

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

Total- intravenöse Anästhesie versus medikamentöse antiemetische
Einfachprophylaxe zur Vermeidung postoperativer Übelkeit und Erbrechen
– Eine Meta-Analyse

Dissertation

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

vorgelegt von
Robert Leonard Kreysing

2017

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

gez.:

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

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Peter Kienbaum

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Martin Wagenmann

Meiner Frau Nadine,
meiner Tochter Paulina
und meinen Eltern

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Schäfer, M., Kranke, P., Weibel, S., Kreysing, R., Kienbaum, P. (2016)

Total intravenous anaesthesia versus single-drug pharmacological antiemetic prophylaxis in adults - A systematic review and meta-analysis.

Eur J Anaesthesiol 2016; 33:1–11

Abkürzungsverzeichnis

5-HT ₃	Serotonin
AE	Antiemetikum
BIS	Bispektral-Index
D ₂	Dopamin-Rezeptor
FDA	<i>United States Food and Drug Administration</i>
H ₁	Histamin-Rezeptor
IA	Inhalative Anästhetika
ICP	Intrakranieller Druck
i.v.	intravenös
M ₁	muskarinarartig cholinerg
MAC	Minimale alveoläre Konzentration
NK ₁	Neurokinin
N ₂ O	Lachgas
PONV	postoperative Übelkeit und Erbrechen
POV	postoperatives Erbrechen
RR	Relatives Risiko
TCI	<i>Target Controlled Infusion</i>
TIVA	Total-intravenöse Anästhesie
IV	Inverse Varianz

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Inhaltsverzeichnis	II
1. Zusammenfassung	1
2. Einleitung	3
2.1 Vorwort	3
2.2 Prophylaxe	3
2.3 Fragestellung	7
3. Material und Methoden	8
3.1 Definition Suchbegriff und Suchstrategie	8
3.2 Ein- und Ausschlusskriterien	8
3.3 Datenextraktion und Datenanalyse	9
3.3.1 Primäre und sekundäre Endpunkte	9
3.3.2 Subgruppen- und Sensitivitätsanalysen	10
3.4 Statistische Analyse	10
3.4.1 Bewertung systematischer Fehler	11
3.4.2 Bewertung der Evidenzqualität	11
4. Ergebnisse	12
4.1 Datenbankrecherche	12
4.2 Charakteristika der eingeschlossenen Studien	14
4.3. Primärer Endpunkt	17
4.4 Sekundäre Endpunkte	18
4.4.1 PONV in der frühen postoperativen Phase	19
4.4.2 PONV in der späten postoperativen Phase	20
4.4.3 Notfall-Antiemetika	21
4.4.4 24h-Erbrechen	22
4.4.5 Nebenwirkungen	23

4.5 Subgruppen-/Sensitivitätsanalyse	25
4.5.1 Subgruppenanalyse nach Antiemetikagruppen	25
4.5.2 Subgruppenanalyse nach Anzahl Studienpatienten	27
4.5.3 Subgruppenanalyse nach Leitlinien-konformer Prophylaxe	29
4.5.4 Sensitivitätsanalyse	31
4.6 Bewertung systematischer Fehler und Evidenzqualität	32
4.6.1 Bewertung systematischer Fehler	32
4.6.2 Bewertung der Evidenzqualität	36
5. Diskussion	37
5.1 Ergebniszusammenfassung	37
5.2 Primäre und sekundäre Endpunkte	37
5.3. Inhalative Anästhetika versus TIVA	42
5.4 Limitationen	44
5.5 Schlussfolgerung	47
6. Literaturverzeichnis	48
7. Anhang	56
8. Danksagung	59

1. Zusammenfassung

Hintergrund

Postoperative Übelkeit und Erbrechen (PONV) kann, bedingt durch die emetogene Potenz inhalativer Anästhetika (IA), zu einer starken Beeinträchtigung der Patientenzufriedenheit führen. Daher wird bei Patienten mit hohem Risiko für PONV eine total-intravenöse Anästhesie (TIVA) empfohlen, um IA zu vermeiden. Da jedoch der Einsatz von IA bei bestimmten Patientenkollektiven gewisse Vorteile besitzt, untersuchten wir den protektiven Effekt einer medikamentösen antiemetischen Einfachprophylaxe (AE) zusätzlich zum IA verglichen mit einer TIVA.

Methodik

Mittels systematischer Literaturrecherche und folgender Meta-Analyse (PROSPERO CRD42015019571) wurden randomisierte Studien identifiziert, die die Inzidenz von PONV nach IA mit AE mit TIVA an erwachsenen Patienten verglichen. Als primärer Endpunkt wurde das relative Risiko (RR) für Gesamt-PONV ermittelt. Sekundäre Endpunkte waren das RR für Früh- (0-6h) und Spät- PONV (6-24h), postoperatives Erbrechen, den postoperativen Bedarf an Antiemetika sowie das Auftreten von Nebenwirkungen. Es wurde ein Modell zufälliger Effekte mit inverser Varianzmethode ($p < 0,05$) verwendet.

Ergebnisse

Insgesamt konnten 14 Studien mit 2.051 Patienten eingeschlossen werden. Es zeigte sich kein Unterschied für PONV nach IA mit AE oder TIVA (RR 1,06, 95% Konfidenzintervall [0,85; 1,31], $p = 0,60$) bei moderater Evidenzqualität nach GRADE. Patienten mit IA und AE hatten ein signifikant niedrigeres Risiko für Spät-PONV (RR 1,41 für TIVA; 95% Konfidenzintervall [1,10; 1,79]; $p = 0,006$). Bei der Untersuchung der RR für Früh-PONV, postoperatives Erbrechen, des Bedarfes an Notfallantiemetika sowie Nebenwirkungen konnten keine Unterschiede gefunden werden. Eine Subgruppen- und die Funnel-plot-Analyse wiesen einen Publikationsbias zugunsten einer TIVA nach.

Schlussfolgerung

Der antiemetische Effekt ist durch die Gabe eines AE zum IA mit dem einer TIVA als Prophylaxe mindestens vergleichbar. Eine AE bietet weiterhin Vorteile in der späten postoperativen Phase, was die Bedeutung der medikamentösen Prophylaxe bei ambulanten Anästhesien unterstreicht.

Background

Postoperative nausea and vomiting (PONV), caused by the emetogenic potency of inhalative anaesthetics (IA), is known to have a negative impact on patient satisfaction. Thus, it is recommended to use a total-intravenous anaesthesia (TIVA) for the avoidance of IA in high-risk-patients for PONV: Because IA have perioperative benefits in certain patient populations the aim of this study was to evaluate the effect on the risk reduction for PONV of a single - drug pharmacological antiemetic prophylaxis (AE) in comparison to TIVA:

Study type and methods

We performed a systematic review and meta-analysis (registration of the study protocol: PROSPERO CRD42015019571) to identify randomized trials, which compared the incidence of PONV in adult patients after IA with AE and TIVA. The primary outcome was defined as the relative risk (RR) of overall PONV. The secondary outcomes were the RR for early (0-6h) and late PONV (6-24h), postoperative vomiting, the requirement of rescue-antiemetics and the rate of side effects. Statistical analyses were performed using a random-effects model with inverse variance ($p < 0.05$).

Results

The study included 14 studies with 2051 patients. With regard to the incidence of overall PONV, there was no differences between the groups of IA with AE and TIVA (RR 1.06 95% confidence interval [0.85; 1.31]; $p = 0.60$). We graded the quality of evidence (GRADE) as moderate. There was a significant lower risk for late PONV in patients with IA and AE (RR 1.41 for TIVA; 95%confidence interval [1.10; 1.79] $p = 0.006$), but no differences in the analysis of the RR of early PONV, postoperative vomiting and the requirement of rescue antiemetics. The analysis of funnel-plots and bias analysis suggest a publications bias favouring TIVA:

Conclusion

In conclusion, AE has at least the same antiemetic effect such as TIVA. In addition, AE provides a benefit in the late postoperative period. These findings underline the importance of a drug pharmacological antiemetic prophylaxis in outpatient surgery.

2. Einleitung

2.1 Vorwort

Postoperative Übelkeit und Erbrechen (engl.: *Postoperative Nausea and Vomiting*, PONV) gehören mit einer Gesamtinzidenz von 20-30% zu den häufigsten anästhesiebedingten postoperativen Komplikationen (1). Besonders postoperatives Erbrechen kann zu schweren Komplikationen wie beispielsweise einer Ösophagusruptur, Aspiration von Mageninhalt oder Wunddehiszenz führen. Weiterhin sind PONV bei ambulanten Patienten mit einem verlängertem Aufenthalt im Aufwachraum und ungeplanter Krankenhauswiederaufnahme assoziiert, was zu vermehrten Kosten führt (2) (3) (4). Insbesondere wird durch PONV jedoch die Patientenzufriedenheit beeinträchtigt: Eine Studie von Marcario et al. zeigte, dass bei Patienten Erbrechen unangenehmer empfunden wird als postoperative Schmerzen (5). Der Stellenwert von PONV wird zudem durch eine Untersuchung unterstrichen, in der Patienten mehr Geld in die Verhinderung von Übelkeit als in die Verhinderung von Schmerzen investieren würden (6). Daher werden PONV seit langem als das „große kleine Problem“ der Anästhesie angesehen (7).

2.2 Prophylaxe

Die multifaktoriell bedingte Pathophysiologie (Abbildung 1) für die Entstehung von PONV, an der die Chemorezeptor-Trigger-Zone am Boden des vierten Ventrikels mit verschiedenen Rezeptortypen (Histamin H₁, Dopamin D₂, Serotonin 5-HT₃, Anticholinerg M₁, Neurokinin NK₁) und Afferenzen u.a. aus dem Gleichgewichtsorgan oder dem Gastrointestinaltrakt beteiligt sind, erklärt mögliche Ansatzpunkte für eine medikamentöse antiemetische Prophylaxe (8) (9) (10) (11) (12).

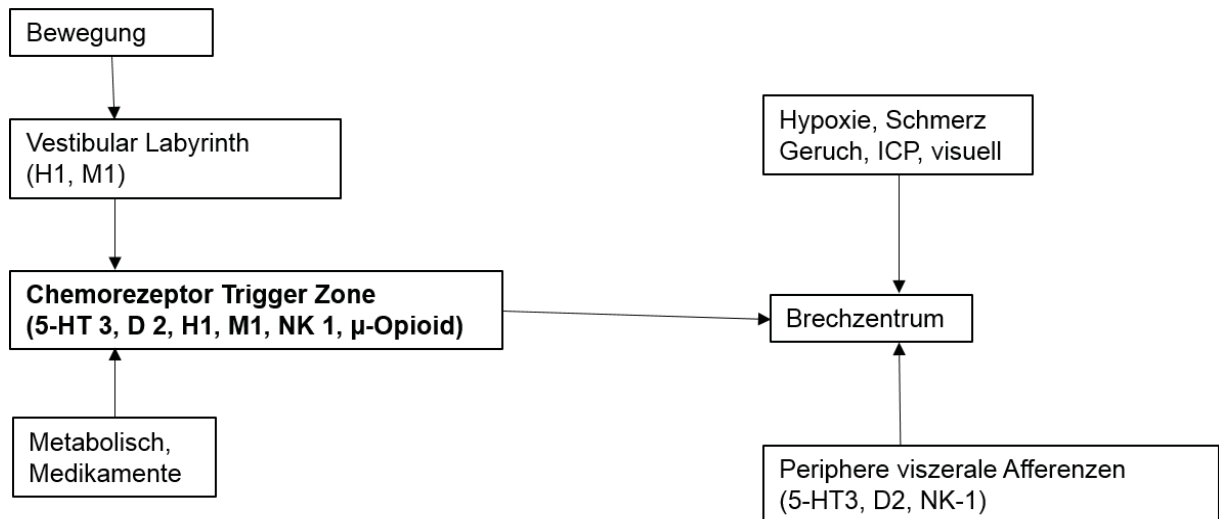


Abbildung 1: Pathophysiologie von Übelkeit und Erbrechen (Histamin H1, Dopamin D2, Serotonin 5-HT₃, cholinerg M1, Neurokinin NK1, ICP=intrakranieller Druck) (12) mit freundlicher Genehmigung des Elsevier-Verlags)

Zu den häufig verwendeten und etablierten Antiemetika gehören Kortikosteroide, Serotonin-Antagonisten (5-HT₃-Antagonisten), Dopamin- Antagonisten und H₁-Antihistaminika (13) (14) (15) (16) (17), dessen Vertreter und deren allgemein empfohlenen Dosierungen und Rezeptoraffinitäten in Tabelle 1 dargestellt sind.

Wirkstoff	Dosierung/Applikation	Rezeptoren
Droperidol	0,625-1,25 mg i.v.	D2
Dexamethason	4 mg i.v.	kein
Metroclopramid	25 mg i.v.	D2
Dimenhydrinat	1 mg/kg KG i.v.	H1, M1
Granisetron	0,35-3mg i.v.	5-HT ₃
Ondansetron	4 mg	5-HT ₃
Ramosetron	0,3 mg i.v.	5-HT ₃
Tropisetron	2 mg i.v.	5-HT ₃
Dolasetron	12,5 mg i.v.	5-HT ₃
Palonosetron	0,075 mg i.v.	5-HT ₃

Tabelle 1 Dosierung und Rezeptoraffinität typischer Antiemetika zur Prophylaxe von postoperativer Übelkeit und Erbrechen; D2=Dopamin; H1=Histamin; M1=cholinerg; 5-HT₃=Serotonin) (21)

Das bei weitem am häufigsten verwendete Kortikosteroid ist Dexamethason. Der genaue Wirkmechanismus ist noch ungeklärt. Es wird eine Prostaglandin-hemmende

und Endorphin-freisetzende Wirkung diskutiert (12). Dexamethason ist besonders in Kombination mit anderen Antiemetika effektiv und sollte zu Narkosebeginn appliziert werden, um die optimale PONV-Prophylaxe zu erwirken (18) (13).

Zu den 5-HT₃-Antagonisten gehören Ondansetron, Tropisetron, Granisetron, Dolasetron, Palonosetron und Ramosetron. Mit Ausnahme von Palonosetron, welches sich durch besonders lange Halbwertszeit (ca. 40h) und hohe Rezeptoraffinität unterscheidet (19) (20), wird empfohlen, alle 5-HT₃-Antagonisten zum Ende eines Eingriffes bzw. der Anästhesie zu applizieren (21) (22) (23).

Ondansetron ist der am weitesten verbreitete und am häufigsten untersuchte Vertreter dieser Gruppe (24).

Ramosetron ist aktuell nur im asiatischen Raum zugelassen und Dolasetron wurde aufgrund von QT-Verlängerungen und damit verbundenem Auslösen von Umkehrspitzen-Tachykardien vom US-amerikanischen Markt genommen (25) (26).

Die antiemetische Wirkung von Droperidol liegt in der Blockade von Dopamin-Rezeptoren. Es sollten bevorzugt niedrige Dosierungen verwendet werden von unter 1 mg, um Nebenwirkungen wie Unruhe und Schläfrigkeit zu vermeiden. Empfohlen wird die Gabe zum Eingriffsende (24)(27)(28).

Metoclopramid (MCP) blockiert ebenfalls Dopamin-Rezeptoren. In der aktuellen Konsensusleitlinie (21) findet Metoclopramid keine Berücksichtigung im Algorithmus zur PONV-Prophylaxe. Metoclopramid scheint im Vergleich zu anderen Substanzen (Ondansetron, Droperidol) unterlegen zu sein (14) (29) (30).

Als weitere Alternativen sind die orale Gabe von Aprepitant (Neurokinin-1-Rezeptorantagonist) und Dimenhydrinat (H₁-Antihistaminikum) zu erwähnen (17) (31) (32).

Medikamente wie transdermales Scopolamin, Propofol in subhypnotischen Dosen, Martazapin, Gabapentin, Clonidin oder Midazolam können wirksame Alternativen sein, wenn die Medikamente der ersten Wahl nicht verfügbar sind.

Nicht-medikamentöse Interventionen spielen eine untergeordnete Rolle: Akupunktur scheint die PONV-Inzidenz bei Hoch-Risiko-Patienten positiv zu beeinflussen (33).

Laut aktuellen Empfehlungen einer internationalen Konsensuskonferenz (21) steht die Vermeidung von Risikofaktoren im Vordergrund zur Reduktion der PONV-Inzidenz. Dazu gehören primär die Anwendung von regionalen Anästhesieverfahren und die Vermeidung inhalativer Anästhetika (IA), da diese einen eigenständigen Risikofaktor für die Entstehung von PONV darstellen. Sollte dennoch eine Allgemeinanästhesie nötig sein, so wird unter anderem die Substitution des volatilen Anästhetikums durch eine Propofol-basierte total-intravenöse Anästhesie (TIVA) empfohlen. Es können aber auch inhalative Anästhetika in Kombination mit einer medikamentösen antiemetischen Einfachprophylaxe eine sinnvolle Alternative darstellen (21).

Im klinischen Alltag werden Allgemeinanästhesien häufig mit inhalativen Anästhetika durchgeführt und letztlich obliegt es dem/der Anästhesisten/-in, welche antiemetische Strategie gewählt wird. Aus klinischer Erfahrung wissen wir, dass viele Anästhesisten bei weiblichen Patienten mit einer positiven PONV-Anamnese bei insgesamt mittlerem Risikoprofil häufig eine TIVA durchführen.

Neben dem Verzicht von inhalativen Anästhetika als PONV-Trigger könnte ein direkter antiemetischer Effekt von Propofol die niedrigere PONV-Inzidenz bei Patienten nach TIVA erklären. Als Wirkmechanismus wird eine unspezifische Wirkung am Serotonin-Rezeptor, sowie eine Hemmung kortikaler Afferenzen diskutiert (34).

Der Verzicht auf IA kann aber auch Nachteile mit sich bringen, da unter anderem das Awareness-Risiko bei Verwendung einer TIVA erhöht ist (35). Wenn die Vorteile der IA wie z.B. die schnellere Erholung nach Desfluran-Narkosen bei adipösen Patienten im Vergleich zu einer TIVA (36) oder bronchodilatatorische Effekte (37), genutzt werden möchten, bietet sich eine medikamentöse antiemetische Einfachprophylaxe an (21).

Eine große randomisierte Studie konnte zeigen, dass eine medikamentöse antiemetische Einfachprophylaxe nicht nur eine sinnvolle antiemetische Strategie zur Risikoreduktion von PONV darstellt, sondern möglicherweise sogar effektiver als eine TIVA ist (38).

2.3 Fragestellung

Aufgrund der guten Effektivität der Antiemetika und dem klinischen Nutzen der IA stellt sich die Frage, ob eine zusätzliche pharmakologische Einfachprophylaxe zum inhalativen Anästhetikum einer TIVA hinsichtlich der Reduktion der PONV-Inzidenz ebenbürtig ist.

Somit untersuchten wir im Rahmen einer systematischen Übersichtsarbeit mit Metaanalyse die Hypothese, dass eine medikamentöse antiemetische Einfachprophylaxe bei der Verwendung inhalativer Anästhetika einen gleichwertigen Effekt auf das PONV-Risiko hat wie eine TIVA.

Nullhypothese H0: Es gibt keinen Unterschied zwischen einer TIVA und einer medikamentösen antiemetischen Einfachprophylaxe hinsichtlich der Reduktion der PONV-Inzidenz.

Alternativhypothese: Der Einsatz einer TIVA oder eine medikamentöse antiemetische Einfachprophylaxe zeigen unterschiedliche Effekte auf die Reduktion der PONV-Inzidenz.

3. Material und Methoden

3.1 Definition Suchbegriff und Suchstrategie

Wir führten eine systematische Literaturrecherche mit Metaanalyse durch, die vor Beginn der Literatursuche in der frei zugänglichen Onlinedatenbank PROSPERO registriert wurde (Registrierungsnummer CRD42015019571, www.crd.york.ac.uk/PROSPERO).

Die finale Suchstrategie wurde aus drei Komponenten generiert (siehe Anhang Seite 56): Zentraler Teil war 1. die Identifikation von Studien, welche eine medikamentöse Prophylaxe von postoperativer Übelkeit und Erbrechen untersucht haben (Modifikation von Carlisle et al. (39)). Gleichzeitig sollten 2. Studien identifiziert werden, die Patienten mit TIVA untersuchten. Schließlich limitierten wir 3. die Suche anhand der von Biondi-Zoccal et al. (40) modifizierte hochsensitiven Suchstrategie nach Robinson für randomisierte, kontrollierte Studien.

Mittels der auf diese Weise generierten Suchstrategie wurden die online verfügbaren Datenbanken Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL, via Ovid), EMBASE (via Ovid) und MEDLINE (via PubMed) durchsucht. Eine ursprünglich geplante Suche in der CINAHL-Datenbank wurde aufgrund fehlender Zugangsberechtigung an zwei Standorten nicht durchgeführt. Nach Elimination von Duplikaten wurden die übrigen Studien von zwei unabhängigen Untersuchern gemäß vorher definierter Ein- und Ausschlusskriterien bewertet.

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien

Es wurden randomisiert kontrollierte Studien gesucht, in denen volljährige (>18 Jahre) Patienten/-innen zu einer TIVA oder einer inhalativen Anästhesie mit medikamentöser antiemetischer Einfachprophylaxe randomisiert wurden. Als Endpunkt musste die Inzidenz postoperativer Übelkeit und Erbrechen dokumentiert worden sein.

Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Studien ohne schriftliche Zustimmung des Patienten oder ohne Vorliegen eines positiven Ethikvotums. Bei der Verwendung von mehr als einem Antiemetikum in der Gruppe der inhalativen Anästhetika oder der Verwendung von einer zusätzlichen antiemetischen Prophylaxe in der TIVA-Gruppe, wurden diese Studien ebenfalls ausgeschlossen. Die Sprache der Studie und die Verwendung von Lachgas (N₂O) waren keine Ausschlusskriterien.

Ethikvotum

Da keine Individualdaten von Patienten erhoben wurden, war ein Ethikvotum für diese systematische Übersichtsarbeit und Meta-Analyse nicht erforderlich.

3.3 Datenextraktion und Datenanalyse

Nach Prüfung aller Ein- und Ausschlusskriterien wurden zunächst neben Typ, Dauer und Zeitpunkt der antiemetischen Prophylaxe die folgenden Daten separat von zwei unabhängigen Untersuchern extrahiert: Art des Inhalationsnarkotikums und des intraoperativen Opioids, Gebrauch von N₂O, die Anästhesiedauer sowie Fachdisziplinen der einzelnen Eingriffe.

3.3.1 Primäre und sekundäre Endpunkte

Als primärer Endpunkt wurde das relative Risiko (RR) für PONV (PONV im postoperativen Zeitraum bis 24 Stunden) definiert. Da postoperatives Erbrechen (engl.: postoperative vomiting; POV) ohne gleichzeitige postoperative Übelkeit (engl.: postoperative nausea; PON) extrem selten ist, wurde, wenn lediglich die Inzidenz von PON angegeben wurde, PON mit PONV gleichgesetzt.

Als sekundäre Endpunkte wurden das RR für Früh- und Spät- PONV, sowie der Gebrauch von Notfallantiemetika innerhalb von 24 Stunden nach Anästhesie bei Versagen der Prophylaxe ausgewertet. Da es in den Studien bezüglich Früh- und Spät- PONV unterschiedliche Definitionen durch die jeweilige Autoren gab, wurde Früh-PONV als das Auftreten von PONV innerhalb 0 – 2 h, 0 - 4 h oder 0 - 6 h nach einer Operation definiert. Das Auftreten von PONV nach 2 – 24h, 4 – 24 h oder 6 - 24 h postoperativ galt demnach als Spät- PONV. Bei fehlenden Angaben wurde der

Zeitraum im bzw. nach Entlassung des Aufwachraumes als Unterscheidungsmerkmal zwischen Früh- und Spät- PONV gewählt.

Desweiteren analysierten wir das RR für mögliche Nebenwirkungen der beiden Interventionen. Dabei wurde der Fokus insbesondere auf Schwindel, Schläfrigkeit, Zittern, Kopfschmerzen, gastrointestinales Symptome, extrapyramidale Störungen, QT-Verlängerungen oder postoperative Arrhythmien gelegt.

3.3.2 Subgruppen- und Sensitivitätsanalysen

Unsere Analyse wurde weiterhin für den primären Endpunkt Gesamt-PONV nach Subgruppen stratifiziert: Zunächst differenzierten wir nach der Wirkstoffklasse des verwendeten Antiemetikums. Weiterhin untersuchten wir einen möglichen Einfluss von Dosierung und Zeitpunkt der antiemetischen Prophylaxe, indem wir Studien, in denen Dosis und Zeitpunkt der antiemetischen Prophylaxe den Empfehlungen der internationalen Konsensuskonferenz (21) entsprachen, getrennt analysierten.

Weiterhin wurden die Studien nach Anzahl der Studienpatienten unterteilt und analysiert.

Da die Verwendung von N₂O einen eigenständigen Risikofaktor für PONV darstellt, führten wir eine zusätzliche Sensitivitätsanalyse durch, indem wir Studien ausschlossen, in denen N₂O nur in einer der beiden Studiengruppen verwendet wurde.

3.4 Statistische Analyse

Alle Studien wurden nach Endnote X7.1 (Thomas Reuters, New York, USA) übertragen. Die extrahierten Daten aus den eingeschlossenen Studien wurden anschließend in den Review-Manager 5.3.5. (The Cochrane Collaboration, Kopenhagen, Dänemark) transferiert. Da eine gewisse Heterogenität zwischen den Einzelstudien zu erwarten war (u. a. durch die Durchführung der Studien an verschiedenen Zentren sowie der Unterschiedlichkeit der verwendeten pharmakologischen Prophylaxen), wurde der gepoolte Effektschätzer mit Hilfe eines Modells zufälliger Effekte mit inverser Varianzmethode bestimmt. Die gepoolten Effektschätzer wurden als RR mit entsprechendem Konfidenzintervall von 95% und einem Signifikanzniveau von $p > 0,05$ angegeben. Zur Veranschaulichung der jeweiligen Ergebnisse wurden *Forest-plots* erstellt.

Wir quantifizierten die Heterogenität zwischen den einzelnen Studien mittels I^2 -Statistik und Chi-Quadrat Test.

3.4.1 Bewertung systematischer Fehler

Zur Quantifizierung systematischer Fehler wurde zunächst durch zwei unabhängige Untersucher eine Risikoabschätzung für Selektions-, Performance-, Attrition-, Informations- und Publikationsbias mit Hilfe des „*Risk of bias assessment tools*“ der *Cochrane Collaboration* (41) durchgeführt. Die Studien wurden innerhalb der einzelnen Kategorien mit „Ja“, „Nein“ oder „Unklar“ bewertet. Bei Unstimmigkeit zwischen den beiden verblindeten Untersuchern traf ein dritter Untersucher die Entscheidung. Zur Quantifizierung des Einflusses von Studien mit hohem Risiko für systematische Fehler führten wir eine separate Sensitivitätsanalyse des primären Endpunktes (Gesamt-PONV) durch, bei der diese ausgeschlossen wurden. Bei Endpunkten mit mehr als 10 eingeschlossenen Studien wurde das Risiko für einen Publikationsbias mittels *Funnel-plots* ermittelt. Hierzu wurde eine mögliche Asymmetrie des *Funnel-Plots* anhand des Arcsine-Tests ($\alpha < 0,1$) überprüft.

3.4.2 Bewertung der Evidenzqualität

Zur abschließenden Beurteilung der Qualität der Evidenz unserer Metaanalyse wurde das „*Grades of Recommendation, assessment, developement and evaluation*“ (GRADE)-System für den primären Endpunkt „Gesamt-PONV“ angewendet (42). Hierbei wurde die Studienqualität anhand der Studienart sowie von fünf Kriterien (Risiko für Bias, Inkonsistenz, Indirektheit, fehlende Präzision, Publikationsbias) bewertet und schließlich mit „hoch“, „moderat“, „niedrig“ oder „sehr niedrig“ angegeben.. Die Zusammenfassung der abschließenden Beurteilung wurde in einer „*summary-of-findings*“-Tabelle dargestellt (42).

4. Ergebnisse

4.1 Datenbankrecherche

Die Suchstrategie ergab am 28.04.2015 3106 Artikel (690 aus MEDLINE, 511 aus CENTRAL und 1905 aus EMBASE). Davon konnten zunächst 900 Artikel als Duplikate ausgeschlossen werden, sodass 2206 Artikel der Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien unterzogen wurden (Abbildung 2).

Hierbei wurden 239 Artikel aus formellen Gründen ausgeschlossen, da es sich um Reviews, Kommentare oder Fallberichte (181 Artikel) oder Meta-Analysen (15 Artikel) handelte. Darüber hinaus sind die von den Autoren Boldt und Fujii veröffentlichten Studien erwähnenswert. Da den beiden Autoren in mehreren Fällen Wissenschaftsbetrug nachgewiesen werden konnte, sind Artikel, an denen diese beiden mitgewirkt haben, ausgeschlossen worden (21 Studien) (43) (44).

Basierend auf den Ein- und Ausschlusskriterien wurden weitere 1952 Artikel ausgeschlossen. Als führende Gründe sind hier der fehlende Vergleich von „TIVA versus inhalative Anästhesie“ (1166 Artikel) und der Einschluss pädiatrischer Patienten zu nennen (276 Artikel).

Insgesamt konnten schließlich 14 randomisierte, kontrollierte Studien (2051 Patienten) eingeschlossen werden, die eine TIVA mit einer inhalativen Anästhesie und medikamentöser antiemetischer Einfachprophylaxe verglichen.

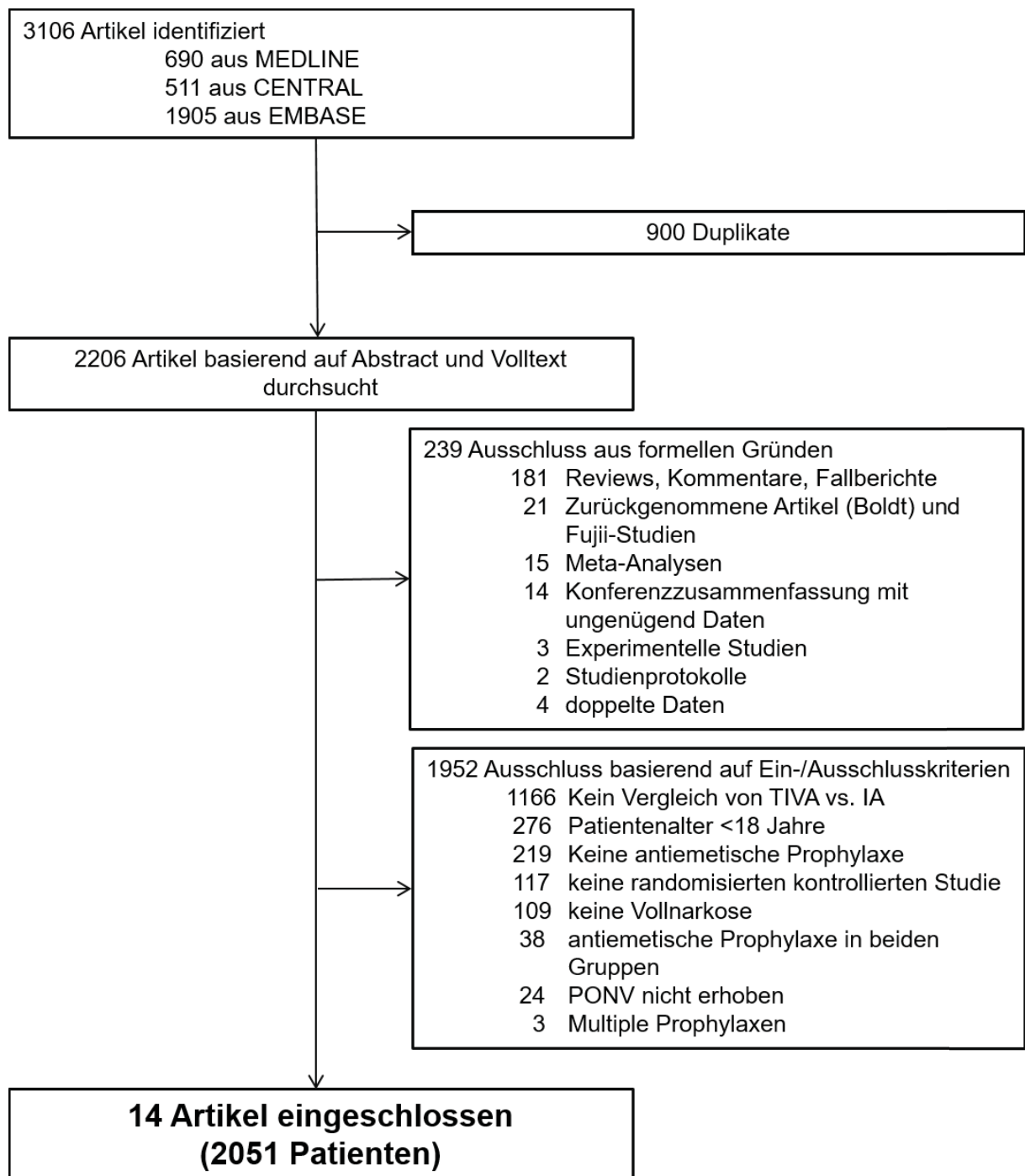


Abbildung 2: Flussdiagramm der Datenbankrecherche; TIVA (Total-intravenöse Anästhesie);
IA (Inhalative Anästhetika); PONV (postoperative Übelkeit und Erbrechen)

4.2 Charakteristika der eingeschlossenen Studien

Bei der Betrachtung der Studiengröße ist von den 14 eingeschlossenen Studien die IMPACT-Studie von Apfel et al. (38) herauszustellen, da sie mit 857 Patienten die größte eingeschlossene Studie darstellt. Alle anderen Studien bewegen sich zwischen 60 und 150 Patienten (Tabelle 2).

Der weitgehend überwiegende Teil der eingeschlossenen Patienten war weiblich, da die meisten Studien Patientinnen untersuchten, die sich gynäkologischen Prozeduren unterzogen (45) (46) (47) (48) (49) (50) (51) (52) (53) (54). Weiterhin wurden Patienten mit Operationen im Bereich der Allgemeinchirurgie (55), Augenheilkunde (56), HNO (57) und Operationen in verschiedenen Bereichen (38) eingeschlossen.

Am häufigsten (12 von 14) wurden 5-HT₃-Antagonisten als antiemetische Einfachprophylaxe eingesetzt (45) (46) (47) (48) (49) (50) (51) (52) (55) (53) (54). In der Studie von Apfel et al. wurden die Patienten zu unterschiedlichen Interventionen randomisiert, daher erfolgte eine Prophylaxe entweder mit Ondansetron, Dexamethason oder Droperidol behandelt (38). Mai et al. hatte in ihrer Studie jeweils eine Gruppe mit Ondansetron und Granisetron. Die verbliebenen beiden Studien verwandten Droperidol als PONV-Prophylaxe (56) (57) (Tabelle 2).

Als inhalative Anästhetika kamen in den einzelnen Studien überwiegend Isofluran und Sevofluran zum Einsatz. Dagegen wurde Desfluran-Anästhesien nur vereinzelt durchgeführt (38) (45)(50).

N₂O wurde in vier von 14 Studien in beiden Untersuchungsgruppen angewendet (38) (46) (48) (50). In drei weiteren Studien wurde N₂O nur mit den inhalativen Anästhetika kombiniert und nicht in der TIVA-Gruppe verwandt (51) (52) (53) (Tabelle 3).

In Tabelle 3 sind Details über Opioide und Anästhesiedauer zusammengestellt.

Die gepoolte Gesamtinzidenz der Studien für postoperative Übelkeit und Erbrechen betrug 40,83 % bei der Anwendung einer TIVA bzw. 36,71 % bei der Kombination einer inhalativen Anästhesie mit einer medikamentösen antiemetischen Prophylaxe.

Studie	Design	n (total)	n (TIVA)	n (IA+AE)	PONV (in %)	Antiemetikum
Apfel 2004 ³⁸	Factorial RCT	857	345	512	49,86 vs. 40,23	Ondansetron 4mg i.v. Dexamethasone 4mg i.v. Droperidol 1.25mg i.v.
Eberhart 2002 ⁴⁵	RCT	150	75	75	22,67 vs. 20,00	Tropisetron 2mg i.v.
Gan 1996 ⁴⁶	RCT	42	21	21	42,86 vs. 61,90	Ondansetron 4mg i.v.
Heinke 1996 ⁵⁶	RCT	81	43	38	16,27 vs. 26,32	Droperidol 2.5mg i.v.
Jellish 1995 ⁵⁷	RCT	68	34	34	8,8 vs. 17,65	Droperidol 25µg/kg i.v.
Jokela 2000 ⁴⁷	RCT	120	60	60	45,00 vs. 26,67	Ondansetron 8mg i.v.
Khan 2005 ⁴⁸	RCT	60	20	40	50,00 vs. 32,50	Granisetron 40µg/kg oder Ondansetron 40-60µg/kg i.v.
Mei 2014 ⁴⁹	Factorial RCT	148	74	74	Keine 24h	Tropisetron 2mg i.v.
Özünlü 2005 ⁵⁰	RCT	40	20	20	10,00 vs. 40,00	Ondansetron 4mg i.v.
Paech 2002 ⁵¹	RCT	94	47	47	36,17 vs. 55,32	Dolasetron 12.5mg i.v.
Park 2014 ⁵⁵	RCT	64	32	32	Keine 24h	Ramosetron 0.3mg i.v.
Park 2011 ⁵²	RCT	100	50	50	50,00 vs 48,00	Palonosetron 0.075mg i.v.
Purhonen 2006 ⁵³	RCT	101	50	51	38,00 vs. 33,34	Ondansetron 8mg p.o.
White 2007 ⁵⁴	RCT	126	58	68	47,46 vs. 27,94	Dolasetron 12.5mg i.v.

Tabelle 2: Darstellung des Studiendesigns, der Patientenanzahl, der PONV-Inzidenz und des verwendeten Antiemetikums der eingeschlossenen Studien; n (Patientenanzahl); TIVA (Total-intravenöse Anästhesie), IA+AE (inhalative Anästhesie mit medikamentöser antiemetischer Einfachprophylaxe); PONV (postoperative Übelkeit und Erbrechen); RCT (randomisiert kontrollierte Studie); i.v. (intravenös)

Studie	Opioid	Art des IA	N ₂ O	Anästhesiedauer	Fachdisziplin
Apfel 2004 ³⁸	Fentanyl, Remifentanyl	Isofluran Desfluran Sevofluran	alle	Ca. 108 min	diverse
Eberhart 2002 ⁴⁵	Alfentanil	Desfluran	Nein	Geschätzt 60- 120min'	Gynäkologie
Gan 1996 ⁴⁶	Fentanyl	Isofluran	66% (alle)	144 ±78 / 156 ±70 h	Gynäkologie (Mamma)
Heinke 1996 ⁵⁶	Alfentanil	Isofluran	Nein	131 ±37 / 130 ±38	Augenheilkunde (Vitrektomie)
Jellish 1995 ⁵⁷	Fentanyl	Isofluran	Nein	161 ±10 / 163 ±8	HNO
Jokela 2000 ⁴⁷	Fentanyl	Sevofluran	Nein	109 ±59 / 117 ±78	Gynäkologie (Mamma)
Khan 2005 ⁴⁸	Fentanyl	Isofluran	60% (alle)	35 ±3 / 35 ±7	Gynäkologie (LSK)
Mei 2014 ⁴⁹	Fentanyl, Remifentanyl	Sevofluran	Nein	n.a.; OP-Ende 73 [55;102] / 78 [57;99]*	Gynäkologie
Özünlü 2005 ⁵⁰	Remifentanyl	Desfluran	60% (alle)	58 ±27 / 56 ±25	Gynäkologie (LSK)
Paech 2002 ⁵¹	Alfentanil	Sevofluran	(nur Gas)	n.a.;OP-Ende 30 [20;45] / 30 [20;45]*	Gynäkologie (LSK)
Park 2014 ⁵⁵	Remifentanyl	Sevofluran	Nein	105 ±23 / 99 ±21	Allgemeinchirurgie (Thyreoidektomie)
Park 2011 ⁵²	Remifentanyl (nur TIVA)	Sevofluran	50% (nur Gas)	131 ±36 / 140 ±37	Gynäkologie (LSK)
Purhonen 2006 ⁵³	Fentanyl	Isofluran	67% (nur Gas)	65 ±39 / 65 ±40	Gynäkologie (LSK)
White 2007 ⁵⁴	Fentanyl	Sevofluran	Nein	39 [26; 59] / 32 [24;50]*	Gynäkologie

Tabelle 3: Darstellung der Anästhesiecharakteristika (Opioid, Art des inhalativen Anästhetikums, Verwendung von N₂O, Anästhesiedauer) und dem OP-Gebiet der eingeschlossenen Studien; IA (inhalatives Anästhetikum); LSK (Laparoskopie); TIVA (Total-intravenöse Anästhesie); N₂O (Lachgas); HNO (Hals-Nasen-Ohren)

4.3. Primärer Endpunkt

12 Studien berichteten den primären Endpunkt Gesamt-PONV, während zwei Studien (49) (55) lediglich die Inzidenz von PONV in der frühen und späten postoperativen Phase untersuchten. Ein einmaliger Versuch einer elektronischen Kontaktaufnahme mit den korrespondierenden Autoren mit Bitte um Übermittlung der Gesamt-PONV-Inzidenzen blieb erfolglos.

Es zeigte sich hinsichtlich des RR für Gesamt-PONV zwischen der TIVA-Gruppe und der Gruppe mit IA + AE kein Unterschied (Abbildung 3). Wir fanden eine signifikante Heterogenität zwischen den Studien.

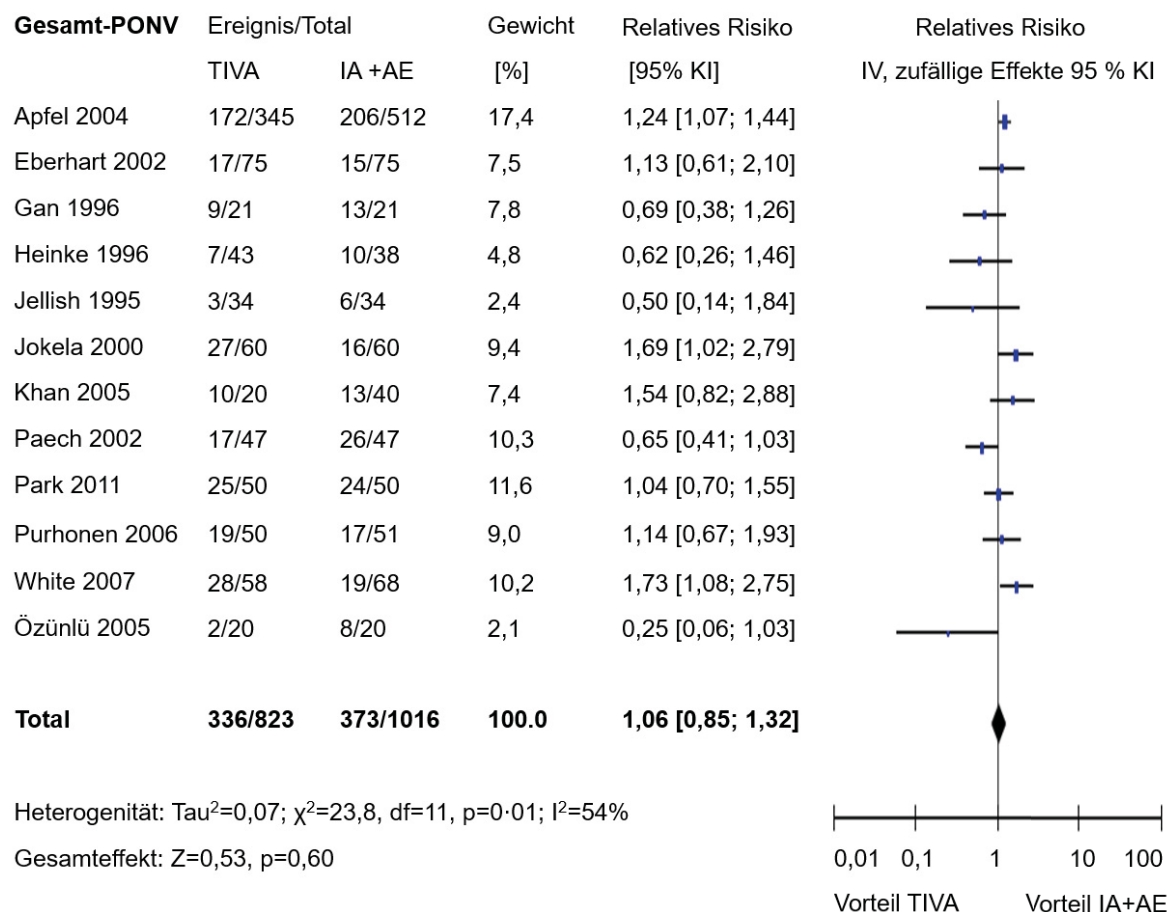


Abbildung 3: Forest-Plot-Darstellung des relativen Risikos für Gesamt-PONV beim Vergleich einer Total-intravenöse-Anästhesie (TIVA) und inhalativer Anästhetika mit medikamentöser antiemetischer Einfachprophylaxe (IA+AE). IV (Inverse Varianz), KI (Konfidenzintervall); PONV (postoperative Übelkeit und Erbrechen)

4.4 Sekundäre Endpunkte

In den eingeschlossenen Studien wurde PONV in der frühen und späten postoperativen Phase unterschiedlich definiert (Tabelle 4).

Studie	Früh-PONV	Spät-PONV
Apfel 2004 ³⁸	0-2h	2-24h
Eberhart 2002 ⁴⁵	-----	-----
Gan 1996 ⁴⁶	0-6h	-----
Heinke 1996 ⁵⁶	0-2h	2-24h
Jellish 1995 ⁵⁷	Aufenthalt AWR	-----
Jokela 2000 ⁴⁷	0-2h	2-24h
Khan 2005 ⁴⁸	0-2h	-----
Mei 2014 ⁴⁹	0-2h	2-24h
Özünlü 2005 ⁵⁰	-----	-----
Paech 2002 ⁵¹	-----	-----
Park 2014 ⁵⁵	0-1h	6-24h
Park 2011 ⁵²	0-2h	6-24h
Purhonen 2006 ⁵³	0-2h	2-24h
White 2007 ⁵⁴	Vor Entlassung	Nach Entlassung

Tabelle 4: Definition von Früh- und Spät-PONV der einzelnen Studien; PONV (postoperative Übelkeit und Erbrechen)

4.4.1 PONV in der frühen postoperativen Phase

Nach Einschluss von 11 Studien zur Analyse des RR für Früh-PONV, dargestellt in Abbildung 4, zeigte sich kein Unterschied zwischen TIVA und inhalativen Anästhetika mit medikamentöser antiemetischer Einfachprophylaxe bei fehlender Heterogenität.

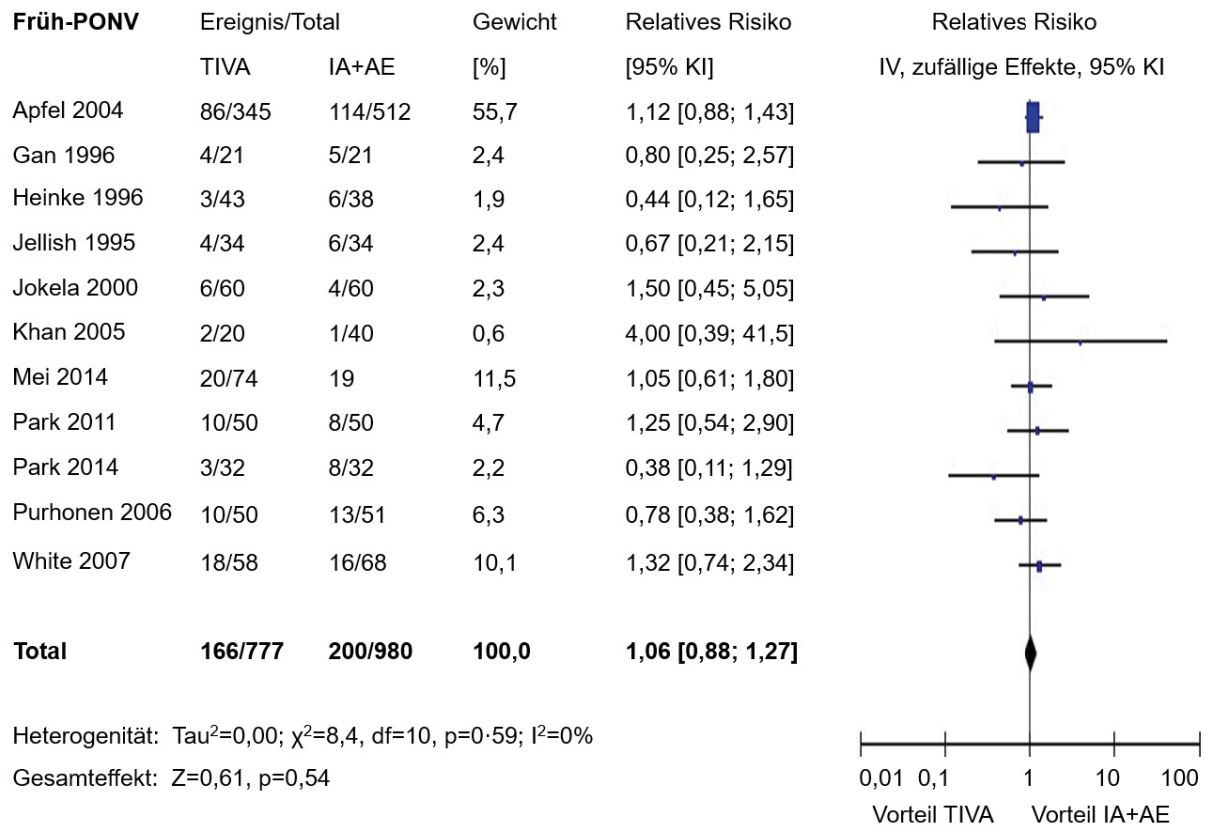


Abbildung 4: Forest-Plot-Darstellung des relativen Risikos für frühes-PONV beim Vergleich einer Total-intravenöse-Anästhesie (TIVA) und inhalativer Anästhetika mit medikamentöser antiemetischer Einfachprophylaxe (IA+AE); IV (Inverse Varianz), KI (Konfidenzintervall); PONV (postoperative Übelkeit und Erbrechen)

4.4.2 PONV in der späten postoperativen Phase

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen TIVA-Gruppe und inhalativen Anästhetika mit medikamentöser antiemetischer Einfachprophylaxe (Abbildung 5). Demnach haben Patienten ein höheres Risiko für Spät-PONV bei Anwendung einer TIVA. Die Heterogenität ist nicht signifikant.

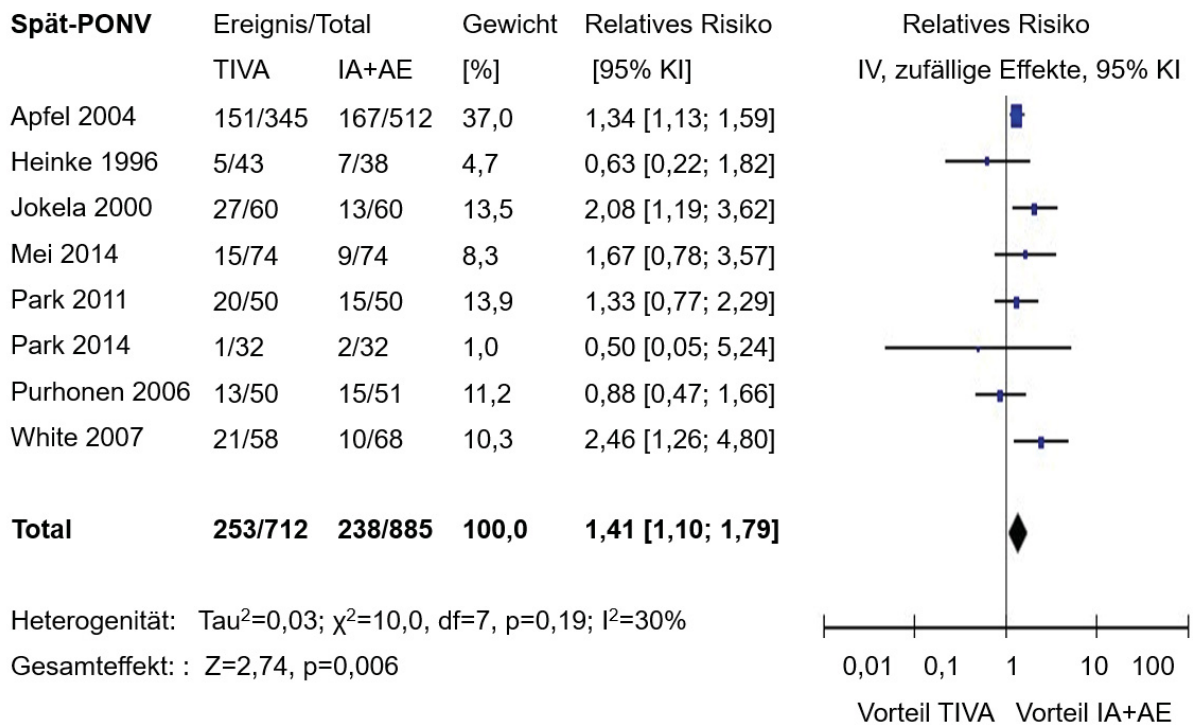


Abbildung 5: Forest-Plot-Darstellung des relativen Risikos für spätes PONV beim Vergleich einer Total-intravenöse-Anästhesie (TIVA) und inhalativer Anästhetika mit medikamentöser antiemetischer Einfachprophylaxe (IA+AE). IV (Inverse Varianz), KI (Konfidenzintervall); PONV (postoperative Übelkeit und Erbrechen)

4.4.3 Notfall-Antiemetika

In 8 der eingeschlossenen Studien wurde der Einsatz von Notfallantiemetika zur Therapie von PONV bei fehlender Wirksamkeit der Prophylaxe dokumentiert (Abbildung 6). Bei Purhonen 2006 und Özünlü 2005 kam Metoclopramid zur Therapie von Übelkeit und/oder Erbrechen zum Einsatz, Eberhart 2002 und Jokela 2000 verwendeten Droperidol, Gan 1996 applizierte Promethazin. In den anderen drei Studien wurde ein Stufenschema für die Therapie festgelegt (Paech 2002: Prochlorperazin → Droperidol → Ondansetron; Park 2011: Metoclopramid → Ondansetron; White 2007: Ondansetron → Prochlorperazin → Dexamethason).

Bei der Untersuchung für die Verwendung von Notfallantiemetika konnte kein Unterschied bezüglich des RR zwischen der TIVA und der inhalativen Anästhesie mit medikamentöser antiemetischer Einfachprophylaxe gefunden werden. Es zeigte sich eine signifikante Heterogenität.

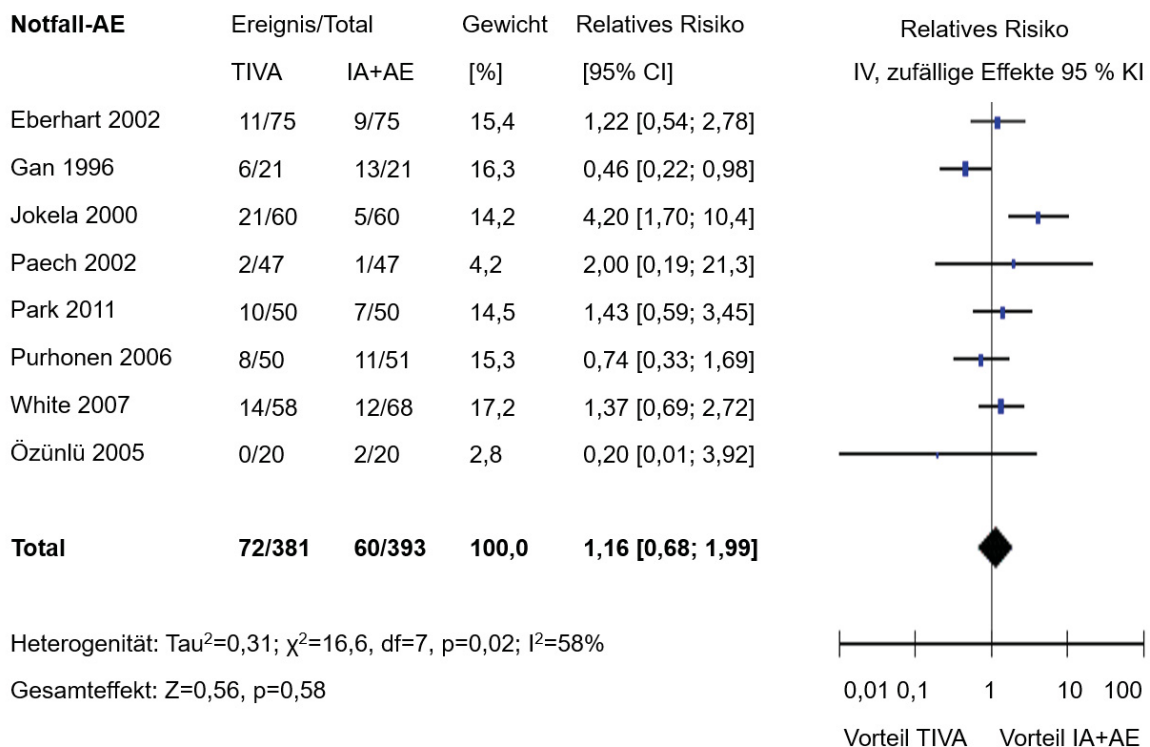


Abbildung 6: Forest-Plot-Darstellung des relativen Risikos für Einsatz von Notfallantiemetika bei Versagen der Prophylaxe beim Vergleich einer Total-intravenöse-Anästhesie (TIVA) und inhalativer Anästhetika mit medikamentöser antiemetischer Einfachprophylaxe (IA+AE). IV (Inverse Varianz), KI (Konfidenzintervall)

4.4.4 24h-Erbrechen

Bei signifikanter Heterogenität konnte bezüglich des RR für Erbrechen innerhalb von 24h kein Unterschied zwischen der TIVA und den inhalativen Anästhetika mit medikamentöser antiemetischer Einfachprophylaxe gefunden werden (Abbildung 7).

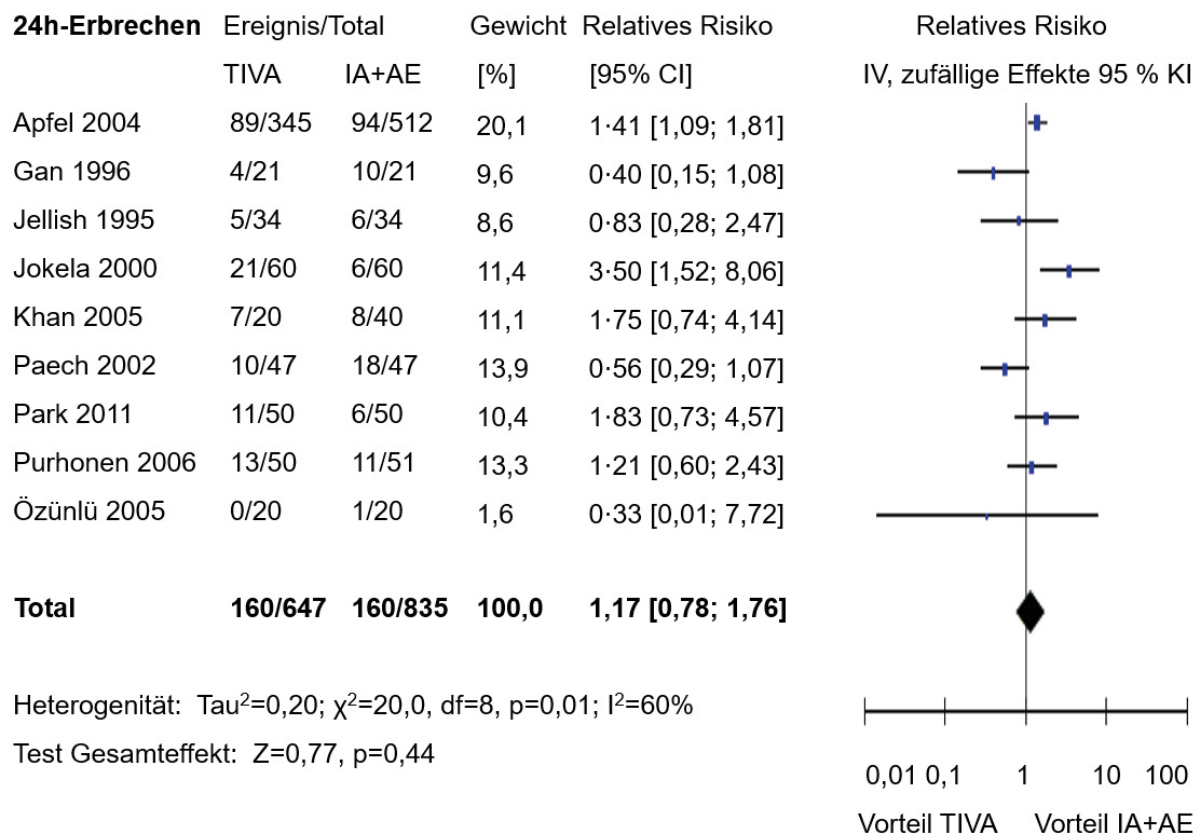


Abbildung 7: Forest-Plot-Darstellung des relativen Risikos für Erbrechen innerhalb von 24h beim Vergleich einer Total-intravenöse-Anästhesie (TIVA) und inhalativer Anästhetika mit medikamentöser antiemetischer Einfachprophylaxe (IA+AE). IV (Inverse Varianz), KI (Konfidenzintervall);

4.4.5 Nebenwirkungen

Insgesamt wurde in vier Studien über die Inzidenz von Nebenwirkungen berichtet. Khan 2005 und Park 2011 untersuchten die postoperative Inzidenz von Cephalgien. Allerdings war der Unterschied zwischen TIVA und inhalativen Anästhetika mit medikamentöser antiemetischer Einfachprophylaxe nicht signifikant. Myalgien (Park 2011) und Schläfrigkeit (Khan 2015) wurden in jeweils einer Studie untersucht. Es zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Schwindel (Khan 2005, Park 2011) findet sich bei TIVA und inhalativen Anästhetika mit medikamentöser antiemetischer Einfachprophylaxe gleich häufig.

Es zeigte sich ein Trend zu einem höheren Risiko für postoperatives Zittern (engl.: *shivering*) in der Gruppe mit inhalativen Anästhetika im Vergleich zur TIVA, der jedoch keine statistische Signifikanz erreichte.

Abbildung 8 fasst die Ergebnisse der Metaanalyse zum RR von Nebenwirkungen zusammen.

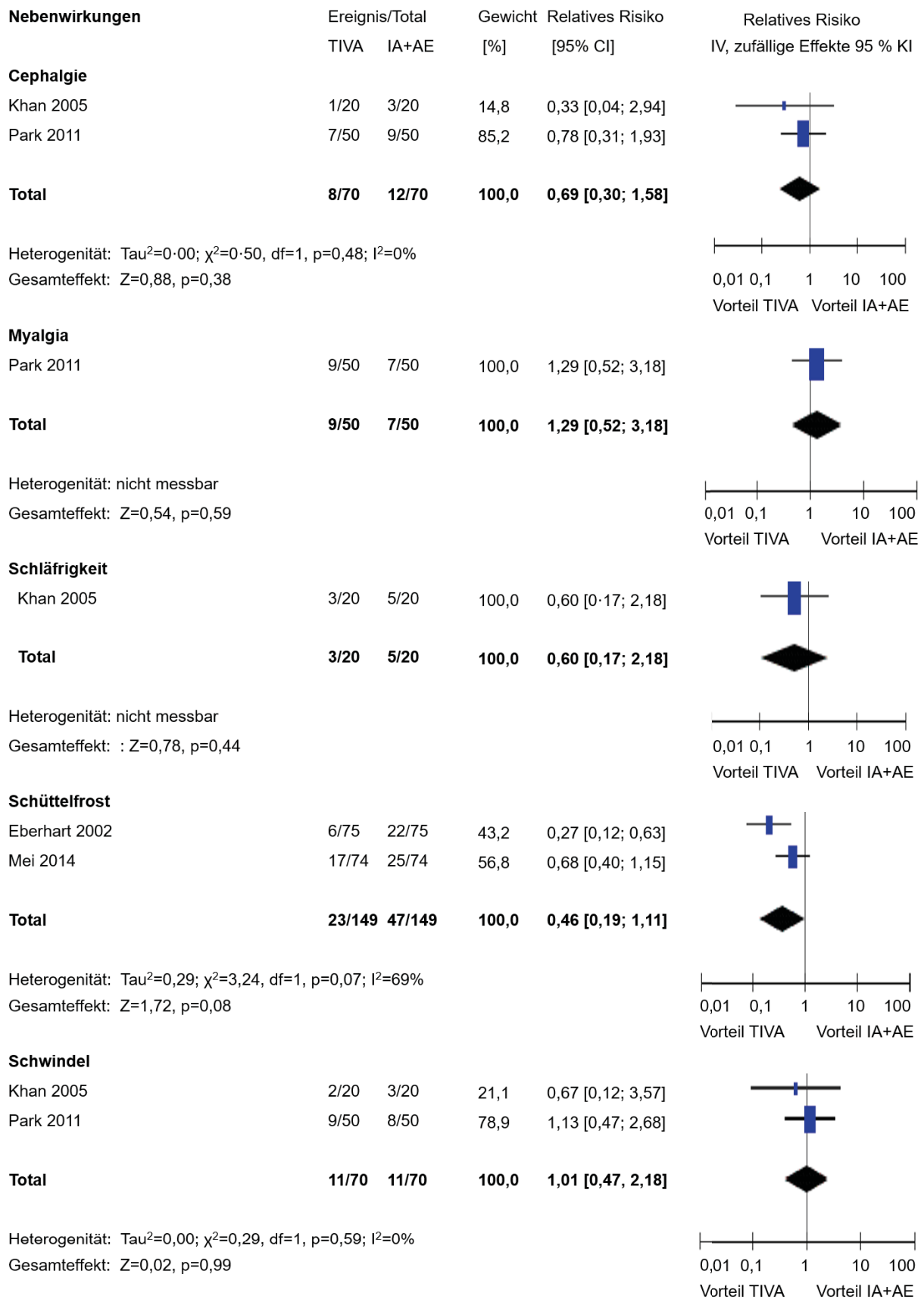


Abbildung 8: Forest-Plot-Darstellung des relativen Risikos für Nebenwirkungen beim Vergleich einer Total-intravenöse-Anästhesie (TIVA) und inhalativer Anästhetika mit medikamentöser antiemetischer Einfachprophylaxe (IA+AE). IV (Inverse Varianz), KI (Konfidenzintervall);

4.5 Subgruppen-/Sensitivitätsanalyse

4.5.1 Subgruppenanalyse nach Antiemetikagruppen

Der primäre Endpunkt „Gesamt-PONV“ wurde für 5-HT₃-Antagonisten, Droperidol und Dexamethason in einer Subgruppenanalyse nach Wirkstoffklassen getrennt untersucht (Abbildung 9).

Bei den Studien, die 5-HT₃-Antagonisten als medikamentöse antiemetische Einfachprophylaxe bei einer inhalativen Anästhesie verwendet haben, konnte kein signifikanter Unterschied zur TIVA-Gruppe festgestellt werden. Auch bei der Subgruppenanalyse für Droperidol gab es keinen signifikanten Unterschied. Das RR unter Dexamethason unterscheidet sich nicht von dem RR unter einer TIVA.

Insgesamt zeigt sich auch hier kein signifikanter Unterschied zwischen TIVA und inhalativen Anästhetika mit medikamentöser antiemetischer Einfachprophylaxe.

Sowohl zwischen den Studien der 5-HT₃-Antagonisten als auch zwischen den Droperidol-Studien gab es eine signifikante Heterogenität.

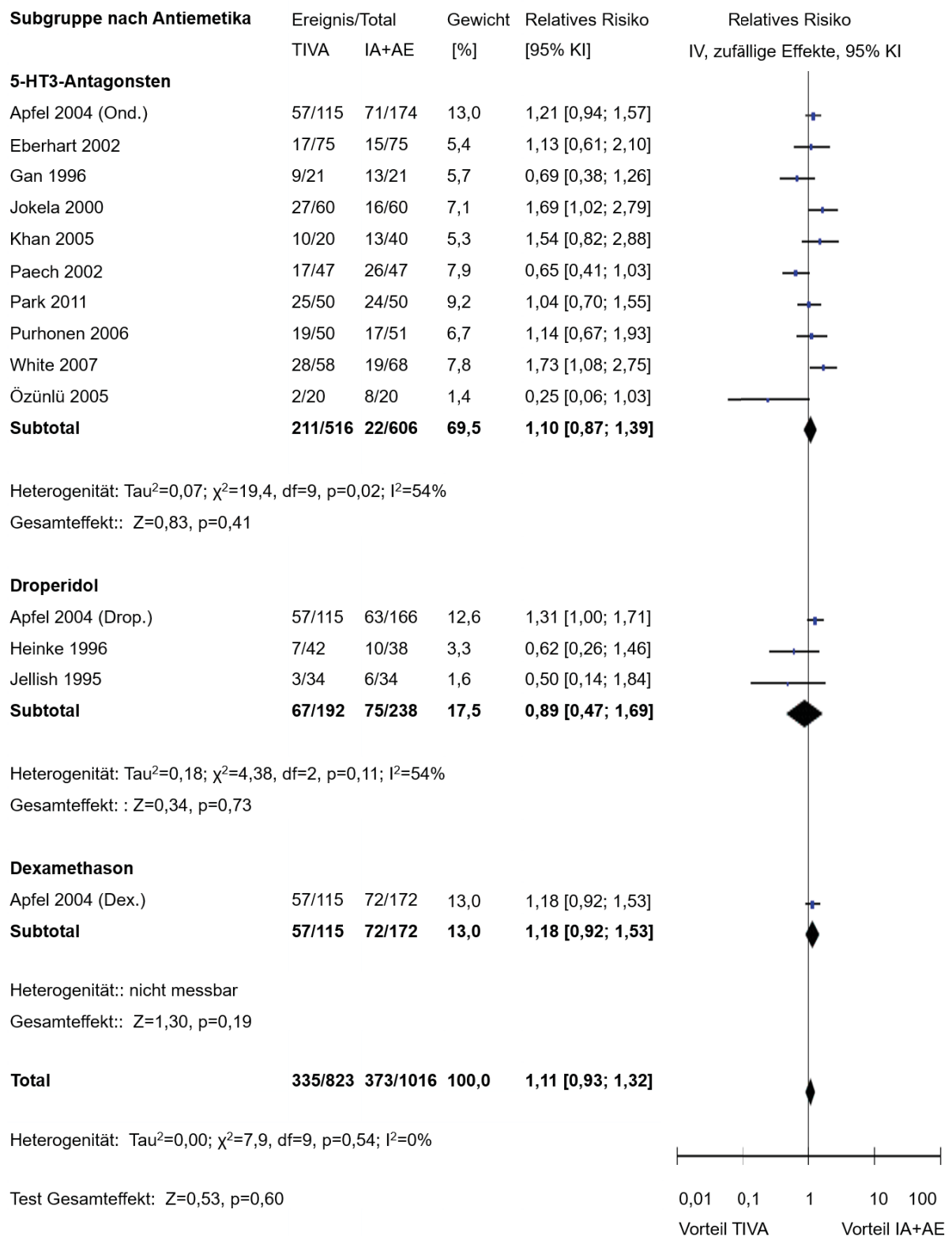


Abbildung 9: Forest-Plot-Darstellung des relativen Risikos für Gesamt-PONV in Abhängigkeit des Antiemetikums beim Vergleich einer Total-intravenöse-Anästhesie (TIVA) und inhalativer Anästhetika mit medikamentöser antiemetischer Einfachprophylaxe (IA+AE). IV (Inverse Varianz), KI (Konfidenzintervall); 5-HT₃ (Serotonin)

4.5.2 Subgruppenanalyse nach Anzahl Studienpatienten

Abbildung 10 zeigt die Unterteilung der eingeschlossenen Studien nach Anzahl der Patienten. Es zeigte sich, dass bei kleineren Studien ein positiver nicht signifikanter Trend zu Gunsten der TIVA gezeigt werden konnte. Gan 1996 und Özünlü 2005 haben dabei weniger als 50 Patienten eingeschlossen.

Heinke 1996, Jellish 1995, Khan 2005, Paech 2002 und Park 2011 konnten immerhin bis zu 100 Patienten untersuchen. Es zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden antiemetischen Strategien.

Bei einem Patientenkollektiv von 101 bis 200 Patienten zeigte sich allerdings ein Vorteil der medikamentösen antiemetischen Einfachprophylaxe in der Gruppe mit inhalativen Anästhetika gegenüber der TIVA- Gruppe. Gleiches gilt für die Studie von Apfel 2004 mit über 200 Patienten.

Bei der Unterteilung der Studien nach Anzahl der Studienpatienten war die Heterogenität nicht signifikant.

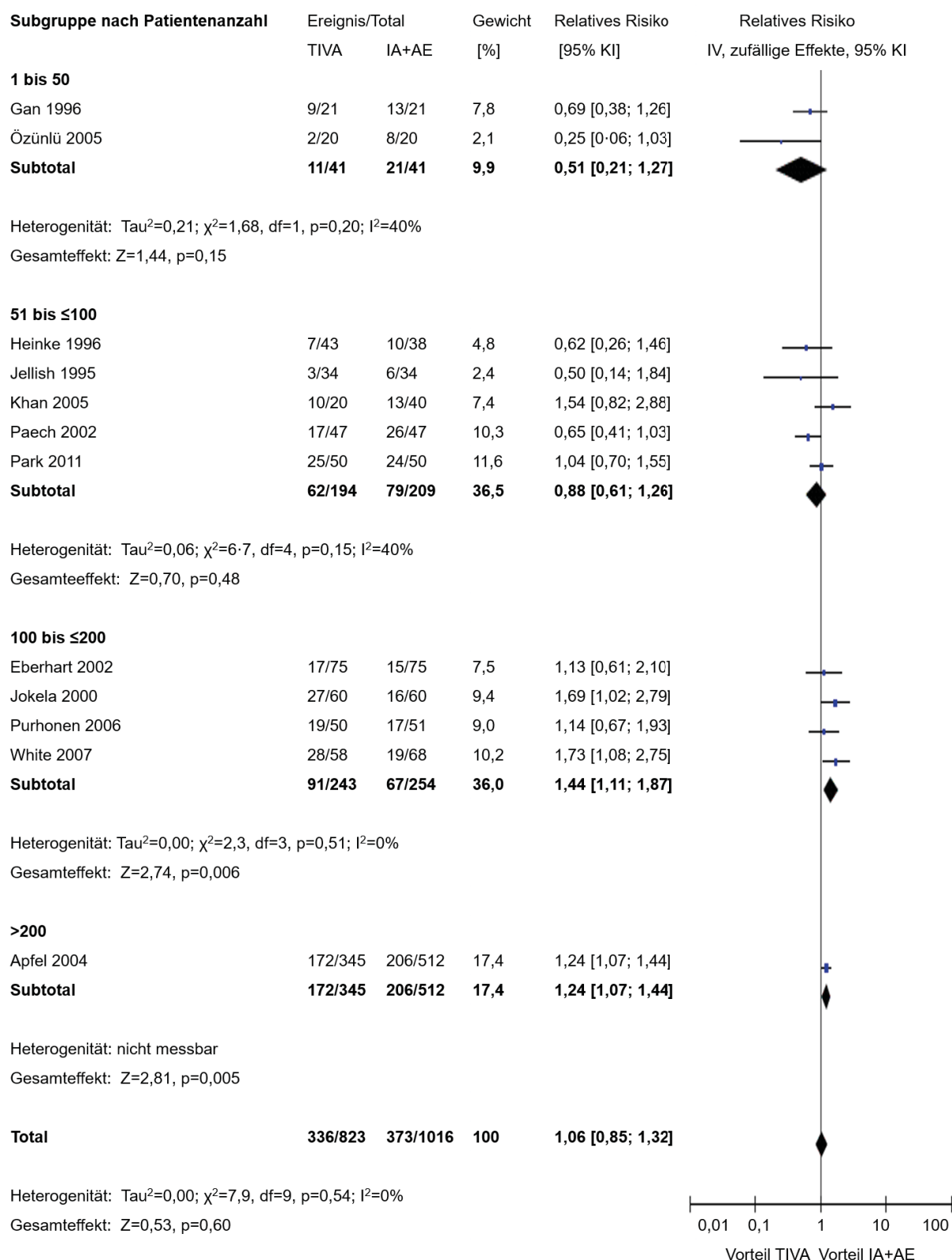


Abbildung 10: Forest-Plot-Darstellung des relativen Risikos für Gesamt-PONV in Abhängigkeit der Anzahl der Patienten je Untersuchung beim Vergleich einer Total-intravenöse-Anästhesie (TIVA) und inhalativer Anästhetika mit medikamentöser antiemetischer Einfachprophylaxe (IA+AE). IV (Inverse Varianz), KI (Konfidenzintervall);

4.5.3 Subgruppenanalyse nach Leitlinien-konformer Prophylaxe

Beim Vergleich der eingeschlossenen Studien mit den Konsensus-Leitlinien (21) (Tabelle 5) zeigte sich, dass lediglich sechs Studien eine Leitlinien-konforme Prophylaxe durchgeführt haben. Dazu gehören Apfel 2004 (nur Ondansetron und Dexamethason), Eberhart 2002, Jokela 2000, Park 2011, Park 2014 und White 2007. Da Park 2014 und Mei 2014 aber keine 24h-Inzidenz für postoperative Übelkeit und Erbrechen bestimmt haben, wurde sie nicht in die Subgruppenanalyse „Gesamt-PONV bei optimaler Prophylaxe“ eingeschlossen.

Studie	Antiemetikum	Zeitpunkt AE	Empfohlener Zeitpunkt laut Leitlinie (13)
Apfel 2004	Ondansetron (4mg), Dexamethasone (4mg) Droperidol (1.25mg)	letzten 20 min 20 min nach Beginn 20 min nach Beginn	OP-Ende 4mg i.v. Einleitung 4-5mg i.v. OP-Ende 0,625-1,25mg i.v.
Eberhart 2002	Tropisetron 2mg i.v.	10 min vor OP-Ende	OP-Ende 2mg i.v.
Gan 1996	Ondansetron 4mg i.v.	Vor Einleitung	OP-Ende 4mg i.v.
Heinke 1996	Droperidol 2.5mg i.v.	Vor Beginn	OP-Ende 0,625-1,25mg i.v.
Jellish 1995	Droperidol 25µg/kg i.v.	Nach Beginn	OP-Ende 0,625-1,25mg i.v.
Jokela 2000	Ondansetron 8mg i.v.	OP-Ende	OP-Ende 4mg i.v.
Khan 2005	Granisetron 40µg/kg or ondansetron 40-60µg/kg i.v.	3 min vor Einleitung	OP-Ende 0,35-3mg i.v. Oder OP-Ende 4mg i.v.
Mei 2014	Tropisetron 2mg i.v.	Nach Einleitung	OP-Ende 2mg i.v.
Özünlü 2005	Ondansetron 4mg i.v.	1min nach Einleitung	OP-Ende 4mg i.v.
Paech 2002	Dolasetron 12.5mg i.v.	Einleitung	OP-Ende 12,5mg i.v.
Park 2014	Ramosetron 0.3mg i.v.	OP-Ende	OP-Ende 0,3mg i.v.
Park 2011	Palonosetron 0.075mg i.v.	Vor Einleitung	Einleitung 0,075mg i.v.
Purhonen 2006	Ondansetron 8mg p.o.	1h vor OP-Beginn	OP-Ende 8mg p.o.
White 2007	Dolasetron 12.5mg i.v.	OP-Ende	OP- Ende 12,5mg i.v.

Tabelle 5: Übersicht Dosierung und Applikationszeitpunkt der Antiemetika in den eingeschlossenen Studien und der Leitlinien-empfohlenen Dosierung und Applikationszeitpunkt; Rote Markierung: Antiemetikagabe widerspricht der Leitlinie in Bezug auf Dosierung und/oder Applikationszeitpunkt

Die Subgruppenanalyse (Abbildung 11) zeigte bei Verwendung einer TIVA im Vergleich zu inhalativen Anästhetika, mit einer sowohl vom Zeitpunkt als auch von der Dosierung gemäß aktuellen Empfehlungen durchgeführten medikamentösen antiemetischen Einfachprophylaxe, ein signifikant höheres RR. Bei nicht optimal durchgeführter Prophylaxe zeigte sich im Vergleich mit der TIVA-Gruppe kein Unterschied.

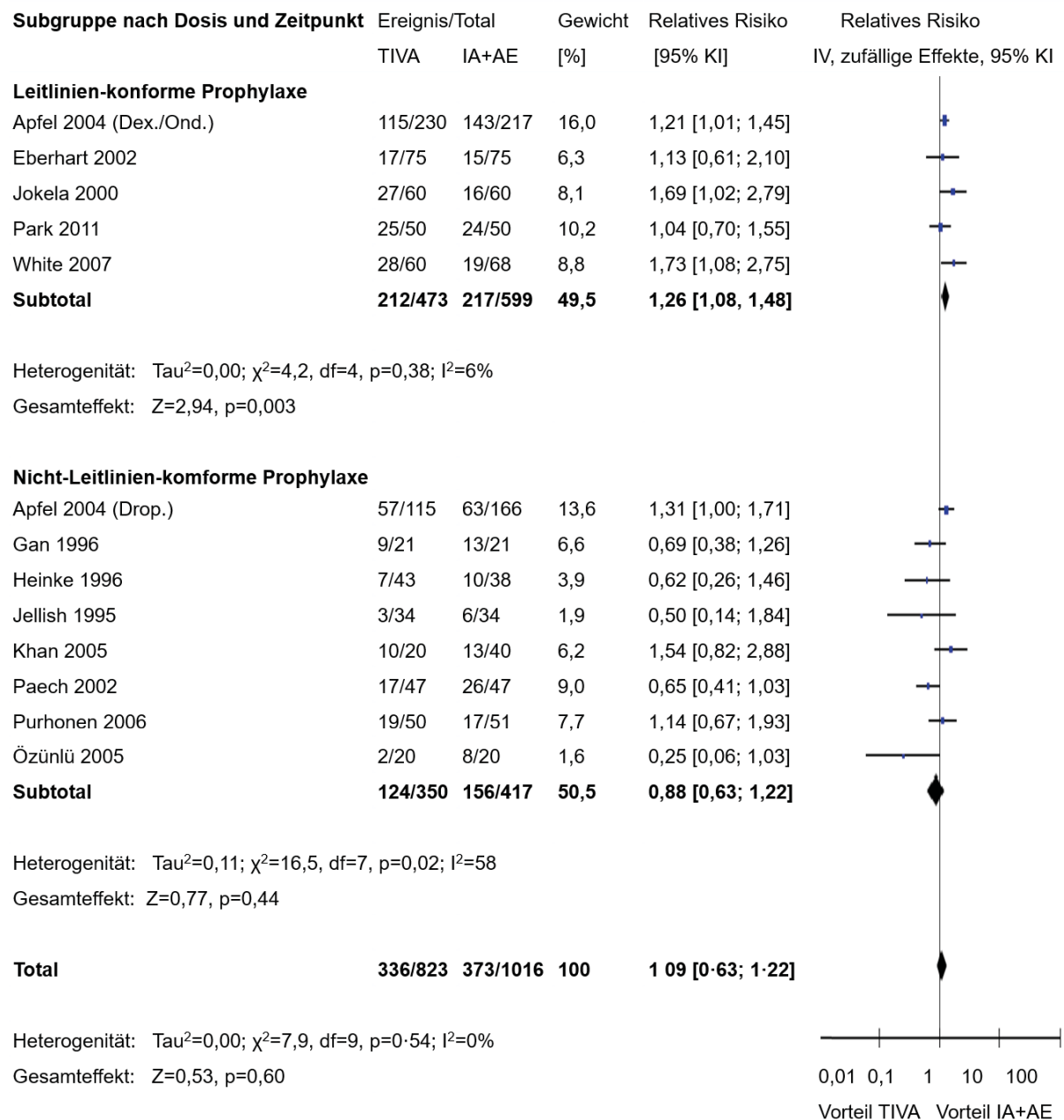


Abbildung 11: Forest-Plot-Darstellung des relativen Risikos für Gesamt-PONV in Abhängigkeit der Dosierung und Applikationszeitpunkt des Antiemetikums anhand von Leitlinien beim Vergleich einer Total-intravenöse-Anästhesie (TIVA) und inhalativer Anästhetika mit medikamentöser antiemetischer Einfachprophylaxe (IA+AE). IV (Inverse Varianz), KI (Konfidenzintervall);

4.5.4 Sensitivitätsanalyse

In drei der eingeschlossenen Studien wurde N₂O in Kombination mit den inhalativen Anästhetika appliziert. Es zeigte sich weiterhin kein Unterschied zwischen einer TIVA und inhalativen Anästhetika mit Antiemetikum bei weiterhin hohem Maß an Heterogenität (Abbildung 12).

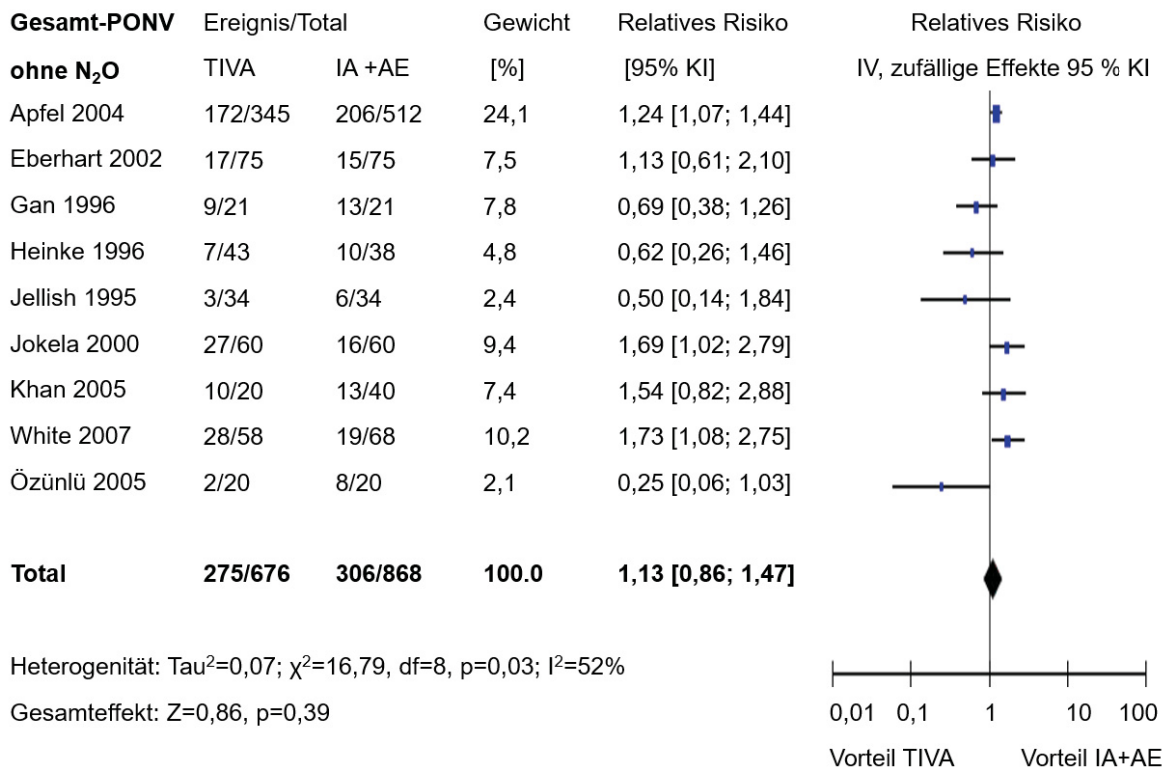


Abbildung 12: Forest-Plot-Darstellung des relativen Risikos für Gesamt- PONV beim Vergleich einer Total-intravenöse-Anästhesie (TIVA) und inhalativer Anästhetika mit medikamentöser antiemetischer Einfachprophylaxe (IA+AE) nach Ausschluss der Studien, in denen der Gruppe mit inhalativen Anästhetika N₂O beigemischt wurde IV (Inverse Varianz), KI (Konfidenzintervall); PONV (postoperative Übelkeit und Erbrechen)

4.6 Bewertung systematischer Fehler und Evidenzqualität

4.6.1 Bewertung systematischer Fehler

Nach Analyse der Studien mit Hilfe des *Risk of bias assessment tools der Cochrane Collaboration* (Abbildung 13) wurden 4 Studien in ein niedriges Risiko und 7 Studien in ein mittleres Risiko eingestuft. Drei Studien wurde ein hohes Risiko für Bias zugeordnet. Paech 2002 und White 2007 haben durch fehlende Verblindung bei der Datenauswertung ein hohes Risiko für Bias. Jellish 1995 führte seine Studie in einem für Patienten und Anästhesisten unverblindetem Design durch.

Nach Ausschluss der Studien mit hohem Risiko für systematische Fehler (siehe Anhang Seite 57 Abbildung 16), fand sich kein Unterschied in den Ergebnissen des RR für den primären Endpunkt „Gesamt-PONV“ (RR 1,11 [KI 95% 0,89; 1,37], p=0,35).

	Randomisierung	Geheime Zuordnung	Verblindung Teilnehmer/Personal	Verblindung Ergebnisauswertung	Inkomplette Ergebnisdarstellung	Selektive Berichterstattung	Andere Bias	Zusammenfassende Bewertung systematischer Fehler
Apfel 2004	+	+	+	+	+	?	+	gering
Eberhart 2002	?	?	?	?	?	?	+	moderat
Gan 1996	+	+	?	+	?	?	+	gering
Heinke 1996	?	?	?	+	?	?	+	moderat
Jellish 1995	?	?	-	+	?	?	+	hoch
Jokela 2000	?	?	?	+	?	?	+	moderat
Khan 2005	?	?	?	?	?	?	+	moderat
Mei 2014	?	?	+	+	+	?	+	gering
Özünlü 2005	+	?	+	+	?	?	+	gering
Paech 2002	+	?	?	-	+	?	+	hoch
Park 2014	+	?	?	+	?	?	+	moderat
Park 2011	+	?	?	?	+	?	+	moderat
Purhonen 2006	?	+	+	?	?	?	+	moderat
White 2007	+	+	+	-	?	?	+	hoch
+ geringes Risiko für systematische Fehler								
? unklares Risiko für systematische Fehler								
- hohes Risiko für systematische Fehler								

Abbildung 13: Ergebnisdarstellung der finalen Bewertung für systematische Fehler

Bei der Analyse für den primären Endpunkt „Gesamt-PONV“ und Früh-PONV konnten jeweils mehr als 10 Studien zur Analyse herangezogen werden. Daher wurden für diese Ergebnisse Funnel-Plot erstellt. Die visuelle Analyse der Funnel-Plot zeigte für den primären Endpunkt „Gesamt-PONV“ eine Asymmetrie (Abbildung 14), die statistisch anhand des Arcsine-Tests bestätigt wurde ($p=0,073$, Signifikanzniveau $p<0,1$). Es fand sich keine Asymmetrie im Funnel-Plot für Früh-PONV (Abbildung 15).

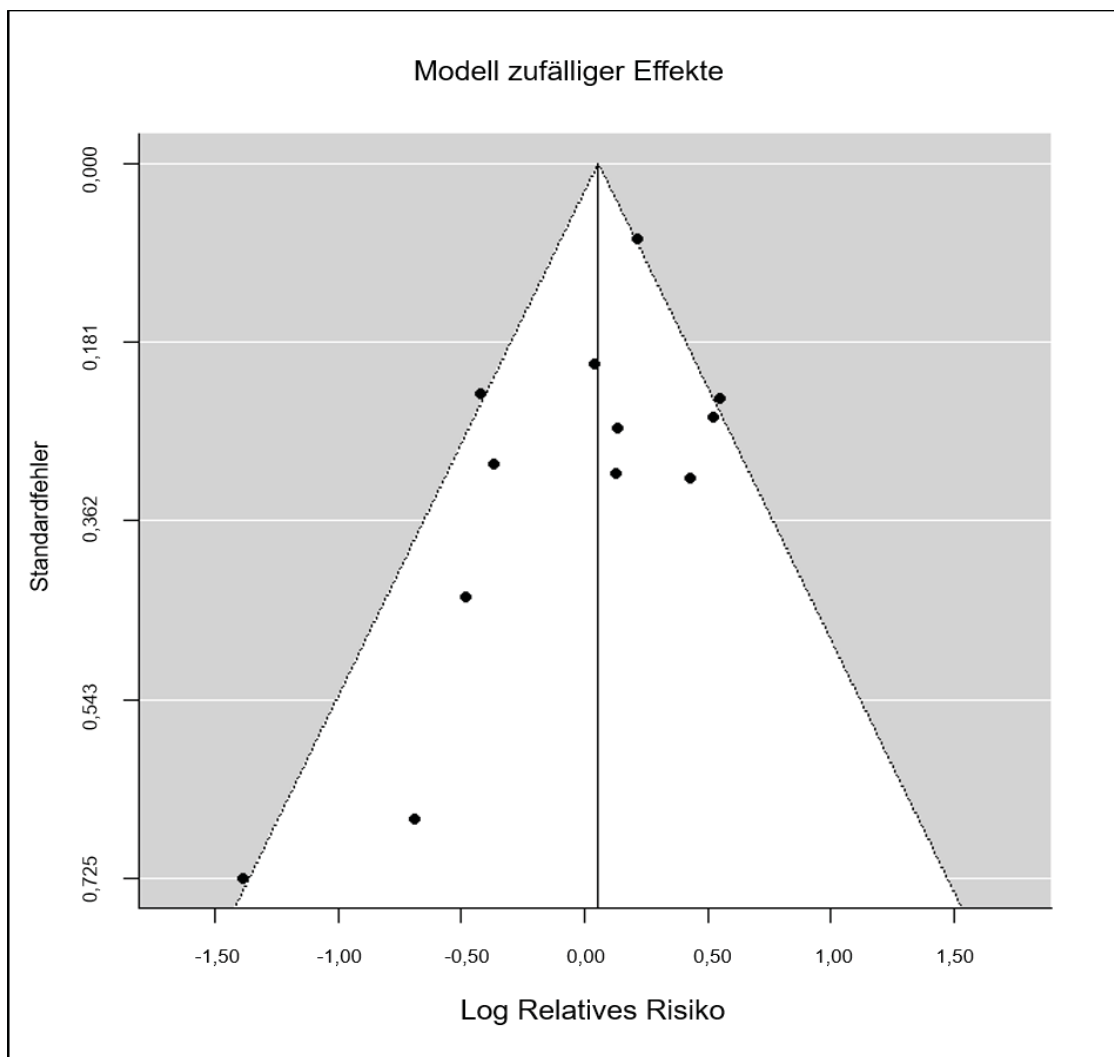


Abbildung 14: Funnel-Plot-Darstellung des relativen Risikos für Gesamt-PONV beim Vergleich TIVA und IA+AE

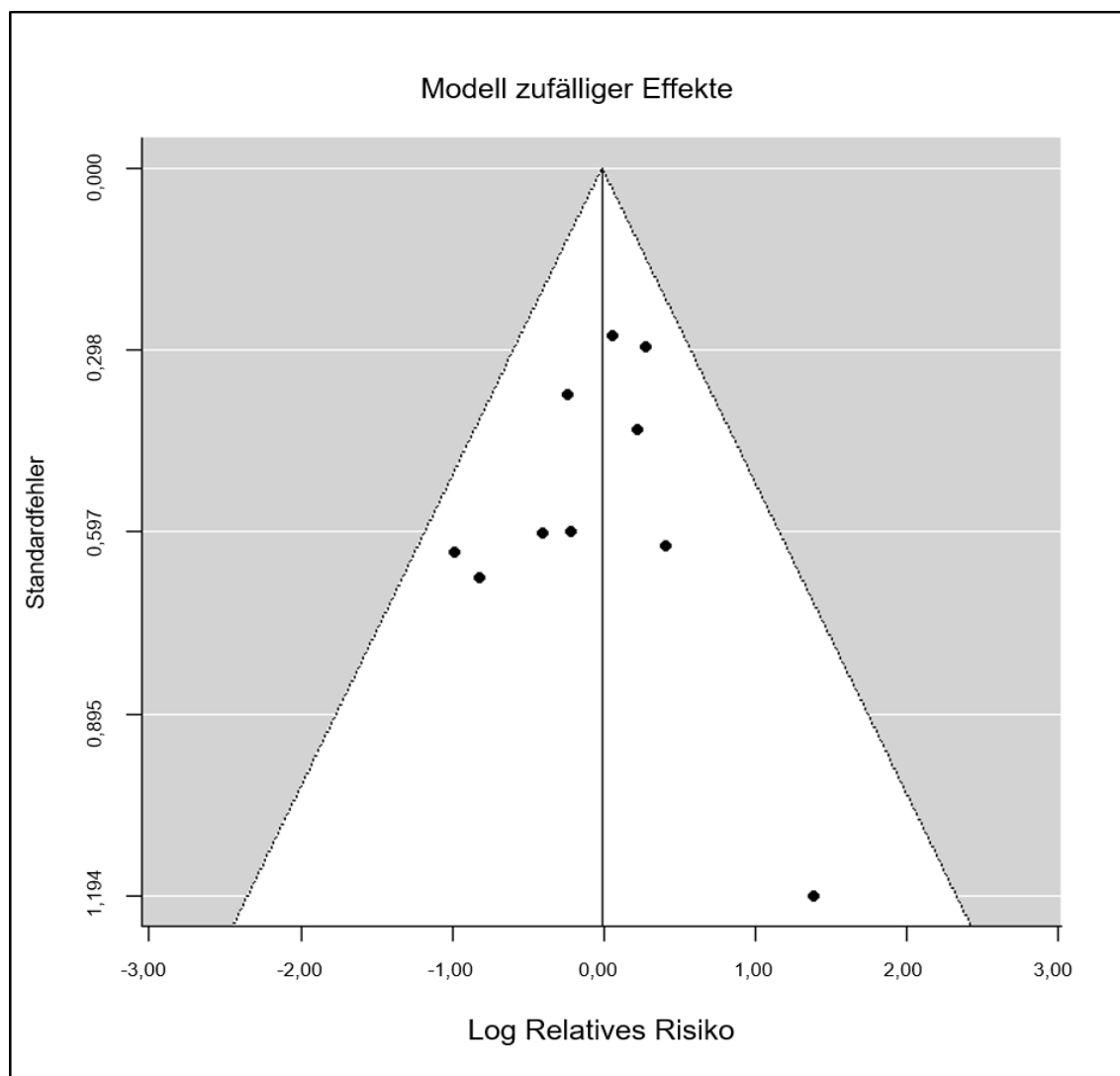


Abbildung 15: Funnel-Plot-Darstellung des relativen Risikos für frühes PONV beim Vergleich TIVA und IA+AE

4.6.2 Bewertung der Evidenzqualität

Zusammenfassend kann diese Metaanalyse in Bezug auf den primären Endpunkt „Gesamt-PONV“ nach den GRADE-Kriterien mit einer „moderaten Qualität“ bewertet werden (Anhang Tabelle 6 Seite 58). Zwar ist die Ausgangsqualität aufgrund der eingeschlossenen, randomisierten kontrollierten Studien als „hoch“ anzusehen, allerdings stuften wir aufgrund der signifikanten Heterogenität (I^2 54% und $p=0,01$) die Qualität auf „moderat“ herab.

5. Diskussion

5.1 Ergebniszusammenfassung

Aus den Ergebnissen lassen sich folgende zentrale Aussagen für das Risiko für PONV nach TIVA und inhalativer Anästhesie mit medikamentöser antiemetischer Einfachprophylaxe zusammenfassen:

- 1) Das RR für Gesamt-PONV ist bei beiden antiemetischen Strategien gleich. Die Nullhypothese H_0 trifft demnach zu.
- 2) Die Applikation einer medikamentösen antiemetischen Einfachprophylaxe im Rahmen einer inhalativen Anästhesie geht mit einem signifikant niedrigeren RR für die Entstehung von Spät-PONV im Vergleich zur TIVA einher.
- 3) Es zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich des Risikos für POV, frühes PONV, dem Bedarf an Notfallantiemetika sowie Nebenwirkungen
- 4) Leitlinien-konforme Dosierung und Applikationszeitpunkt der Antiemetika führen zu weniger PONV als die Anwendung einer TIVA.
- 5) Die Subgruppenanalyse nach Studiengröße und die Funnel-Plot-Analyse für den primären Endpunkt geben Hinweise für einen Publikationsbias zugunsten einer TIVA.

5.2 Primäre und sekundäre Endpunkte

Durch vergangene Studien wurde bereits gezeigt, dass durch Vermeidung inhalativer Anästhetika und durch den antiemetischen Effekt von Propofol, eine Reduktion von PONV mittels TIVA erreicht werden kann (58). Wir konnten in der vorliegenden Metaanalyse zeigen, dass der antiemetische Effekt einer medikamentösen antiemetischen Einfachprophylaxe zusätzlich zum inhalativen Anästhetikum einer TIVA zumindest ebenbürtig ist. Dieses Ergebnis spiegelt sich indirekt im fehlenden Unterschied in dem Bedarf von Notfallantiemetika wieder.

Auch wenn in der IMPACT-Studie ein direkter Vergleich zwischen TIVA und IA mit medikamentöser antiemetischer Einfachprophylaxe fehlt, konnte dort die gute

Wirksamkeit von TIVA und Antiemetika nachgewiesen werden (Risikoreduktion 19% versus 26%) (38). Die Ergebnisse dieser Metaanalyse, mit ungefähr der doppelten Anzahl an Patienten im Vergleich zur IMPACT-Studie, lassen den Schluss zu, dass die Anwendung eines Antiemetikums den antiemetischen Effekt einer TIVA kompensieren kann und als mindestens gleichwertig betrachtet werden muss.

Da die Anwendung einer Regionalanästhesie durch die Vermeidung Anästhesiebedingter Risikofaktoren, wie inhalativer Anästhetika, den Vorteil einer geringeren PONV-Inzidenz bietet (59), sollte nach Möglichkeit auf eine Allgemeinanästhesie verzichtet werden, damit sich die Frage „TIVA oder IA mit medikamentöser antiemetischer Einfachprophylaxe“ gar nicht erst stellt. Dennoch ist häufig eine Allgemeinanästhesie notwendig, da chirurgisch- oder patientenbedingte Faktoren gegen eine Durchführung des Eingriffes in Regionalanästhesie sprechen. Somit ist der in der klinischen Praxis durchgeführte Verzicht auf inhalative Anästhetika bei Patienten mit geringem bis mittlerem Risiko für PONV bei einer Allgemeinanästhesie nicht zwingend notwendig, wenn zusätzlich eine medikamentöse antiemetische Einfachprophylaxe appliziert wird.

Neben der Untersuchung des Gesamt-PONV differenzierten wir das Risiko für PONV in der frühen (0 – 6 h) und späten (6 – 24 h) postoperativen Phase.

Apfel et. al konnten bereits 2002 zeigen, dass inhalative Anästhetika zu einer erhöhten Inzidenz von Früh-PONV führen und dass selbst eine antiemetische Prophylaxe wenig effektiv zu sein scheint (60). Die vorliegende Metaanalyse konnte jedoch nachweisen, dass das RR für Früh-PONV durch eine prophylaktische Gabe eines Antiemetikums effektiv gesenkt werden kann.

Voigt et al. kamen zu dem Ergebnis, dass es in der frühen postoperativen Phase (0-2h) zu einer Reduktion der PONV-Inzidenz durch den Einsatz einer TIVA kommt, während die Inzidenz in der Spätphase sogar erhöht ist (61). Die Ergebnisse dieser Studie decken sich insofern mit den Ergebnissen dieser Metaanalyse, dass eine medikamentöse antiemetische Prophylaxe im Vergleich zur TIVA das Risiko für Spät-PONV signifikant reduzieren kann.

Dies lässt den Schluss zu, dass der antiemetische Effekt von Propofol nur von kurzer Dauer zu sein scheint, sodass in der späteren postoperativen Phase bei Anwendung einer TIVA vermehrt PONV auftreten. Die Applikation eines Antiemetikums scheint aufgrund der längeren Wirkdauer zur Reduktion von Spät-PONV beizutragen.

Besonders relevant ist dieser Aspekt bei der Durchführung ambulanter Operationen: Da diese Patienten die Klinikeinrichtung häufig nach wenigen Stunden verlassen, würde es bei der Anwendung einer TIVA ohne Antiemetikum erst nach Klinikentlassung zu Übelkeit und/oder Erbrechen kommen. Da der Zugang zu antiemetischen Medikamenten im häuslichen Umfeld limitiert ist, begünstigt dies ungeplante stationäre Aufnahmen von ambulanten Patienten, die einen nachgewiesenen Einfluss auf die Patientenzufriedenheit haben und zu vermehrten Kosten im Gesundheitssystem führen (62).

Die erhöhte Inzidenz von Spät-PONV nach einer TIVA lässt den Schluss zu, dass eine TIVA als alleinige antiemetische Intervention weniger effektiv als eine medikamentöse antiemetische Einfachprophylaxe ist. Sollte bei einem Patienten mit entsprechendem Risikoprofil eine Prophylaxe notwendig sein, so ist die Gabe einer medikamentösen antiemetischen Einfachprophylaxe gegenüber einer TIVA zu bevorzugen bzw. eine zusätzliche antiemetische Prophylaxe zur TIVA zu verabreichen. Insbesondere sollte dies bei der Durchführung einer Allgemeinanästhesie im Kontext der ambulanten Anästhesie berücksichtigt werden.

Generell herrscht ein allgemeiner Konsens über die gute Verträglichkeit von Antiemetika, allerdings steigt die Inzidenz von Nebenwirkungen mit zunehmender Dosierung. Da gefährliche kardiale Nebenwirkungen auch im Niedrigdosisbereich, wie zur PONV-Prophylaxe, theoretisch auftreten können, wird keine liberale sondern eine risikoadaptierte Prophylaxe empfohlen.

Kopfschmerzen, erhöhte Leberwerte und Obstipation sind in der Literatur beschriebene, regelmäßig vorkommende Nebenwirkungen bei der Anwendung von 5-HT₃-Antagonisten (15) (63) (64). Nach Angaben von Tricco et al. scheint Granisetron in Kombination mit Dexamethason das Risiko für Arrhythmien zu erhöhen (65). 5-HT₃-Antagonisten können zu einer QT-Verlängerung führen, insbesondere bei Patienten mit vorbestehenden QT-Veränderungen (66).

Henzi et al. haben 2000 in einer Metaanalyse die Wirksamkeit und das Auftreten von Nebenwirkungen unter Droperidol-Prophylaxe untersucht: Schwere Nebenwirkungen wie extrapyramidale Symptome sind selten, das Risiko für Schläfrigkeit und Sedierung ist dosis-abhängig und steigt erst ab einer Dosierung von über 1,25mg i.v. Für Kopfschmerzen konnte sogar ein protektiver Effekt nachgewiesen werden (27). Ein Jahr später löste ein Warnhinweis der *United States Food and Drug Administration*

(FDA) eine heftige Debatte um QT-Verlängerungen und Umkehrspitzentachykardien (Torsade de Pointes) bei der Anwendung von Droperidol, auch in Dosierungen unter 2,5mg, aus (67) (68). Eine Placebo-kontrollierte Studie konnte allerdings keine signifikante QT-Verlängerung unter Droperidol finden (69) und in der oben genannten Metaanalyse von Henzi et al. wurden ebenfalls keine Arrhythmien gefunden, sodass das Risiko bei den zur PONV-Prophylaxe verwendeten vergleichsweise niedrigen Dosierungen als gering einzustufen ist.

Häufig berichtete Nebenwirkungen von Dexamethason sind Kopfschmerzen und Schwindel (70). Die Befürchtung, dass eine Steroidgabe zu vermehrter Rate an Wundinfektionen führt, konnte bisher nicht bestätigt werden (71). Bei Patienten mit gestörter Glukosetoleranz kann es perioperativ zu einem erhöhtem Glukoseanstieg kommen (72).

Postoperatives Zittern wird weniger mit Antiemetika, als vielmehr mit inhalativen Anästhetika in Verbindung gebracht (73), auch wenn Wilhelm et al. 2000 in einer Multicenterstudie in Bezug auf Schüttelfrost keinen Unterschied zwischen Propofol- und Isofluran-Narkosen finden konnten (74). Vielmehr soll das Auftreten von Schüttelfrost abhängig von Opioiden sein, da Remifentanyl mit einem höheren Risiko für Schüttelfrost einherzugehen scheint (75). Der oralen Gabe von 8mg Odansetron konnte nicht nur ein antiemetischer, sondern auch ein positiver Effekt gegen postoperatives Zittern nachgewiesen werden (76).

In Einklang mit oben Gesagtem fanden wir keinen Unterschied im Nebenwirkungsprofil der beiden Interventionen. Insbesondere gefährliche kardiale Nebenwirkungen wie Rhythmusstörungen oder QT-Verlängerungen sind in den Studien dieser Metaanalyse nicht berichtet worden. Allerdings ist die Aussagekraft über die Verträglichkeit einer medikamentösen antiemetischen Einfachprophylaxe limitiert, da nur wenige Studien Nebenwirkungen systematisch untersucht haben. Nach Bewertung der vorhandenen Literatur in Kombination mit den Ergebnissen dieser Metaanalyse lässt sich zusammenfassen, dass Antiemetika in niedriger Dosierung im Allgemeinen gut verträglich und lebensbedrohliche Nebenwirkungen extrem selten sind. Daher kann, aus Angst vor Nebenwirkungen, ein Vorenthalten einer pharmakologischen Prophylaxe bei entsprechendem Risikoprofil des Patienten/ der Patientin nicht gerechtfertigt werden, zumal die „häufigeren“ Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen

oder Schwindel die Patientenzufriedenheit mutmaßlich weniger beeinträchtigen würden als PONV.

Eine Stratifizierung nach Substanzgruppen der verwendeten Antiemetika (5-HT₃-Antagonisten, Droperidol und Dexamethason) zeigte für alle drei Gruppen ein vergleichbares Ergebnis, es muss jedoch angemerkt werden, dass 5-HT₃-Antagonisten in der überwiegenden Anzahl der Patientengruppen verwendet wurden. Bei der Verwendung von Droperidol muss weiterhin berücksichtigt werden, dass in allen drei Studien auch männliche Patienten eingeschlossen wurden. Apfel et al. (38) stellten eine Geschlechtsabhängigkeit bei der Verwendung von Droperidol fest: Droperidol scheint bei Männern in der Prophylaxe von postoperativer Übelkeit und Erbrechen weniger effektiv zu sein als bei weiblichen Patienten. Ob Droperidol hinsichtlich einer PONV-Prophylaxe bei Frauen effektiver sein kann als eine TIVA, bleibt somit zu klären.

Dexamethason wurde lediglich in einer Studie als Antiemetikum verwendet und ist nur eingeschränkt zu bewerten, obwohl dort eine große Patientenzahl eingeschlossen wurde.

Aufgrund pharmakokinetischer Eigenschaften (Dauer bis Wirkeintritt, eingeschränkte Halbwertszeit) beeinflusst möglicherweise der Zeitpunkt der Applikation der pharmakologischen antiemetischen Prophylaxe die Effektivität. Aus diesem Grund finden sich in den aktuellen Konsensusleitlinien (21) für die meisten Antiemetika Empfehlungen zum optimalen Zeitpunkt der Gabe, die allerdings primär auf der theoretischen Pharmakokinetik als auf klinischen Untersuchungen zur Effektivität unterschiedlicher Zeitpunkte basieren. Interessant scheint daher das Ergebnis der Subgruppenanalyse zur Leitlinien-konformen Prophylaxe: Es zeigt sich für den primären Endpunkt Gesamt-PONV ein signifikant höheres Risiko bei Verwendung einer TIVA bei niedriger Heterogenität. Allerdings muss erwähnt werden, dass hier die Dauer der Anästhesie bzw. Operation nicht berücksichtigt wurde. Bei kurzen Narkosen sollte es bei entsprechender Halbwertszeit der Antiemetika keine Rolle spielen, zu welchem Zeitpunkt die Antiemetika appliziert werden. Bei längerer Anästhesiedauer sollte aber in jedem Fall auf den korrekten Zeitpunkt und natürlich auch auf die korrekte Dosierung geachtet werden.

Da N₂O ein Risikofaktor für PONV darstellt, muss der mögliche Einfluss der Applikation von N₂O auf die Vergleichbarkeit der Gruppen diskutiert werden (77). Bis heute konnte N₂O als Risikofaktor in weiteren Studien bestätigt werden (78). Auch wenn N₂O aufgrund von Nebenwirkungen in der klinischen Praxis in den letzten Jahren an Bedeutung verloren hat (79), wird es in einigen Bereichen (z.B. Zahnheilkunde, Gynäkologie oder Pädiatrie) immer noch angewendet. Neuere Erkenntnisse zeigen sogar, dass eine kurze Applikation (<1 h) nicht mit einem erhöhten PONV-Risiko einhergeht (80).

Da gezeigt werden konnte, dass N₂O als eigenständiger Risikofaktor das Risiko für PONV unabhängig von der Anästhesieform erhöht, können wir ausschließen, dass die Verwendung von N₂O bei gleicher Exposition in beiden Gruppen einen Einfluss auf das Ergebnis nahm (38). Desweiteren führten wir eine Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss derjenigen Studien durch, bei denen nur eine Gruppe eine Exposition mit N₂O erhielt. Da die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalyse sich konform zu denen unserer primären Auswertung zeigten, sind wir sicher, dass unsere Ergebnisse nicht durch den Einschluss von Studien mit Verwendung von N₂O beeinflusst wurden.

5.3. Inhalative Anästhetika versus TIVA

Bei der Auswahl des Anästhesieverfahrens spielen jedoch nicht nur PONV eine wichtige Rolle, vielmehr gilt es, weitere pharmakodynamische und pharmakokinetische Vor- und Nachteile gegeneinander abzuwägen.

Gupta et al. konnten in ihrer Übersichtsarbeit zeigen, dass moderne inhalative Anästhetika, insbesondere Desfluran, ein schnelleres Erwachen und Erholung bei Anwendung einer Allgemeinanästhesie ermöglichen als Propofol (81). Dieser Vorteil konnte insbesondere auch bei adipösen Patienten nachgewiesen werden (36). Ebenfalls finden sich bei einem adipösen Patientenkollektiv nach der Verwendung einer inhalativen Anästhesie eine verbesserte Lungenfunktion und weniger postoperative pulmonale Komplikation (82).

Ein weiterer Vorteil inhalativer Anästhetika ist ihre organ-protective Eigenschaft: Die Präkonditionierung am Herzmuskel ist nach vielen tierexperimentellen Studien mittlerweile auch in klinischen Studien nachweisbar: Bei herzchirurgischen Patienten konnten unter der Verwendung inhalativer Anästhetika geringere postoperative Troponin-Spiegel und eine bessere perioperative hämodynamische Stabilität nachgewiesen werden (83).

Darüber hinaus zeigen sich auch protektive Effekte auf andere Organe. Sun et al. wiesen einen lungenprotektiven Effekt durch inhalative Anästhetika nach: Bei Patienten mit Ein-Lungen-Ventilation konnten im Rahmen von Thorax-chirurgischen Eingriffen beim Einsatz inhalativer Anästhetika geringere Spiegel an inflammatorischen Zytokinen gemessen werden (84). Allerdings konnte in einer Multicenterstudie kein Unterschied in Hinblick auf die Morbidität und Mortalität beim Vergleich von intravenöser und inhalativer Anästhesie bei Lungen-chirurgischen Eingriffen gefunden werden (85).

Weiterhin bieten inhalative Anästhetika Vorteile hinsichtlich ihrer Steuerbarkeit: Während sie sich über die end-tidal gemessene minimale alveoläre Konzentration (MAC) gut überwachen lassen, fehlt bei der TIVA ein solches Monitoring. Zwar gibt es die Möglichkeit mit *target-controlled-infusion* (TCI) –Pumpen gewünschte Zielkonzentration und die damit verbundene Laufrate zu ermitteln, aber es handelt sich um eine computerunterstützte Berechnung, welche von der tatsächlich gemessenen Propofol-Konzentration im Plasma erheblich abweichen kann und daher eine deutlich schlechtere Überwachung der Anästhesietiefe ermöglicht als die end-tidale Konzentration (86).

Zur genaueren Steuerung der Narkosetiefe und zur Minimierung des *Awareness*-Risikos kommt während einer TIVA häufig das „Bispektral-Index (BIS)“-Monitoring zum Einsatz. Nelskylä et al. fanden 2001 heraus, dass sich auch Patienten nach inhalativer Anästhesie unter Verwendung eines BIS-Monitorings schneller von der Narkose erholen. Nebenbefundlich litten Patienten mit BIS-Monitoring vermutlich auch weniger an PONV (87). Eine potentielle Ursache könnten höhere Sevofluran-Konzentrationen in der Kontrollgruppe und damit verbundenen niedrigeren BIS-Werten sein. Leslie et al. konnten 2008 in einer internationalen, prospektiv randomisierten Studie unter BIS-Monitoring ebenfalls niedrigere Wahrscheinlichkeiten für PONV finden (88). Dies könnte wiederum einen Zusammenhang zwischen der Dosierung inhalativer Anästhetika und der Inzidenz von PONV vermuten lassen. Unter BIS-Monitoring lassen sich MAC-Werte und damit der Anästhetikaverbrauch reduzieren (89). Anand et al. haben verschiedene Narkosetiefen bei Isofluran-Narkosen unter BIS-Monitoring verglichen. In der Gruppe mit niedrigeren BIS-Werten kam es seltener zu postoperativer Übelkeit und Erbrechen. Dieses kontroverse Ergebnis ist allerdings durch einen erhöhten Morphinbedarf und der intraoperativen Anwendung von Propofol zur Narkosevertiefung erklärbar (90).

Ein Zusammenhang zwischen Dosierung der inhalativen Anästhetika und der PONV-Inzidenz ist anhand aktueller Literatur nicht zu belegen. Zusammenfassend bietet das BIS-Monitoring eine gute Möglichkeit zur Steuerung der Narkosetiefe und kann dadurch wahrscheinlich zur Reduzierung der PONV-Inzidenz beitragen. Allerdings ist die Verfügbarkeit nicht in allen Kliniken bzw. Anästhesieeinrichtungen gegeben und der Einsatz mit vermehrten Kosten verbunden.

Neben klinischen könnten auch ökonomische Aspekte von Bedeutung sein. Zwar gibt es Studien die einen Kostenvorteil bei einer Therapie im Vergleich zu einer Prophylaxe sehen, allerdings wurden bei den Studien häufig nur Kosten für Medikamente, nicht aber für Material und Personal berücksichtigt (91). Dagegen konnte eine Studie von Frighetto et al. 1999 zeigen, dass eine prophylaktische Gabe von Dolasetron oder Droperidol im Vergleich zu einer Gabe im Aufwachraum nach Auftreten von PONV kosteneffektiver ist (92). Auch bei einer Analyse der Kosteneffektivität von einer TIVA im Vergleich zu einer inhalativen Anästhesie mit prophylaktischer Gabe von Tropisetron konnte bei keinem Anästhesieverfahren ein Vorteil in Bezug auf Kostenersparnis nachgewiesen werden (45). Aus Sicht der Kosteneffektivität gibt es keinen Grund ein Narkoseverfahren zu bevorzugen.

Insgesamt scheinen inhalative Anästhetika unabhängig von der PONV-Inzidenz einige Vorteile gegenüber der TIVA zu haben. Unsere Daten zeigen, dass der prophylaktische antiemetische Effekt durch den Ersatz des inhalativen Anästhetikums mit Propofol suffizient durch eine medikamentöse antiemetische Einfachprophylaxe kompensiert werden kann. Somit sollte die Wahl des Anästhesieverfahrens unabhängig von dem Risiko für PONV getroffen werden.

5.4 Limitationen

Eine medikamentöse antiemetische Einfachprophylaxe sollte lediglich bei Patienten mit einem niedrigen bis mittleren Risiko für PONV angewendet werden. In unserer Metaanalyse war die gepoolte Gesamtinzidenz für PONV von 36,71% trotz einer medikamentösen antiemetischen Einfachprophylaxe immer noch sehr hoch, da es sich vermutlich überwiegend um Hochrisikopatienten für PONV handelte. Bei

Hochrisikopatienten ist aufgrund der Komplexität der Pathophysiologie frühzeitig ein multimodales Konzept bzw. eine Kombinationstherapie zu erwägen.

Die im Vorfeld definierten Ein- und Ausschlusskriterien gaben vor, dass nur Studien mit erwachsenen Patienten eingeschlossen werden sollten. Da bei Kindern andere Risikofaktoren und Scoring-Systeme eine Rolle spielen, sind die Ergebnisse und Schlussfolgerungen dieser Metaanalyse nicht direkt auf Kinder übertragbar. Weiterhin unterscheidet sich das Nebenwirkungsprofil mancher Antiemetika möglicherweise zwischen Kindern und Erwachsenen.

Desweiteren wurden Antiemetikakombinationen bzw. die zusätzliche Gabe eines Antiemetikums zur TIVA als Ausschlusskriterium definiert. Deshalb wurden in dieser Meta-Analyse lediglich zwei verschiedene Interventionen miteinander verglichen. Ob eine Eskalation der antiemetischen Prophylaxe, also die Kombination von TIVA mit einem bzw. zwei Antiemetika im Vergleich zu einer inhalativen Anästhesie mit zwei bzw. drei Antiemetika, Vorteile hat bzw. der positive Effekt auf die Inzidenz von Spät-PONV weiter bestehen bleibt, kann anhand dieser Metaanalyse nicht beurteilt werden. Aber laut der IMPACT-Studie kommt es bei der Addierung verschiedener antiemetischer Interventionen zu einer unabhängigen Risikoreduktion (38). Deshalb kann angenommen werden, dass die Ergebnisse einer Untersuchung mit einer Eskalation der antiemetischen Interventionen sich nicht unterscheiden würden. Die TIVA hat dennoch einen wichtigen Stellenwert in der Kombinationstherapie, insbesondere dann, wenn antiemetische Ressourcen bei Unwirksamkeit der primären Prophylaxe knapp sind.

Zur Berechnung des RR wurde ein Modell zufälliger Effekte verwendet. Dieses unterscheidet sich im Gegensatz zu einem Modell fixierter Effekte hinsichtlich der unterschiedlichen Gewichtung der eingeschlossenen Studien zur Berechnung des gepoolten Effektschätzers. Das Modell fixierter Effekte gewichtet die Studien lediglich anhand der Studiengröße, da sie davon ausgeht, dass alle Studien unter gleichen Bedingungen entstanden sind. Aufgrund der hohen Heterogenität, u.a. bedingt durch unabhängige Untersucher in verschiedenen Zentren, verschiedene inhalative Anästhetika und Antiemetika, entschieden wir uns zunächst für ein Modell zufälliger Effekte. Häufig bedingt dies jedoch eine überproportionale Gewichtung kleinerer

Studien. Eine Subgruppenanalyse dieser Metaanalyse konnte zeigen, dass kleinere Studien in Bezug auf das RR für PONV eine TIVA bevorzugen, was durch den Nachweis eines Publikationsbias zugunsten einer TIVA im Funnel-Plot für den primären Endpunkt Gesamt-PONV bestätigt wurde. Wir können somit nicht sicher ausschließen, dass bei Anwendung eines Modells fixierter Effekte das Ergebnis das gleiche gewesen wäre. Aufgrund der aus oben genannten Gründen *a priori* Entscheidung für ein Modell zufälliger Effekte verzichteten wir jedoch auf eine weitere Analyse.

Sowohl die Funnel-Plot-Asymmetrie und deren statistische Überprüfung mittels Arcsine-Test als auch die Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Studiengröße lassen einen Publikationsbias vermuten: Kleine Studien zeigen einen besseren Effekt der TIVA. Dagegen wird in Studien mit größerer Studienpopulation dieser Effekt immer geringer. Als weitere Ursachen für die Asymmetrie kommen auch andere Faktoren, wie Heterogenität, schlechte methodische Qualität kleiner Studien oder Zufall in Frage (93).

Um weitere systematische Fehler auszuschließen, wurden die einzelnen Studien einer Bias-Analyse unterzogen. Der Ausschluss der Hochrisiko-Bias-Studien ergab keinen Unterschied im Gesamteffekt (Gesamt-PONV).

5.5 Schlussfolgerung

Die Durchführung einer Allgemeinanästhesie unter der Verwendung von inhalativen Anästhetika mit einer medikamentösen antiemetischen Einfachprophylaxe ist in Hinblick auf die Reduktion der Gesamtinzidenz von PONV genauso effektiv wie der Ersatz des inhalativen Anästhetikums mittels Propofol-basierter TIVA.

Da der Einsatz von inhalativen Anästhetika mit medikamentöser antiemetischer Einfachprophylaxe bezüglich dem Risiko für Spät-PONV der TIVA sogar überlegen zu sein scheint, sollte dieses Vorgehen unter anderem bei ambulanten Operationen den Vorzug gegeben werden. Zumindest ist die Gabe einer medikamentösen antiemetischen Prophylaxe zu erwägen, wenn dennoch eine TIVA durchgeführt werden soll. Auch wenn neben der Effektivität von Antiemetika im Vergleich zur TIVA weitere Vorteile den Einsatz inhalativer Anästhetika favorisieren, bleibt die TIVA gerade bei Hochrisiko-Patienten weiterhin ein wichtiger Baustein im multimodalen Konzept zur PONV-Prophylaxe.

Welches Antiemetikum gegeben wird, hängt schlussendlich von den verfügbaren Ressourcen und der Erfahrung im Umgang mit dem jeweiligen Antiemetikum ab. In unserer Subanalyse konnten wir keinen Hinweis auf einen differentiellen Effekt zwischen 5-HT₃-Antagonisten, Dexamethason sowie Droperidol nachweisen. Es ist darauf zu achten, dass der Zeitpunkt der Applikation den geltenden aktuellen Empfehlungen entspricht, um eine maximale Effektivität zu gewährleisten. Da eine Unterdosierung zum Wirkverlust und eine Überdosierung zu einer vermehrten Rate an Nebenwirkungen führen könnten, ist auch die korrekte Dosierung essentiell.

Grundsätzlich sind Nebenwirkungen durch den Einsatz von Antiemetika im niedrigen Dosisbereich selten und in der Regel erscheinen diese nicht schwerwiegend, sodass Antiemetika zur Prophylaxe, auch in Kombinationen, großzügig eingesetzt werden sollten, um den Leidensdruck, der durch PONV entsteht, so gering wie möglich zu halten und den postoperativen Verlauf zu verbessern.

6. Literaturverzeichnis

1. Koivuranta M, Läärä E, Snåre L, Alahuhta S. A survey of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia*. 1997 Mai;52(5):443–9.
2. Baric A. Oesophageal rupture in a patient with postoperative nausea and vomiting. *Anaesth Intensive Care*. 2000 Jun;28(3):325–7.
3. Pierre S, Whelan R. Nausea and vomiting after surgery. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain*. 2012 Aug 11;mks046.
4. Smith HS, Smith EJ, Smith BR. Postoperative nausea and vomiting. *Ann Palliat Med*. 2012 Sep 14;1(2):94–102.
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.
6. Gan T, Sloan F, Dear G de L, El-Moalem HE, Lubarsky DA. How much are patients willing to pay to avoid postoperative nausea and vomiting? *Anesth Analg*. 2001 Feb;92(2):393–400.
7. Kapur PA. The big “little problem.” *Anesth Analg*. 1991 Sep;73(3):243–5.
8. Naylor RJ, Inall FC. The physiology and pharmacology of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia*. 1994 Jan 1;49:2–5.
9. Palazzo MG, Strunin L. Anaesthesia and emesis. I: Etiology. *Can Anaesth Soc J*. 1984 Mar;31(2):178–87.
10. Becker DE. Nausea, Vomiting, and Hiccups: A Review of Mechanisms and Treatment. *Anesth Prog*. 2010;57(4):150–7.
11. Andrews PL. Physiology of nausea and vomiting. *Br J Anaesth*. 1992;69(7 Suppl 1):2S – 19S.
12. Golembiewski J, Tokumaru S. Pharmacological prophylaxis and management of adult postoperative/postdischarge nausea and vomiting. *J Perianesthesia Nurs Off J Am Soc PeriAnesthesia Nurses Am Soc PeriAnesthesia Nurses*. 2006 Dec;21(6):385–97.
13. Eberhart LHJ, Morin AM, Georgieff M. Dexamethason zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase Eine Metaanalyse kontrollierter randomisierter Studien: Eine Metaanalyse kontrollierter randomisierter Studien. *Anaesthesist*. 2000 Aug 23;49(8):713–20.
14. Domino KB, Anderson EA, Polissar NL, Posner KL. Comparative Efficacy and Safety of Ondansetron, Droperidol, and Metoclopramide for Preventing Postoperative Nausea and Vomiting: A Meta-Analysis. *Anesth Analg*. 1999 Jun;88(6):1370–9.

15. Tramer MR, Reynolds DJM, Moore RA, McQuay HJ. 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 Dec;87(6):1277–89.
16. Eberhart LHJ, Morin AM, Bothner U, Georgieff M. Droperidol and 5-HT₃-receptor antagonists, alone or in combination, for prophylaxis of postoperative nausea and vomiting. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2000 Nov 1;44(10):1252–7.
17. Kranke P, Morin AM, Roewer N, Eberhart LHJ. Dimenhydrinate for prophylaxis of postoperative nausea and vomiting: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2002 März;46(3):238–44.
18. Wang JJ, Ho ST, Tzeng JI, Tang CS. The effect of timing of dexamethasone administration on its efficacy as a prophylactic antiemetic for postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg*. 2000 Jul;91(1):136–9.
19. Kovac AL, Eberhart L, Kotarski J, Clerici G, Apfel C, Palonosetron 04-07 Study Group. A randomized, double-blind study to evaluate the efficacy and safety of three different doses of palonosetron versus placebo in preventing postoperative nausea and vomiting over a 72-hour period. *Anesth Analg*. 2008 Aug;107(2):439–44.
20. Muchatuta NA, Paech MJ. Management of postoperative nausea and vomiting: focus on palonosetron. *Ther Clin Risk Manag*. 2009;5:21–34.
21. 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.
22. Mikawa K, Takao Y, Nishina K, Shiga M, Maekawa N, Obara H. Optimal dose of granisetron for prophylaxis against postoperative emesis after gynecological surgery. *Anesth Analg*. 1997 Sep;85(3):652–6.
23. Kranke P, Eberhart LH, Apfel CC, Broscheit J, Geldner G, Roewer N. Tropisetron zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase. *Anaesthesist*. 2002 Oct 1;51(10):805–14.
24. Tramer MR. A rational approach to the control of postoperative nausea and vomiting: evidence from systematic reviews. Part I. Efficacy and harm of antiemetic interventions, and methodological issues. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2001;45(1):4–13.
25. Ryu J, So Y-M, Hwang J, Do S-H. Ramosetron versus ondansetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc*. 2009 Aug 26;24(4):812–7.
26. Korttila KT, Jokinen JD. Timing of administration of dolasetron affects dose necessary to prevent postoperative nausea and vomiting. *J Clin Anesth*. 2004 Aug;16(5):364–70.

27. Henzi I, Sonderegger J, Tramèr MR. Efficacy, dose-response, and adverse effects of droperidol for prevention of postoperative nausea and vomiting. *Can J Anaesth J Can Anesth*. 2000 Jun;47(6):537–51.
28. Schaub I, Lysakowski C, Elia N, Tramèr MR. 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 Jun;29(6):286–94.
29. Henzi I, Walder B, Tramèr MR. Metoclopramide in the prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review of randomized, placebo-controlled studies. *Br J Anaesth*. 1999 Nov;83(5):761–71.
30. De Oliveira GS, Castro-Alves LJ, Chang R, Yaghmour E, McCarthy RJ. Systemic metoclopramide to prevent postoperative nausea and vomiting: a meta-analysis without Fujii's studies. *Br J Anaesth*. 2012 Nov;109(5):688–97.
31. Gan TJ, Apfel CC, Kovac A, Philip BK, Singla N, Minkowitz H, et al. A Randomized, Double-Blind Comparison of the NK1 Antagonist, Aprepitant, Versus Ondansetron for the Prevention of Postoperative Nausea and Vomiting: *Anesth Analg*. 2007 May;104(5):1082–9.
32. Diemunsch P, Joshi GP, Brichant J-F. Neurokinin 1 receptor antagonists in the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth*. 2009 May 19;aep125.
33. Frey UH, Scharmann P, Lohlein C, Peters J. P6 acustimulation effectively decreases postoperative nausea and vomiting in high-risk patients. *Br J Anaesth*. 2009 May 1;102(5):620–5.
34. Borgeat A, Stirnemann HR. Antiemetische Wirkung von Propofol. *Anaesthesist*. 1998 Nov;47(11):918–24.
35. Pilge S, Schneider G. [Awareness - clinical relevance]. *Anesthesiologie Intensivmed Notfallmedizin Schmerzther AINS*. 2013 Jan;48(1):48–55; quiz 56.
36. Juvin P, Vadam C, Malek L, Dupont H, Marmuse J-P, Desmonts J-M. Postoperative Recovery After Desflurane, Propofol, or Isoflurane Anesthesia Among Morbidly Obese Patients: A Prospective, Randomized Study: *Anesth Analg*. 2000 Sep;91(3):714–9.
37. Deile M, Damm M, Heller AR. [Inhaled anesthetics]. *Anaesthesist*. 2013 Jun;62(6):493–504.
38. 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. *N Engl J Med*. 2004 Jun 10;350(24):2441–51.
39. Carlisle JB, Stevenson CA. Drugs for preventing postoperative nausea and vomiting. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(3):CD004125.

40. 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 Feb;34(1):224–5; author reply 225.
41. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011 Oct 18;343:d5928.
42. Langer G, Meerpohl JJ, Perleth M, Gartlehner G, Kaminski-Hartenthaler A, Schünemann H. GRADE-Leitlinien: 1. Einführung – GRADE-Evidenzprofile und Summary-of-Findings-Tabellen. *Z Für Evidenz Fortbild Qual Im Gesundheitswesen*. 2012;106(5):357–68.
43. Tramèr MR. The Boldt debacle. *Eur J Anaesthesiol*. 2011 Jun;28(6):393–5.
44. Kranke P, Apfel CC, Roewer N, Fujii Y. Reported data on granisetron and postoperative nausea and vomiting by Fujii et al. Are incredibly nice! *Anesth Analg*. 2000 Apr;90(4):1004–7.
45. Eberhart LHJ, Bernert S, Wulf H, Geldner G. Pharmakoökonomische Modelle zur Kostenberechnung dargestellt am Beispiel einer Studie zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase. *Anaesthesist*. 2002 Jun;51(6):475–81.
46. Gan TJ, Ginsberg B, Grant AP, Glass PS. Double-blind, randomized comparison of ondansetron and intraoperative propofol to prevent postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology*. 1996 Nov;85(5):1036–42.
47. Jokela RM, Kangas-Saarela TA, Valanne JV, Koivuranta MK, Ranta PO, Alahuhta SM. Postoperative nausea and vomiting after sevoflurane with or without ondansetron compared with propofol in female patients undergoing breast surgery. *Anesth Analg*. 2000 Nov;91(5):1062–5.
48. Khan P. COMPARATIVE STUDY BETWEEN GRANISETRON, ONDANSETRON AND PROPOFOL FOR THE PREVENTION OF EMESIS AFTER GYNAECOLOGICAL LAPROSCOPY. *J Postgrad Med Inst Peshawar-Pak [Internet]*. 2011 [cited 2015 Oct 16];19(2). Available from: <http://www.jpmpi.org.pk/index.php/jpmi/article/download/29/1195>
49. Mei W, Li M, Yu Y, Cheung CW, Cao F, Nie B, et al. Tropisetron alleviate early post-operative pain after gynecological laparoscopy in sevoflurane based general anaesthesia: a randomized, parallel-group, factorial study. *Eur J Pain Lond Engl*. 2014 Feb;18(2):238–48.
50. Özünlü et al. Anaesthetic technique and postoperative nausea, vomiting and cognitive functions in outpatients undergoing gynecologic laparoscopic surgery. [Turkish] | *Biblioteca Virtual em Saúde [Internet]*. [cited 2015 Oct 16]. Available from: <http://pesquisa.bvsalud.org/evidences/resource/pt/CN-00569441>
51. Paech MJ, Lee BHS, Evans SF. The effect of anaesthetic technique on postoperative nausea and vomiting after day-case gynaecological laparoscopy. *Anaesth Intensive Care*. 2002 Apr;30(2):153–9.

52. Park SK, Cho EJ. A randomized controlled trial of two different interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting: total intravenous anaesthesia using propofol and remifentanyl versus prophylactic palonosetron with inhalational anaesthesia using sevoflurane-nitrous oxide. *J Int Med Res.* 2011;39(5):1808–15.
53. Purhonen S, Kauko M, Koski EM, Nuutinen L. Comparison of tropisetron, droperidol, and saline in the prevention of postoperative nausea and vomiting after gynecologic surgery. *Anesth Analg.* 1997 Mar;84(3):662–7.
54. White H, Black RJ, Jones M, Mar Fan GC. Randomized comparison of two anti-emetic strategies in high-risk patients undergoing day-case gynaecological surgery. *Br J Anaesth.* 2007 Apr;98(4):470–6.
55. Park SH, Lee HG, Jeong CY, Jeong SW, Lee SH, Kim HJ. Postoperative nausea and vomiting after total thyroidectomy: sevoflurane combined with prophylactic ramosetron vs. propofol-based total intravenous anesthesia. *Korean J Anesthesiol.* 2014 Mar;66(3):216–21.
56. Heinke W, Frank T, Meier P, Wiegel M, Korth D. [Postoperative vomiting after pars plana vitrectomy]. *Anaesthesiol Reanim.* 1996;21(2):47–50.
57. Jellish WS, Leonetti JP, Murdoch JR, Fowles S. Propofol-based anesthesia as compared with standard anesthetic techniques for middle ear surgery. *J Clin Anesth.* 1995 Jun;7(4):292–6.
58. Sneyd JR, Carr A, Byrom WD, Bilski AJ. A meta-analysis of nausea and vomiting following maintenance of anaesthesia with propofol or inhalational agents. *Eur J Anaesthesiol.* 1998 Jul;15(4):433–45.
59. Sinclair DR, Chung F, Mezei G. Can Postoperative Nausea and Vomiting Be Predicted? *J Am Soc Anesthesiol.* 1999 Jul 1;91(1):109–18.
60. 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.
61. Voigt M, Fröhlich CW, Waschke KF, Lenz C, Göbel U, Kerger H. Prophylaxis of postoperative nausea and vomiting in elective breast surgery. *J Clin Anesth.* 2011 Sep 1;23(6):461–8.
62. Gold BS, Kitz DS, Lecky JH, Neuhaus JM. Unanticipated admission to the hospital following ambulatory surgery. *JAMA.* 1989 Dec 1;262(21):3008–10.
63. Abali H, Çelik I. Tropisetron, Ondansetron, and Granisetron for Control of Chemotherapy-Induced Emesis in Turkish Cancer Patients: A Comparison of Efficacy, Side-Effect Profile, and Cost. *Cancer Invest.* 2007 Jan 1;25(3):135–9.
64. Saito M, Aogi K, Sekine I, Yoshizawa H, Yanagita Y, Sakai H, et al. Palonosetron plus dexamethasone versus granisetron plus dexamethasone for prevention of nausea and vomiting during chemotherapy: a double-blind, double-

- dummy, randomised, comparative phase III trial. *Lancet Oncol.* 2009 Feb;10(2):115–24.
65. Tricco AC, Soobiah C, Blondal E, Veroniki AA, Khan PA, Vafaei A, et al. Comparative safety of serotonin (5-HT₃) receptor antagonists in patients undergoing surgery: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Med.* 2015;13:142.
 66. 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. *J Am Soc Anesthesiol.* 2005 Jun 1;102(6):1094–100.
 67. Habib AS, Gan TJ. PRO: The Food and Drug Administration Black Box Warning on Droperidol Is Not Justified: *Anesth Analg.* 2008 May;106(5):1414–7.
 68. Ludwin DB, Shafer SL. CON: The Black Box Warning on Droperidol Should Not Be Removed (But Should Be Clarified!): *Anesth Analg.* 2008 May;106(5):1418–20.
 69. White, Paul F., Song D, Abrao, Klein, Navarette. Effect of Low-dose Droperidol on the QT Interval during and after General Anesthesia: A Placebo-controlled Study. *Anesthesiology.* 2005 Jun;Vol. 102:1101–5.
 70. Karanickolas PJ, Smith SE, Kanbur B, Davies E, Guyatt GH. The impact of prophylactic dexamethasone on nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg.* 2008 Nov;248(5):751–62.
 71. Waldron NH, Jones CA, Gan TJ, Allen TK, Habib AS. Impact of perioperative dexamethasone on postoperative analgesia and side-effects: systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2013 Feb 1;110(2):191–200.
 72. Nazar CE, Lacassie HJ, López RA, Muñoz HR. Dexamethasone for postoperative nausea and vomiting prophylaxis: effect on glycaemia in obese patients with impaired glucose tolerance: *Eur J Anaesthesiol.* 2009 Apr;26(4):318–21.
 73. Crossley A. Six months of shivering in a district general hospital. *Anaesthesia.* 1992 Oktober;Volume 47(Issue 10):845–8.
 74. Wilhelm W, Grundmann U, Van Aken H, Haus EM, Larsen R. A multicenter comparison of isoflurane and propofol as adjuncts to remifentanyl-based anesthesia. *J Clin Anesth.* 2000 Mar;12(2):129–35.
 75. Hoshijima H, Takeuchi R, Kuratani N, Nishizawa S, Denawa Y, Shiga T, et al. Incidence of postoperative shivering comparing remifentanyl with other opioids: a meta-analysis. *J Clin Anesth.* 2015 Sep 29;
 76. Powell R, Buggy D. Ondansetron Given Before Induction of Anesthesia Reduces Shivering after general anesthesia. *Anesth Analg.* 200AD Jun;Volume 90(Issue 6):1423–7.

77. Tramèr M, Moore A, McQuay H. Omitting nitrous oxide in general anaesthesia: meta-analysis of intraoperative awareness and postoperative emesis in randomized controlled trials. *Br J Anaesth*. 1996 Feb;76(2):186–93.
78. 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 1;109(5):742–53.
79. Myles PS, Leslie K, Chan MTV, Forbes A, Paech MJ, Peyton P, et al. Avoidance of nitrous oxide for patients undergoing major surgery: a randomized controlled trial. *Anesthesiology*. 2007 Aug;107(2):221–31.
80. Peyton PJ, Wu CY. Nitrous oxide-related postoperative nausea and vomiting depends on duration of exposure. *Anesthesiology*. 2014 May;120(5):1137–45.
81. 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;632–41.
82. Zoremba M, Dette F, Hunecke T, Eberhart L, Braunecker S, Wulf H. A comparison of desflurane versus propofol: the effects on early postoperative lung function in overweight patients. *Anesth Analg*. 2011 Jul;113(1):63–9.
83. Buchinger H, Grundmann U, Ziegeler D med S. Myokardiale Präkonditionierung durch volatile Anästhetika. *Anaesthesist*. 2005 Sep;54(9):861–70.
84. Sun B, Wang J, Bo L, Zang Y, Gu H, Li J, et al. Effects of volatile vs. propofol-based intravenous anesthetics on the alveolar inflammatory responses to one-lung ventilation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Anesth*. 2015 Aug;29(4):570–9.
85. Beck-Schimmer B, Bonvini JM, Braun J, Seeberger M, Neff TA, Risch TJ, et al. Which Anesthesia Regimen Is Best to Reduce Morbidity and Mortality in Lung Surgery?: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology*. 2016 Aug;125(2):313–21.
86. Schraag PDS, Kreuer PDS, Bruhn PDJ, Frenkel PDC, Albrecht PDS. „Target controlled infusion“ (TCI) – ein Konzept mit Zukunft? *Anaesthesist*. 2008 Mar 7;57(3):223–30.
87. Nelskylä KA, Yli-Hankala AM, Puro PH, Korttila KT. Sevoflurane titration using bispectral index decreases postoperative vomiting in phase II recovery after ambulatory surgery. *Anesth Analg*. 2001 Nov;93(5):1165–9.
88. Leslie K, Myles PS, Chan MTV, Paech MJ, Peyton P, Forbes A, et al. Risk factors for severe postoperative nausea and vomiting in a randomized trial of nitrous oxide-based vs nitrous oxide-free anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2008 Oct 1;101(4):498–505.

89. Song D, Joshi GP, White PF. Titration of volatile anesthetics using bispectral index facilitates recovery after ambulatory anesthesia. *Anesthesiology*. 1997 Oct;87(4):842–8.
90. Anand L, Gombar S, Sahni N, Gombar K. Effect of intraoperative depth of anesthesia on postoperative pain and analgesic requirement: A randomized prospective observer blinded study. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2011;27(4):500.
91. White PF, Watcha MF. Postoperative Nausea and Vomiting: Prophylaxis Versus Treatment: *Anesth Analg*. 1999 Dec;89(6):1337.
92. Frighetto L, Loewen PS, Dolman J, Marra CA. Cost-effectiveness of prophylactic dolasetron or droperidol vs rescue therapy in the prevention of PONV in ambulatory gynecologic surgery. *Can J Anesth*. 1999 Jun;46(6):536–43.
93. Sterne JAC, Sutton AJ, Ioannidis JPA, Terrin N, Jones DR, Lau J, et al. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ*. 2011 Jul 22;343:d4002.

7. Anhang

Suchstrategie

((nausea OR NAUSEA*) OR (vomiting OR VOMIT* OR emesis OR EMET*) OR (postoperative nausea AND vomiting OR postoperative nausea AND VOMITING)) AND ((postoperative OR POST-OPERATIVE) OR (anesthesia OR anaesthesia OR ANESTHET* OR ANAESTHET*) AND ((antiemetics OR antiemetics OR ANTIEMETIC* OR ANTIEMETOGENIC) 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 methylalaltrexone 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 OR "total intravenous anesthesia" OR "total intravenous anaesthesia" OR TIVA OR propofol)) AND (randomized controlled trial OR controlled clinical trial OR randomized controlled trials OR random allocation OR double-blind method OR single-blind method OR clinical trial OR clinical trials OR ('clinical trial' OR ((singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl*) AND (mask* OR blind)) OR ('latin square') OR placebos OR placebo* OR random* OR research design OR comparative study OR evaluation studies OR follow-up studies OR prospective studies OR cross-over studies OR control* OR prospectiv* OR volunteer*) NOT (animal NOT human) NOT (comment OR editorial OR meta-analysis OR practice-guideline OR review))

Primärer Endpunkt ohne Hochrisiko-Studien für systematische Fehler

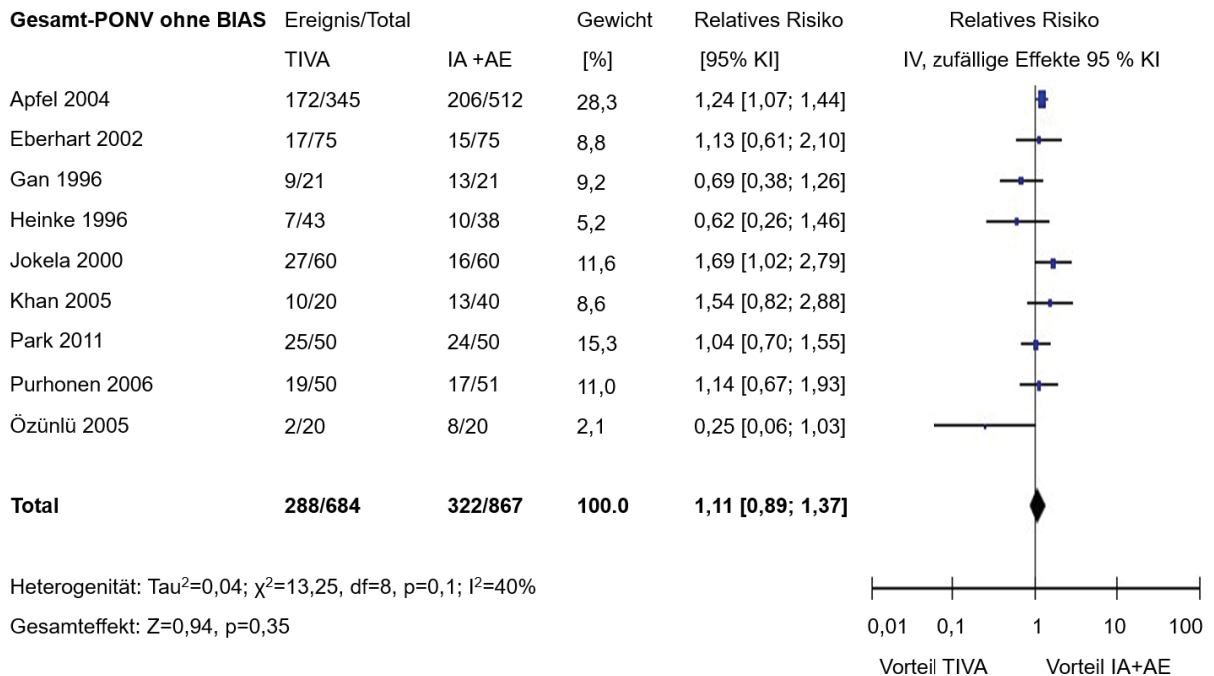


Abbildung 16: Forest-Plot-Darstellung des relativen Risikos für Gesamt-PONV nach Ausschluss der Hochrisiko-Studien für systematische Fehler beim Vergleich einer Total-intravenöse-Anästhesie (TIVA) und inhalativer Anästhetika mit Antiemetikum (IA+AE). IV (Inverse Varianz), KI (Konfidenzintervall)

Bewertung der Evidenzqualität nach GRADE

Vergleich von inhalativen Anästhetika mit Antiemetikum und TIVA zur Prophylaxe von PONV						
Population: Erwachsene mit Allgemeinanästhesie Intervention: TIVA Vergleich: IA+AE						
Endpunkte	Geschätzter absoluter Effekt* (95% KI)		Relativer Effekt (95% KI)	Anzahl Patienten (Studien)	Qualität der Evidenz (GRADE)	Kommentare
	Risiko mit IA+AE	Risiko mit TIVA				
Gesamt-PONV	367 von 1000	389 von 1000 (312 to 485)	RR 1,06 (0,85 bis 1·32)	1839 (12 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERAT ¹	
*Das Risiko in der Interventionsgruppe (und ihr 95% KI) basiert auf das geschätzte Risiko in der Vergleichsgruppe und den relative Effekt der Intervention (und ihr 95%)						
KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko						
Hohe Qualität: Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe an dem geschätzten Effekt liegt						
Moderate Qualität: Wir sind sicher, dass der wahre Effekt nahe an dem geschätzten Effekt liegt, aber es gibt die Möglichkeit, dass dieser sich erheblich unterscheidet						
Niedrige Qualität: Wir sind in unserer Überzeugung limitiert: Der wahre Effekt wird sich vermutlich vom geschätzten Effekt unterscheiden						
Sehr niedrige Qualität: Wir sind wenig überzeugt: Der wahre Effekt wird sich höchstwahrscheinlich vom geschätzten Effekt unterscheiden						
1 Herabstufung aufgrund der Heterogenität des primären Endpunktes „Gesamt-PONV“ (I ² 54% p=0,01)						

Tabelle 6: Bewertung der Evidenz nach GRADE-Kriterien

8. Danksagung

Ich möchte mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Peter Kienbaum für die Betreuung und Unterstützung auch abseits des Promotionsvorhabens bedanken.

Der größte Dank gilt meiner Frau Nadine und meiner Tochter Paulina, ohne deren täglicher Rückhalt und Motivation diese Promotion nicht möglich gewesen wäre. Auch meine Eltern sollen nicht unerwähnt bleiben, die meinen bisherigen Lebensweg intensiv verfolgt und uns immer unterstützt haben.

Für die Betreuung, das mehrfache kritische Korrigieren und die effektive Zusammenarbeit bedanke ich mich bei Dr. Maximilian Schäfer.

Prof. Dr. Benedikt Pannen danke ich für die Möglichkeit der Promotion in seiner Abteilung.

Für die Zusammenarbeit mit der Uniklinik Würzburg um das Team von Prof. Peter Kranke bedanke ich mich recht herzlich.

Als letztes möchte ich mich bei Jan Schulz, der als Korrekturleser eine große Hilfe war, bedanken.