltern der Patienten im häuslichen Setting und anschließend telefonisch an die Studienbetreuer durchgegeben (24). Vor allem diese Einschränkungen führten dazu, dass das Risiko für systematische Fehler als hoch eingestuft wurde.

Berücksichtigt man das Alter der Studien - alle eingeschlossenen Arbeiten wurden im Zeitraum von 1991 bis 1998 veröffentlicht - kann davon ausgegangen werden, dass unsere aktuellen Qualitätsanforderungen, insbesondere was die

Randomisierung und Verblindung sowohl von Studienpersonal als auch von Patienten und Angehörigen betrifft, noch nicht in gleicher Weise wie heutzutage etabliert waren. Zum Zeitpunkt der Studiendurchführung mag das Studienprotokoll mit diesen Voraussetzungen noch einem hohen Qualitätsstandard entsprochen haben. Aus heutiger Sicht birgt eine solche Datenerhebung allerdings ein hohes Fehlerrisiko.

4.3.3. Dosierung und Zeitpunkt der Antiemetikagabe

Für eine optimale Wirkung der antiemetischen Prophylaxe spielen sowohl die Dosierung als auch der Zeitpunkt der Gabe eine entscheidende Rolle.

Ondansetron, ein 5-HT₃-Rezeptor-Antagonist wurde in zwei der untersuchten Studien als antiemetische Prophylaxe eingesetzt (22, 24). Splinter et al. dosierten Ondansetron mit 0,15mg/kg Körpergewicht (24). Der Effekt von Ondansetron wird als dosisabhängig beschrieben, wobei eine effektive antiemetische Prophylaxe mit einer Dosis von 0,1 - 0,15mg/kg intravenös bei Kindern möglich ist (46). Somit wurde die Dosierung bei Splinter et al. effektiv gewählt.

Tramer et al. richteten sich bei der Dosierung nach der Körperoberfläche und berechneten 5mg/m² (22). Laut Leitlinie berechnet sich die ideale Dosierung von Ondansetron zur POV-Prophylaxe nach dem Gewicht mit 50 - 100µg/kg Körpergewicht (11). Zur Vermeidung von Übelkeit und Erbrechen unter Chemotherapie bei Kindern ist allerdings auch eine Dosierung von 5mg/m² verbreitet (47, 48). Es lässt sich somit festhalten, dass in der Arbeit von Tramer et al. nicht die typische Dosierung nach Körpergewicht gewählt wurde, trotz allem aber eine Dosierung, die bei ähnlicher Indikation als effektiv für pädiatrische Patienten anerkannt ist. Die Dosierung von Ondansetron ist in beiden Studien damit nach dem aktuellen Wissensstand effektiv gewesen.

In den übrigen beiden Studien wurde Droperidol zur antiemetischen Prophylaxe eingesetzt (25, 26). Dazu wurden sowohl von Watcha et al. als auch von Klockgether-Radke et al. jeweils 75µg/kg Körpergewicht angewandt (25, 26). Das entspricht den damaligen Empfehlungen der Consensus Guidelines (31).

Aktuell werden nur noch so genannte „*Low-dose*“-Droperidolgaben empfohlen (11), da gezeigt werden konnte, dass Droperidol in der Dosierung von 10µg/kg Körpergewicht bereits eine ausreichende antiemetische Wirkung aufweist (32, 49). Damit liegen die hier verwendeten 75µg/kg Körpergewicht sicher im effektiven prophylaktischen Bereich, wurden aber aus heutiger Sicht unnötig hoch dosiert.

Die Verabreichung von 5-HT₃-Antagonisten sollte aufgrund einer sehr kurzen Dauer bis zum Wirkungseintritt erst zum Ende der Anästhesie erfolgen, so empfiehlt es die aktuelle Leitlinie für den Einsatz von Ondansetron (11). Madan et al. konnten dagegen in ihrer Studie an pädiatrischen Patienten, die eine Strabismus-Operation erhielten, zeigen, dass die Gabe von Ondansetron zu Beginn der Narkose hinsichtlich der Reduktion von PONV in den ersten 24 Stunden nach der Operation der Gabe kurz vor Ende der Operation gleichwertig ist (50).

In den beiden Studien dieser Untersuchung, die Ondansetron eingesetzt haben, wurde die Prophylaxe zu Beginn der Operation verabreicht (22, 24) und entspricht damit nicht den heute gültigen Leitlinien. Fraglich ist somit, ob durch eine spätere Ondansetrongabe die Effektivität der POV-Prophylaxe noch hätte gesteigert werden können. Die Ergebnisse von Madan et al. sprechen eher gegen einen relevanten Einfluss des Zeitpunkts der Ondansetrongabe auf das POV-Risiko, sollten aber durch weitere Untersuchungen noch bestätigt werden.

Die effektivste POV-Prophylaxe mit Droperidol wird durch eine Gabe am Ende der Operation erreicht (51) und wird auch so entsprechend in den aktuellen Leitlinien empfohlen (11). In der Studie von Klockgether-Radke et al. wurde Droperidol kurz vor Ende der Operation mit Beginn des Hornhautverschlusses injiziert und wurde somit zeitlich optimal verabreicht (25). Dagegen wurde die Droperidol-Gabe bei Watcha et al. bereits nach der Intubation, also mit Operationsbeginn durchgeführt (26). Es wäre somit zu erwarten, dass die Effektivität der POV-Prophylaxe in der Arbeit von Watcha et al. durch eine spätere Verabreichung des Droperidol gegebenenfalls noch zu steigern gewesen wäre.

4.3.4. Uneinheitliche Definition frühes/spätes POV

Die Autoren der hier untersuchten Studien definierten den Zeitraum für frühes und spätes POV teilweise unterschiedlich. Während die Autoren Splinter et al. und Klockgether-Radke et al. sich mit der frühen postoperativen Phase auf die Zeit im AWR bezogen und somit ungefähr die ersten 90 Minuten postoperativ bewerteten (24, 25), definierte Watcha et al. die Zeit bis zur ambulanten Entlassung nach Hause als frühe Phase, die damit gut 5 Stunden umfasste (26). Die Arbeitsgruppe von Tramer et al. legte dagegen eindeutig den Zeitraum der ersten 6 Stunden postoperativ als frühe Phase fest (22).

Als spätes POV wurde entweder ein Erbrechen ab der dritten postoperativen Stunde (25) oder ab 5 Stunden nach Operationsende (26) gewertet.

Insgesamt ließ sich trotz dieser Unschärfe in der Definition für keiner dieser Zeiträume ein signifikanter Unterschied im POV-Risiko nachweisen.

4.3.5. Bedeutung von Lachgas

Lachgas (N_2O) ist ein bekannter Anästhesie-assoziiertes Risikofaktor für PONV (52). Daher empfehlen die aktuellen Leitlinien zur Reduktion des PONV-Risikos die Vermeidung von N_2O (11).

Für diese Meta-Analyse wurde nicht nach dem Einsatz von N_2O in den untersuchten Studien differenziert. In drei der untersuchten Studien wurde in der TIVA-Gruppe N_2O verabreicht (24-26), allerdings erhielten die Patienten der entsprechenden IA mit AE-Gruppe in den Fällen die gleiche Dosis N_2O , so dass beide Untersuchungsgruppen gleichermaßen von dem erhöhten PONV-Risiko betroffen waren. Von Apfel et al. konnte gezeigt werden, dass N_2O ein unabhängiger PONV-Risikofaktor ist und dass das Risiko für PONV sich sowohl unter inhalativer als auch unter intravenöser Anästhesie im gleichen Maße erhöht (14). Darüber hinaus sind pharmakologisch keine Interaktionen von N_2O mit Propofol oder den Medikamenten, die im Rahmen der Anästhesie oder antiemetischen Prophylaxe eingesetzt wurden, zu erwarten.

Einschränkend muss berücksichtigt werden, dass in zwei Studien jeweils nur bei der Hälfte der TIVA-Gruppe N₂O eingesetzt wurde, wohingegen alle Patienten der IA mit AE-Gruppe N₂O erhalten haben (25, 26). Dadurch besteht das Risiko für einen gewissen Bias, der gegebenenfalls zu einer Überschätzung der antiemetischen Wirkung einer TIVA führen könnte.

4.3.6. Alter der Studien und Art der verwendeten inhalativen Anästhetika

Alle untersuchten Studien wurden in den 1990er Jahren publiziert (22, 24-26). Das hat zur Folge, dass sowohl die Wahl der antiemetischen Prophylaxe als auch die Dosierung derselben heutzutage nicht mehr der *First-line*-Therapie entspricht. Zwar kann Droperidol weiterhin zur POV-Prophylaxe eingesetzt werden, der wissenschaftliche Arbeitskreis Kinderanästhesie empfiehlt 2007 allerdings die Anwendung erst nach Abwägung alternativer Medikamente, wie zum Beispiel Dexamethason, Ondansetron, Granisetron oder Dimenhydrinat (28). Auch die Dosierung von Droperidol mit 75µg/kg Körpergewicht ist nicht mehr zeitgemäß. Die aktuellen Consensus Leitlinien empfehlen eine „*Low-dose*“-Dosierung mit 10-15µg/kg Körpergewicht (11).

Darüber hinaus entsprechen auch die eingesetzten inhalativen Anästhetika, wie bereits oben dargestellt, nicht der heute gängigen klinischen Praxis. Halothan ist aus dem Klinikalltag gänzlich verdrängt und durch moderne IA wie Desfluran und Sevofluran ersetzt worden, die aufgrund einer schnelleren Elimination bei niedrigerem BGV eine deutlich bessere Steuerbarkeit mit rascherem Erwachen nach Anästhesie und potentieller Verkürzung der Aufenthaltsdauer im AWR ermöglichen (53, 54). Vor diesem Hintergrund ist das hier vorgestellte Ergebnis einer kürzeren Zeit bis zur ersten tolerierten Flüssigkeitsaufnahme postoperativ nach TIVA ebenfalls kritisch zu diskutieren. Neben dem Auftreten von POV spielt auch der Grad der Schläfrigkeit im AWR eine entscheidende Rolle, wenn Flüssigkeitsaufnahmen toleriert werden sollen. Aufgrund der kürzeren Eliminationsdauer moderner Anästhetika wie Desfluran im Vergleich zu den in den eingeschlossenen Studien verwandten Halothan und Isofluran ist es

wahrscheinlich, dass der gezeigte Unterschied bei Verwendung modernerer IA zumindest deutlich geringer ausfallen, wenn nicht gänzlich fehlen würde.

Insgesamt gilt es als Konsensus, dass die Art des verwendeten inhalativen Anästhetikums keinen Einfluss auf das Risiko für POV bei Kindern und PONV bei Erwachsenen nimmt (12). Aus diesem Grund ist zu erwarten, dass die hier dargestellten Ergebnisse dennoch auf den heutigen klinischen Alltag anwendbar sind, auch unter Berücksichtigung der vergleichsweise langen Dauer seit Publikation der eingeschlossenen Studien.

Neben diesen Änderungen im klinischen Alltag der Anästhesie hat es auch in dem wissenschaftlichen Arbeiten der letzten Jahren Fortschritte gegeben. Die Anforderungen an das Studiendesign, vor allem an Randomisierung und doppelter Verblindung sind gestiegen und es haben sich einheitliche Kriterien der Risikobewertung herauskristallisiert.

Es wäre somit wünschenswert, wenn neue randomisierte, doppelblinde Fall-Kontrollstudien zur POV-Inzidenz bei Kindern umgesetzt werden würden, in denen aktuell gängige Strategien der POV-Prophylaxe, zum Beispiel mit Dexamethason oder Granisetron und auch moderne inhalative Anästhetika, wie beispielsweise Desfluran, Beachtung fänden.

4.4. TIVA gegenüber IA mit AE bei Kindern

Die Publikation einer internationalen Konsensuskonferenz zum PONV-Management (11) empfiehlt Propofol als ebenbürtige antiemetische Substanz zu einer pharmakologischen antiemetischen Prophylaxe. Dieser schon länger bekannte antiemetische Effekt von Propofol hat zu einer Verbreitung der TIVA in den letzten Jahrzehnten beigetragen.

Ein weiterer häufig angeführter Vorteil der TIVA im Bereich der Kinderanästhesie soll im Hinblick auf niedrigere Fallzahlen an postoperativer Unruhe (Aufwachdelir) bestehen. Diese typische Narkosenebenwirkung bei pädiatrischen Patienten

scheint unter TIVA im Vergleich zur IA seltener aufzutreten (55), wobei es auch Untersuchungen gibt, die gegen einen solchen Zusammenhang von Aufwachdelir und dem Einsatz von IA sprechen (56). Ob eine TIVA in Bezug auf postoperative Unruhe letztendlich wirklich von Vorteil ist, lässt sich somit zum aktuellen Zeitpunkt nicht abschließend klären und war auch nicht Gegenstand dieser Untersuchung.

Der Verzicht auf inhalative Anästhetika bringt jedoch andere patienten- und situationsabhängige Nachteile mit sich. Inhalative Anästhetika zeichnen sich durch eine gute Steuerbarkeit und sichere Dosierung aus (57). Die kontinuierliche Bestimmung der endtidalen Narkosegaskonzentration erlaubt eine Echtzeitabschätzung der Narkosegaskonzentration im Blut und damit am Wirkort im Zentralen Nervensystem. Dies ermöglicht eine Abschätzung der Anästhesietiefe auch beim Kind. Sollte ein Patient nach Allgemeinanästhesie nicht zeitgerecht aufwachen, so kann nicht hinreichend eliminiertes inhalatives Anästhetikum als Ursache ausgeschlossen werden. Hierdurch wird die Sicherheit einer Allgemeinanästhesie weiter erhöht. Im Gegensatz zur Messung der endtidalen Gaskonzentration des inhalativen Anästhetikums gibt es kein routinemäßiges Verfahren, um die systemische Propofolkonzentration zu ermitteln. Ein Abknicken der Perfusionsleitung oder die Bildung eines Paravasates sind intraoperativ gegebenenfalls nicht auf Anhieb zu erkennen. Daher ist bei Durchführung einer TIVA die Ableitung prozessierter elektrischer Hirnaktivität mittels Elektroenzephalografie (EEG) zur Bestimmung der Anästhesietiefe und Vermeidung intraoperativer Wachheit notwendig (58). Dies geschieht bei erwachsenen Patienten unter anderem durch die Bestimmung des *Bispectral Index* (BIS). Dabei handelt es sich um eine Variable, die anhand eines mathematischen Algorithmus aus verschiedenen EEG-Merkmalen eine dimensionslose Zahl berechnet, die der Abschätzung der Narkosetiefe dient. An Kindern ist dieses Verfahren allerdings bisher nicht validiert, was die Anwendung im pädiatrischen Bereich einschränkt (59).

Die IA bietet darüber hinaus die Möglichkeit, die Narkose ohne vorherige venöse Punktion über eine Atemmaske einzuleiten. Diese Form der inhalativen Narkoseeinleitung ist eine gängige Praxis in vielen kideranästhesiologischen Bereichen, da sie für Kinder häufig als stressfreiere Methode der

Narkoseeinleitung gilt und keine angstbesetzte Venenpunktion im wachen Zustand vorangeht.

Propofol senkt hochpotent den arteriellen Blutdruck (60). Dieser Wirkung liegt zum einen eine direkte Vasodilatation und negative Inotropie sowie indirekt eine Hemmung der efferenten Sympathikusaktivität zu Grunde (40).

Wie in dieser Arbeit anhand des erhöhten Risikos für das Auftreten eines OKR gezeigt werden konnte, kommt es unter einer TIVA im Gegensatz zur einer IA zu einer schwächeren Hemmung unerwünschter vagaler Reflexe.

Nicht zuletzt legen tierexperimentelle und klinische Untersuchungen nahe, dass inhalative Anästhetika unterschiedliche Organe gegenüber einer Ischämie konditionieren (61). Darunter versteht man einen Effekt, der neben kurzzeitigen Ischämien oder Opioiden vor allem durch inhalative Anästhetika induziert wird und es Organen wie Herz, Niere oder Gehirn ermöglicht eine Ischämie besser zu tolerieren. Sowohl in Tierexperimenten (62, 63) als auch in klinischen Studien (64, 65) konnte ein solcher organoprotektiver Effekt durch IA nachgewiesen werden. Inwieweit sich daraus für den klinischen Alltag ein Nutzen ableiten lässt, ist allerdings noch nicht endgültig geklärt.

Beide Narkoseregime weisen somit spezielle Vor- und Nachteile in ihrer Anwendung auf. Für welches Verfahren sich der behandelnde Anästhesist entscheidet, sollte je nach Patient, Art der Operation und klinikinterner Strukturen individuell ausgewählt werden.

5. Schlussfolgerung

Eine IA in Kombination mit einer pharmakologischen antiemetischen Prophylaxe ist in Bezug auf das Risiko für POV bei Kindern einer TIVA ebenbürtig. Das Risiko, dass die Kinder postoperativ erbrechen oder bei ihnen eine medikamentöse Therapie gegen POV notwendig wird, ist unter beiden Narkoseregimen vergleichbar, unabhängig davon, ob die frühe oder späte postoperative Phase betrachtet wird.

Das Nebenwirkungsprofil einer IA mit AE und das einer TIVA weist allerdings Unterschiede auf. In der vorliegenden Arbeit konnte vor allem ein höheres Risiko für vagale Reaktionen, wie den OKR, unter TIVA gezeigt werden. Im Rahmen von Strabismus-Operationen profitierten Kinder offensichtlich von einem verminderten Auftreten eines OKR und einem niedrigeren Atropinbedarf, wenn sie eine IA mit AE erhalten.

Das führt zu dem Ergebnis, dass die Wahl des Anästhesieverfahrens durch den behandelnden Anästhesisten anhand der genannten Vor- und Nachteile der beiden Verfahren sowie patienten-, operations- und strukturpezifischen Faktoren getroffen werden sollte. Das POV-Risiko dagegen sollte für die Entscheidung der Anästhesieform nicht ausschlaggebend sein, da gezeigt werden konnte, dass durch das Ergänzen einer IA mit einer pharmakologischen antiemetischen Prophylaxe ein gleichwertiges POV-Risiko erreicht werden kann wie mittels TIVA.

6. Literaturliste

1. Watcha MF, White PF. Postoperative nausea and vomiting. Its etiology, treatment, and prevention. *Anesthesiology*. 1992 Jul;77(1):162-84. PubMed PMID: 1609990.
2. Cohen MM, Duncan PG, DeBoer DP, Tweed WA. The postoperative interview: assessing risk factors for nausea and vomiting. *Anesth Analg*. 1994 Jan;78(1):7-16. PubMed PMID: 8267183.
3. Apfel CC, Kranke P, Piper S, Rusch D, Kerger H, Steinfath M, et al. [Nausea and vomiting in the postoperative phase. Expert- and evidence-based recommendations for prophylaxis and therapy]. *Anaesthesist*. 2007 Nov;56(11):1170-80. PubMed PMID: 17726590. Ubelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase. Experten- und evidenzbasierte Empfehlungen zu Prophylaxe und Therapie.
4. Elgueta MF, Echevarria GC, De la Fuente N, Cabrera F, Valderrama A, Cabezon R, et al. Effect of intravenous fluid therapy on postoperative vomiting in children undergoing tonsillectomy. *Br J Anaesth*. 2013 Apr;110(4):607-14. PubMed PMID: 23257991.
5. Macario A, Weinger M, Carney S, Kim A. Which clinical anesthesia outcomes are important to avoid? The perspective of patients. *Anesth Analg*. 1999 Sep;89(3):652-8. PubMed PMID: 10475299.
6. Lee A, Gin T, Lau AS, Ng FF. A comparison of patients' and health care professionals' preferences for symptoms during immediate postoperative recovery and the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg*. 2005 Jan;100(1):87-93. PubMed PMID: 15616058.
7. Blacoe DA, Cuning E, Bell G. Paediatric day-case surgery: an audit of unplanned hospital admission Royal Hospital for Sick Children, Glasgow. *Anaesthesia*. 2008 Jun;63(6):610-5. PubMed PMID: 18477272.
8. Eberhart LH, Geldner G, Kranke P, Morin AM, Schauffelen A, Treiber H, et al. The development and validation of a risk score to predict the probability of postoperative vomiting in pediatric patients. *Anesth Analg*. 2004 Dec;99(6):1630-7, table of contents. PubMed PMID: 15562045.
9. Tramer M, Moore A, McQuay H. Meta-analytic comparison of prophylactic antiemetic efficacy for postoperative nausea and vomiting: propofol anaesthesia vs omitting nitrous oxide vs total i.v. anaesthesia with propofol. *Br J Anaesth*. 1997 Mar;78(3):256-9. PubMed PMID: 9135300.
10. Apfel CC, Meyer A, Orhan-Sungur M, Jalota L, Whelan RP, Jukar-Rao S. Supplemental intravenous crystalloids for the prevention of postoperative nausea and vomiting: quantitative review. *Br J Anaesth*. 2012 Jun;108(6):893-902. PubMed PMID: 22593126.
11. Gan TJ, Diemunsch P, Habib AS, Kovac A, Kranke P, Meyer TA, et al. Consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg*. 2014 Jan;118(1):85-113. PubMed PMID: 24356162.
12. Apfel CC, Kranke P, Katz MH, Goepfert C, Papenfuss T, Rauch S, 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 May;88(5):659-68. PubMed PMID: 12067003.

13. Engelman E, Salengros JC, Barvais L. How much does pharmacologic prophylaxis reduce postoperative vomiting in children? Calculation of prophylaxis effectiveness and expected incidence of vomiting under treatment using Bayesian meta-analysis. *Anesthesiology*. 2008 Dec;109(6):1023-35. PubMed PMID: 19034099.
14. Apfel CC, Korttila K, Abdalla M, Kerger H, Turan A, Vedder I, et al. A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *The New England journal of medicine*. 2004 Jun 10;350(24):2441-51. PubMed PMID: 15190136. Pubmed Central PMCID: 1307533.
15. Borgeat A, Wilder-Smith OH, Saiah M, Rifat K. Subhypnotic doses of propofol possess direct antiemetic properties. *Anesth Analg*. 1992 Apr;74(4):539-41. PubMed PMID: 1554120.
16. Ewalenko P, Janny S, Dejonckheere M, Andry G, Wyns C. Antiemetic effect of subhypnotic doses of propofol after thyroidectomy. *Br J Anaesth*. 1996 Oct;77(4):463-7. PubMed PMID: 8942329.
17. Erdem AF, Yoruk O, Alici HA, Cesur M, Atalay C, Altas E, et al. Subhypnotic propofol infusion plus dexamethasone is more effective than dexamethasone alone for the prevention of vomiting in children after tonsillectomy. *Paediatric anaesthesia*. 2008 Sep;18(9):878-83. PubMed PMID: 18768048.
18. Gan TJ, Glass PS, Howell ST, Canada AT, Grant AP, Ginsberg B. Determination of plasma concentrations of propofol associated with 50% reduction in postoperative nausea. *Anesthesiology*. 1997 Oct;87(4):779-84. PubMed PMID: 9357878.
19. Schaefer MS, Kranke P, Weibel S, Kreysing R, Kienbaum P. Total intravenous anaesthesia versus single-drug pharmacological antiemetic prophylaxis in adults: A systematic review and meta-analysis. *European journal of anaesthesiology*. 2016 Oct;33(10):750-60. PubMed PMID: 27454663.
20. Tramer M, Moore A, McQuay H. Prevention of vomiting after paediatric strabismus surgery: a systematic review using the numbers-needed-to-treat method. *Br J Anaesth*. 1995 Nov;75(5):556-61. PubMed PMID: 7577280.
21. Tramer MR, Moore RA, McQuay HJ. Propofol and bradycardia: causation, frequency and severity. *Br J Anaesth*. 1997 Jun;78(6):642-51. PubMed PMID: 9215013.
22. Tramer MR, Sansonetti A, Fuchs-Buder T, Rifat K. Oculocardiac reflex and postoperative vomiting in paediatric strabismus surgery. A randomised controlled trial comparing four anaesthetic techniques. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 1998 Jan;42(1):117-23. PubMed PMID: 9527733.
23. Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj*. 2011;343:d5928. PubMed PMID: 22008217. Pubmed Central PMCID: 3196245.
24. Splinter WM, Rhine EJ, Roberts DJ. Vomiting after strabismus surgery in children: ondansetron vs propofol. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie*. 1997 Aug;44(8):825-9. PubMed PMID: 9312453.
25. Klockgether-Radke A, Junge M, Braun U, Muhlendyck H. [The effect of propofol on vomiting after strabismus surgery in children]. *Anaesthesist*. 1995 Nov;44(11):755-60. PubMed PMID: 8678266. Einfluss von Propofol auf das Erbrechen nach Strabismusoperationen bei Kindern.

26. Watcha MF, Simeon RM, White PF, Stevens JL. Effect of propofol on the incidence of postoperative vomiting after strabismus surgery in pediatric outpatients. *Anesthesiology*. 1991 Aug;75(2):204-9. PubMed PMID: 1859008.
27. Gautam B, Shrestha BR, Lama P, Rai S. Antiemetic prophylaxis against postoperative nausea and vomiting with ondansetron-dexamethasone combination compared to ondansetron or dexamethasone alone for patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Kathmandu University medical journal*. 2008 Jul-Sep;6(23):319-28. PubMed PMID: 20071813.
28. K. Becke PK, M. Weiss, F.-J. Kretz. Handlungsempfehlung zur Risikoeinschätzung, Prophylaxe und Therapie von postoperativem Erbrechen im Kindesalter. *Anästhesiologie Intensivmedizin*. 2007;48:95-8.
29. Schaub I, Lysakowski C, Elia N, Tramer MR. Low-dose droperidol (≤ 1 mg or ≤ 15 μ g kg⁻¹) for the prevention of postoperative nausea and vomiting in adults: quantitative systematic review of randomised controlled trials. *European journal of anaesthesiology*. 2012 Jun;29(6):286-94. PubMed PMID: 22488335.
30. Cohen SE, Woods WA, Wyner J. Antiemetic efficacy of droperidol and metoclopramide. *Anesthesiology*. 1984 Jan;60(1):67-9. PubMed PMID: 6691597.
31. Gan TJ, Meyer T, Apfel CC, Chung F, Davis PJ, Eubanks S, et al. Consensus guidelines for managing postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg*. 2003 Jul;97(1):62-71, table of contents. PubMed PMID: 12818945.
32. Brown RE, Jr., James DJ, Weaver RG, Wilhoit RD, Bauman LA. Low-dose droperidol versus standard-dose droperidol for prevention of postoperative vomiting after pediatric strabismus surgery. *Journal of clinical anesthesia*. 1991 Jul-Aug;3(4):306-9. PubMed PMID: 1910799.
33. Lunn DV, Lauder GR, Williams AR, Pickering RM, McQuillan PJ. Low-dose droperidol reduces postoperative vomiting in paediatric day surgery. *Br J Anaesth*. 1995 May;74(5):509-11. PubMed PMID: 7772422.
34. Charbit B, Albaladejo P, Funck-Brentano C, Legrand M, Samain E, Marty J. Prolongation of QTc interval after postoperative nausea and vomiting treatment by droperidol or ondansetron. *Anesthesiology*. 2005 Jun;102(6):1094-100. PubMed PMID: 15915019.
35. McKechnie K, Froese A. Ventricular tachycardia after ondansetron administration in a child with undiagnosed long QT syndrome. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthésie*. 2010 May;57(5):453-7. PubMed PMID: 20204717.
36. Chandrakala R, Vijayashankara CN, Kumar KK, Sarala N. Ondansetron induced fatal ventricular tachycardia. *Indian journal of pharmacology*. 2008 Aug;40(4):186-7. PubMed PMID: 20040955. Pubmed Central PMCID: 2792616.
37. Mehta D, Sanatani S, Whyte SD. The effects of droperidol and ondansetron on dispersion of myocardial repolarization in children. *Paediatric anaesthesia*. 2010 Oct;20(10):905-12. PubMed PMID: 20849495.
38. Gilani SM, Jamil M, Akbar F, Jehangir R. Anticholinergic premedication for prevention of oculocardiac reflex during squint surgery. *Journal of Ayub Medical College, Abbottabad : JAMC*. 2005 Oct-Dec;17(4):57-9. PubMed PMID: 16599038.

39. Choi SR, Park SW, Lee JH, Lee SC, Chung CJ. Effect of different anesthetic agents on oculocardiac reflex in pediatric strabismus surgery. *Journal of anesthesia*. 2009;23(4):489-93. PubMed PMID: 19921355.
40. Krassioukov AV, Gelb AW, Weaver LC. Action of propofol on central sympathetic mechanisms controlling blood pressure. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie*. 1993 Aug;40(8):761-9. PubMed PMID: 8403160.
41. Picker O, Scheeren TW, Arndt JO. Inhalation anaesthetics increase heart rate by decreasing cardiac vagal activity in dogs. *Br J Anaesth*. 2001 Nov;87(5):748-54. PubMed PMID: 11878527.
42. Esper T, Wehner M, Meinecke CD, Rueffert H. Blood/Gas partition coefficients for isoflurane, sevoflurane, and desflurane in a clinically relevant patient population. *Anesth Analg*. 2015 Jan;120(1):45-50. PubMed PMID: 25393590.
43. Malviya S, Lerman J. The blood/gas solubilities of sevoflurane, isoflurane, halothane, and serum constituent concentrations in neonates and adults. *Anesthesiology*. 1990 May;72(5):793-6. PubMed PMID: 2339795.
44. Cromwell TH, Eger EI, 2nd, Stevens WC, Dolan WM. Forane uptake, excretion, and blood solubility in man. *Anesthesiology*. 1971 Oct;35(4):401-8. PubMed PMID: 5114401.
45. Gupta A, Stierer T, Zuckerman R, Sakima N, Parker SD, Fleisher LA. Comparison of recovery profile after ambulatory anesthesia with propofol, isoflurane, sevoflurane and desflurane: a systematic review. *Anesth Analg*. 2004 Mar;98(3):632-41, table of contents. PubMed PMID: 14980911.
46. Bolton CM, Myles PS, Nolan T, Sterne JA. Prophylaxis of postoperative vomiting in children undergoing tonsillectomy: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2006 Nov;97(5):593-604. PubMed PMID: 17005507.
47. Jurgens H, McQuade B. Ondansetron as prophylaxis for chemotherapy and radiotherapy-induced emesis in children. *Oncology*. 1992;49(4):279-85. PubMed PMID: 1387928.
48. Pinkerton CR, Williams D, Wootton C, Meller ST, McElwain TJ. 5-HT3 antagonist ondansetron--an effective outpatient antiemetic in cancer treatment. *Archives of disease in childhood*. 1990 Aug;65(8):822-5. PubMed PMID: 2144721. Pubmed Central PMCID: 1792498.
49. Schroeter E, Schmitz A, Haas T, Weiss M, Gerber AC. [Low-dose droperidol in children: rescue therapy for persistent postoperative nausea and vomiting]. *Anaesthesist*. 2012 Jan;61(1):30-4. PubMed PMID: 22234576. "Low-dose"-Droperidol-Gabe bei Kindern: "Rescue"-Therapie gegen persistierende postoperative Uebelkeit und Erbrechen.
50. Madan R, Perumal T, Subramaniam K, Shende D, Sadhasivam S, Garg S. Effect of timing of ondansetron administration on incidence of postoperative vomiting in paediatric strabismus surgery. *Anaesthesia and intensive care*. 2000 Feb;28(1):27-30. PubMed PMID: 10701032.
51. Henzi I, Sonderegger J, Tramer MR. Efficacy, dose-response, and adverse effects of droperidol for prevention of postoperative nausea and vomiting. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie*. 2000 Jun;47(6):537-51. PubMed PMID: 10875717.

-
52. Apfel CC, Heidrich FM, Jukar-Rao S, Jalota L, Hornuss C, Whelan RP, et al. Evidence-based analysis of risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth*. 2012 Nov;109(5):742-53. PubMed PMID: 23035051.
53. Ravi PR, Nanda HS, Anant S. Comparative Study of Recovery after Sevoflurane versus Halothane Anaesthesia in Adult Patients. *Medical journal, Armed Forces India*. 2008 Oct;64(4):325-8. PubMed PMID: 27688568. Pubmed Central PMCID: 5035265.
54. Davis PJ, Cohen IT, McGowan FX, Jr., Latta K. Recovery characteristics of desflurane versus halothane for maintenance of anesthesia in pediatric ambulatory patients. *Anesthesiology*. 1994 Feb;80(2):298-302. PubMed PMID: 8311312.
55. Uezono S, Goto T, Terui K, Ichinose F, Ishguro Y, Nakata Y, et al. Emergence agitation after sevoflurane versus propofol in pediatric patients. *Anesth Analg*. 2000 Sep;91(3):563-6. PubMed PMID: 10960377.
56. Pieters BJ, Penn E, Nicklaus P, Bruegger D, Mehta B, Weatherly R. Emergence delirium and postoperative pain in children undergoing adenotonsillectomy: a comparison of propofol vs sevoflurane anesthesia. *Paediatric anaesthesia*. 2010 Oct;20(10):944-50. PubMed PMID: 20735801.
57. Ashworth J, Smith I. Comparison of desflurane with isoflurane or propofol in spontaneously breathing ambulatory patients. *Anesth Analg*. 1998 Aug;87(2):312-8. PubMed PMID: 9706922.
58. Zhang C, Xu L, Ma YQ, Sun YX, Li YH, Zhang L, et al. Bispectral index monitoring prevent awareness during total intravenous anesthesia: a prospective, randomized, double-blinded, multi-center controlled trial. *Chinese medical journal*. 2011 Nov;124(22):3664-9. PubMed PMID: 22340221.
59. Wallenborn J, Kluba K, Olthoff D. Comparative evaluation of Bispectral Index and Narcotrend Index in children below 5 years of age. *Paediatric anaesthesia*. 2007 Feb;17(2):140-7. PubMed PMID: 17238885.
60. Claeys MA, Gepts E, Camu F. Haemodynamic changes during anaesthesia induced and maintained with propofol. *Br J Anaesth*. 1988 Jan;60(1):3-9. PubMed PMID: 3257393.
61. De Hert SG, Turani F, Mathur S, Stowe DF. Cardioprotection with volatile anesthetics: mechanisms and clinical implications. *Anesth Analg*. 2005 Jun;100(6):1584-93. PubMed PMID: 15920178.
62. Kersten JR, Schmeling TJ, Pagel PS, Gross GJ, Warltier DC. Isoflurane mimics ischemic preconditioning via activation of K(ATP) channels: reduction of myocardial infarct size with an acute memory phase. *Anesthesiology*. 1997 Aug;87(2):361-70. PubMed PMID: 9286901.
63. Liu R, Ishibe Y, Ueda M, Hang Y. Isoflurane administration before ischemia and during reperfusion attenuates ischemia/reperfusion-induced injury of isolated rabbit lungs. *Anesth Analg*. 1999 Sep;89(3):561-5. PubMed PMID: 10475281.
64. Belhomme D, Peynet J, Louzy M, Launay JM, Kitakaze M, Menasche P. Evidence for preconditioning by isoflurane in coronary artery bypass graft surgery. *Circulation*. 1999 Nov 9;100(19 Suppl):II340-4. PubMed PMID: 10567326.

-
65. De Hert SG, ten Broecke PW, Mertens E, Van Sommeren EW, De Blier IG, Stockman BA, et al. Sevoflurane but not propofol preserves myocardial function in coronary surgery patients. *Anesthesiology*. 2002 Jul;97(1):42-9. PubMed PMID: 12131102.

7. Anhang

7.1. Unabhängiger Zweit- und Drittuntersucher

Die Überprüfung der Studien nach Ein- und Ausschlusskriterien sowie die Datenextraktion wurde durch die Arbeit von Frau Dr. rer. nat. Stephanie Weibel (Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie der Universitätsklinik Würzburg) als zweite unabhängige Untersucherin unterstützt.

Die von drei unabhängigen Untersuchern durchgeführte Bewertung der Studienqualität anhand des Cochrane Collaboration Risk of Bias Tool wurde zusätzlich mit Hilfe von Univ.-Prof. Dr. med. Peter Kranke (Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie der Universitätsklinik Würzburg) vorgenommen, dessen Wertung bei Differenzen in der Bewertung zur Entscheidungsfindung diene.

7.2. Syntax der Literaturrecherche

1. Identifizierung von Studien, die eine pharmakologische antiemetische Prophylaxe zur Vermeidung von postoperativen Erbrechen untersuchten nach Carlisle et al.¹

1. MeSH-NAUSEA OR NAUSEA* OR INAPPETENCE
2. MeSH-VOMITING OR VOMIT* OR EMESIS OR EMET*
3. MeSH-POSTOPERATIVE NAUSEA AND VOMITING OR POSTOPERATIVE NAUSEA AND VOMITING
4. #1 OR #2 OR #3
5. MeSH-POSTOPERATIVE OR POST-OPERATIVE
6. MeSH-ANESTHESIA OR ANAESTHESIA OR ANESTHET* OR ANAESTHET*
7. #5 OR #6
8. MeSH-ANTIEMETICS OR ANTIEMESIS OR ANTIEMETIC* OR ANTIEMETOGENIC

-
9. ALIZAPRIDE OR ALOSETRON OR ALPRAZOLAM OR APREPITANT OR ATROPINE OR BETAMETHASONE OR BETHAMETHAZONE OR BROMAZEPAM OR CHLORAL HYDRATE OR CHLORPROMAZINE OR CIMETIDINE OR CLEBOPRIDE OR CLONIDINE OR CYCLIZINE OR DEXAMETHASONE OR DEXMEDETOMIDINE OR DIAZEPAM OR DIFENIDOL OR DIMENHYDRINATE OR DIXYRAZINE OR DOLASETRON OR DOMPERIDONE OR DROPERIDOL OR EPHEDRINE OR ERYTHROMYCIN OR FAMOTIDINE OR FLUNITRAZEPAM OR FLURBIPROFEN OR FOSAPREPITANT OR GINGER OR GLYCOPYRROLATE OR GRANISETRON OR HYOSCINE OR INTRALIPID OR ITASETRON OR LIDOCAINE OR LORAZEPAM OR LORMETAZEPAM OR MAGNESIUM OR MEDAZEPAM OR METHYLNALTREXONE OR METHYLPREDNISOLONE OR METOCLOPRAMIDE OR MIDAZOLAM OR NALOXONE OR NEOSTIGMINE OR NETUPITANT OR ONDANSETRON OR OXYGEN OR PALONOSETRON OR PENTOBARBITONE OR PERPHENAZINE OR PREDNISOLONE OR PROCHORPERAZINE OR PENTOBARBITONE OR PROMETHAZINE OR PROPOFOL OR RAMOSETRON OR RANITIDINE OR SULPIRIDE OR TIAPRIDE OR TRIMETHOBENZAMINE OR TROPISETRON
10. #8 OR #9
11. #4 AND #7 AND #10

2. UND Identifizierung von Studien, die eine total intravenöse Anästhesie untersuchten

1. Anesthesia, intravenous (Mesh)
2. Total intravenous anaesthesia OR total intravenous anesthesia
3. TIVA
4. propofol (mesh)
5. 1 OR 2 OR 3 OR 4

3. UND Robinson's hochsensitive PubMed Suchstrategie für kontrollierte, klinische Studien, modifiziert nach Biondi-Zoccal et al²

(randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized controlled trials [mh] OR random allocation [mh] OR double-blind method [mh] OR single-blind method [mh] OR clinical trial [pt] OR clinical trials [mh] OR ('clinical trial' [tw] OR ((singl* [tw] OR doubl* [tw] OR trebl* [tw] OR tripl* [tw]) AND (mask* [tw] OR blind [tw]))) OR ('latin square' [tw]) OR placebos [mh] OR placebo* [tw] OR random* [tw] OR research design [mh:noexp] OR comparative study [mh] OR evaluation studies [mh] OR follow-up studies [mh] OR prospective studies [mh] OR cross-over studies [mh] OR control* [tw] OR prospectiv* [tw] OR volunteer* [tw]) NOT (animal [mh] NOT human [mh]) NOT (comment[pt] OR editorial[pt] OR meta-analysis[pt] OR practice-guideline[pt] OR review[pt]))

→ Resultierende Suchanfrage:

((((nausea OR NAUSEA*[mh]) OR (vomiting OR VOMIT* OR emesis OR EMET*[mh]) OR (postoperative nausea AND vomiting OR postoperative nausea AND VOMITING[mh])) AND ((postoperative OR POST-OPERATIVE[mh]) OR (anesthesia OR anaesthesia OR ANESTHET* OR ANAESTHET*[mh])) AND ((antiemetics OR antiemetics OR ANTIEMETIC* OR ANTIEMETOGENIC[mh]) OR (alizapride OR alosetron OR alprazolam OR aprepitant OR atropine OR betamethasone OR betamethasone OR bromazepam OR chloral hydrate OR chlorpromazine OR cimetidine OR clebopride OR clonidine OR cyclizine OR dexamethasone OR dexmedetomidine OR diazepam OR difenidol OR dimenhydrinate OR dixyrazine OR dolasetron OR domperidone OR droperidol OR ephedrine OR erythromycin OR famotidine OR flunitrazepam OR flurbiprofen OR fosaprepitant OR ginger OR glycopyrrolate OR granisetron OR hyoscine OR intralipid OR itasetron OR lidocaine OR lorazepam OR lormetazepam OR magnesium OR medazepam OR methylalntrexone OR methylprednisolone OR metoclopramide OR midazolam OR naloxone OR neostigmine OR netupitant OR ondansetron OR oxygen

OR palonosetron OR pentobarbitone OR perphenazine OR prednisolone OR prochlorperazine OR pentobarbitone OR promethazine OR propofol OR ramosetron OR ranitidine OR sulpiride OR tiapride OR trimethobenzamide OR tropisetron)) AND (Anesthesia, intravenous [Mesh] OR "total intravenous anesthesia" OR "total intravenous anaesthesia" OR TIVA OR propofol [mesh])) AND (randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized controlled trials [mh] OR random allocation [mh] OR double-blind method [mh] OR single-blind method [mh] OR clinical trial [pt] OR clinical trials [mh] OR ('clinical trial' [tw] OR ((singl* [tw] OR doubl* [tw] OR trebl* [tw] OR tripl* [tw]) AND (mask* [tw] OR blind [tw]))) OR ('latin square' [tw]) OR placebos [mh] OR placebo* [tw] OR random* [tw] OR research design [mh:noexp] OR comparative study [mh] OR evaluation studies [mh] OR follow-up studies [mh] OR prospective studies [mh] OR cross-over studies [mh] OR control* [tw] OR prospectiv* [tw] OR volunteer* [tw]) NOT (animal [mh] NOT human [mh]) NOT (comment[pt] OR editorial[pt] OR meta-analysis[pt] OR practice-guideline[pt] OR review[pt]))

1. Carlisle JB, Stevenson CA. Drugs for preventing postoperative nausea and vomiting. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD004125
2. Biondi-Zoccai GGL, Agostoni P, Abbate A, Testa L, Burzotta F. A simple hint to improve Robinson and Dickersin's highly sensitive PubMed search strategy for controlled clinical trials. *Int J Epidemiol* 2005;34:224–5; author reply 225

8. Danksagung

Mein Dank gilt an erster Stelle meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Peter Kienbaum, für die Überlassung des Themas sowie seine hilfreichen Ratschläge und wertvollen Korrekturen. Ich danke ihm besonders für seine Unterstützung und sein mir entgegengebrachtes Vertrauen.

Ganz herzlich möchte ich mich bei Herrn Dr. Maximilian Schäfer für seine außerordentlich gute Betreuung bedanken. Mit seinem immer geduldigen Zuhören, seiner anregenden und konstruktiven Kritik sowie seinen hilfreichen Korrekturen hat er mich sehr bei meiner Arbeit unterstützt und das sogar auch während seiner Eltern- und Freizeit.

Herrn Prof. Dr. Benedikt Pannen danke ich für die Ermöglichung meiner Promotionsarbeit in seiner Klinik.

Herrn Prof. Dr. Peter Kranke von der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie der Universitätsklinik Würzburg und seiner Kollegin Frau Dr. Stephanie Weibel danke ich für ihren Beitrag zur Bewertung der Studienqualität der untersuchten Studien, sowie ihrer Hilfe bei der Datenextraktion.

Ein besonderer Dank gilt meiner Familie, vor allem meinen Eltern Gabriele und Christoph Ochel, die mir während der gesamten Zeit den Rücken frei gehalten haben. Ohne ihre Unterstützung wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Auch meinen Freunden möchte ich einen großen Dank aussprechen, da sie mir Verständnis entgegengebracht haben und mich in schwierigen Phasen motivieren konnten.