

Minimierung von Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase

Leopold Eberhart
Astrid Morin
Götz Geldner
Hinnerk Wulf

Zusammenfassung

Aufgrund der hohen Inzidenz von 20 bis 30 Prozent und der damit verbundenen starken Beeinträchtigung des subjektiven Wohlbefindens des Patienten sind Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase (PONV) ein wichtiges anästhesiologisches Problem. Bei Risikopatienten darf sich die Vorbeugung nicht nur auf eine einzelne Maßnahme beschränken. Keine der bekannten antiemetischen Interventionen ist für sich alleine angewandt effektiv genug, um eine zufriedenstellende Reduktion der Inzidenz und Ausprägung von PONV zu erzielen. Stattdessen sollte ein multimodales Konzept verfolgt werden. Bausteine dafür sind die Durchführung einer Regionalanästhesie anstatt einer Allgemeinanästhesie, das Vermeiden von volatilen Anästhetika und Lachgas. Weiterhin können Antiemetika mit spezifischer Rezeptorwirkung (Antagonisten an D_2 -, $5-HT_3$ -, H_1 - und muskarinergen Acetylcholinrezeptoren) beziehungsweise unspezifischen antiemetischen Effekten (Corticosteroiden) appliziert werden. Mit der Kombination dieser antiemetischen Therapieansätze

kann auch bei Hochrisikopatienten die PONV-Inzidenz auf ein klinisch zufriedenstellendes Niveau gesenkt werden (zum Beispiel unter zehn Prozent). Aufgrund der zunehmenden Verknappung finanzieller Ressourcen ist es künftig erforderlich, das Augenmerk auch auf die ökonomischen Vorteile einer umfangreichen antiemetischen Strategie zu lenken. Ambulante Patienten könnten beispielsweise früher nach Hause entlassen und ungeplante stationäre Aufnahmen infolge von therapieresistanter Übelkeit und Erbrechen vermieden werden.

Schlüsselwörter: Übelkeit, Erbrechen, postoperative Phase, Antiemetikum, Anästhesiologie

Summary

Reduction of Postoperative Nausea and Vomiting

The high incidence of 20 to 30 per cent of postoperative nausea and vomiting (PONV) in an average population of surgical patients make PONV a relevant problem in anaesthesia. In risk

patients antiemetic prophylaxis is indicated but a single measure, e.g. administering of a single antiemetic drug, is not associated with a clinically satisfying reduction of the incidence (e.g. lower than 10 per cent) and severity of PONV. However, this goal can be achieved by a multimodal antiemetic approach. This includes preference of regional anaesthesia concepts, and – if general anaesthesia is necessary – avoidance of volatile anaesthetics and nitrous oxide. Also the administration of specific (antagonists of the D_2 -, $5-HT_3$ -, H_1 - and the muscarinergic acetylcholine receptors) and unspecific (corticosteroids) antiemetic drugs is helpful. By combining these antiemetic measures PONV can be lowered to a clinically satisfying level even in high-risk patients. With the limited monetary resources it becomes more and more important to focus further research on economic advantages of antiemetic strategies. For example outpatients can be discharged earlier, and the rate of unanticipated readmissions to hospital can be reduced.

Key words: nausea, vomiting, postoperative period, antiemetic, anaesthesiology

Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase (PONV, postoperative nausea and vomiting) sind mit einer Inzidenz von 20 bis 30 Prozent die häufigsten Nachwirkungen einer Narkose (15).

„Big little problem“

PONV wird daher auch treffend als das „big little problem“ der Anästhesie bezeichnet (50). „Little“ ist das Problem, da PONV fast immer selbstlimitierend ist. Ernsthafte medizinische Komplikationen durch Nahtdehnsenzen, Flüssigkeits- und Elektrolytimbalancen bei Kindern und gar Todesfälle durch Aspiration oder eine Ösophagusruptur sind zwar kasuistisch beschrieben worden, stellen aber eine absolute Rarität dar (89). „Big“ ist das Problem dagegen aus der Sicht betroffener Patienten. Für sie stellt PONV ein ausgesprochen unange-

nehmes und belastendes Ereignis dar, das unmittelbare negative Auswirkungen auf die Patientenzufriedenheit hat (66). Schon im Vorfeld von Operationen gilt die größte Sorge der Patienten häufig dem möglichen Auftreten von Übelkeit und Erbrechen (86). Fragt man Patienten nach ihren Präferenzen für die unmittelbare postoperative Phase, hat der Wunsch, keine Übelkeit zu haben und nicht erbrechen zu müssen, größte Wichtigkeit. Er steht auf der Prioritätenliste sogar noch vor dem Wunsch nach Schmerzfremheit oder dem Vermeiden anderer postoperativer Probleme, wie zum Beispiel Kältezittern oder postoperativer Schläfrigkeit (65, 48, 32). Es verwundert daher nicht, dass Patienten einen nennenswerten finanziellen Beitrag aus eigenen Mitteln zuzahlen würden, wenn man ihnen eine Narkose

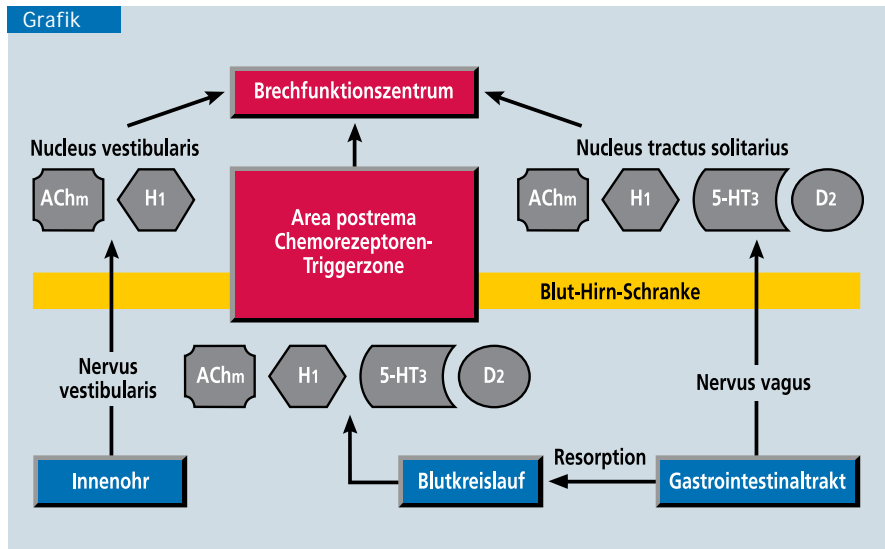
ohne PONV garantieren könnte (41) oder eine Narkose durchführt, die diesem Anspruch zumindest sehr nahe kommt (25).

Darüber hinaus hat das Auftreten von PONV auch ökonomische Aspekte. So können gerade bei ambulanten Eingriffen erhebliche zusätzliche Kosten entstehen, wenn Patienten aufgrund protrahierten Erbrechens erst verzögert nach Hause entlassen werden können (11, 47). PONV ist zudem der häufigste Grund für eine ungeplante stationäre Aufnahme nach ambulanten Operationen (42, 68). Modellrechnungen zeigen, dass eine antiemetische Prophylaxe selbst bei vergleichsweise hohen Beschaffungskosten für neuere Antiemetika kosteneffektiv sein kann (39).

Im Folgenden sollen in Einbeziehung der aktuellen Literatur Strategien zur Lösung des Problems PONV dargestellt werden. „Lösung des Problems“

Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie (Direktor Prof. Dr. med. Hinnerk Wulf) der Philipps-Universität, Marburg

Grafik



Afferenter Schenkel des Erbrechenreflexes: Viszerale Afferenzen, vestibuläre Reize und Informationen aus der außerhalb der Blut-Hirn-Schranke befindlichen Chemorezeptoren-Triggerzone (Area postrema) lösen im integrativen Brechfunktionszentrum Übelkeit und Erbrechen aus. H1, Histamin-1-Rezeptor; 5-HT₃, Serotonin-3-Rezeptor; D2, Dopamin-2-Rezeptor; ACh_m, muskarinerges Acetylcholin-Rezeptor

bedeutet dabei nicht die komplette Elimination von PONV, was alleine schon aufgrund des komplexen und multifaktoriellen Ursprungs nicht möglich ist. Ziel sollte es vornehmlich sein, die Inzidenz von PONV auf ein klinisch akzeptables Maß (zum Beispiel unter zehn Prozent) zu senken und die Schwere der Beschwerden abzumildern. Vermeidung von PONV kann aber kein Selbstzweck sein oder gar durch Verlagerung auf andere Probleme wie zum Beispiel Schmerzen (beispielsweise durch restriktive Opioidapplikation) oder postoperative Dysphorie (durch hochdosierte Neuroleptikagaben [33]) erkauft werden. Übergeordnetes Ziel muss es stattdessen sein, über ein verbessertes Wohlbefinden die Lebensqualität und letztendlich dadurch auch die Zufriedenheit der Patienten in der postoperativen Phase zu steigern.

Physiologische Mechanismen von Übelkeit und Erbrechen

Beim Erbrechen handelt es sich um einen Schutzreflex, mit dem inkorporierte Toxine aus dem Magen-Darm-Trakt entfernt werden (53). Dem eigentlichen Brechakt geht eine Parese des Gastrointestinaltraktes voraus, um die

Resorption darin enthaltener Giftstoffe zu verlangsamen. Das parallel dazu einhergehende Übelkeitsgefühl verhindert zudem eine weitere Nahrungsaufnahme. Eine vom Ende des Jejunums ausgehende heftige nach retrograd gerichtete peristaltische Welle („retrograde giant contraction“) befördert anschließend den Darm- und Mageninhalt oralwärts. Durch eine Relaxation proximaler Magenabschnitte und gleichzeitiges Einschalten der Bauchpresse wird der Mageninhalt dann schließlich nach außen befördert (1).

Dieser komplexe Fremdreﬂex wird von Gehirnabschnitten zwischen Nucleus tractus solitarius und der Olive koordiniert. Diese Zone erhält neuronale Impulse im Wesentlichen aus vagalen Afferenzen des Magen-Darm-Traktes, aus dem Gleichgewichtssystem und der Area postrema. Dieser am Boden des 4. Ventrikels im unteren Teil der Rautengrube gelegene Hirnabschnitt liegt funktionell außerhalb der Blut-Hirn-Schranke und kann die Funktion eines Chemorezeptors für im Blut zirkulierende Stoffe erfüllen. Bei der Übertragung emetogener Impulse an das Brechfunktionszentrum ist eine Vielzahl verschiedener Neurotransmitter beteiligt. Eine herausragende Stellung nehmen dabei das Dopamin (über D₂-Rezeptoren), das

Serotonin (über 5-HT₃-Rezeptoren), das Histamin (vor allem über H₁-Rezeptoren) und das Acetylcholin (muskarinerges ACh-Rezeptoren) ein (1, 2, 53) (Grafik).

Einschätzung des Problems durch Anästhesisten und Operateure

Die Ergebnisse zweier Umfragen (28, 90), die zum Thema PONV unter den involvierten Berufsgruppen (in erster Line Anästhesisten und die operativen Fachgebiete) durchgeführt wurden, zeigen, dass das Problem durchaus ernst genommen wird. Darüber hinaus besteht ein breiter Konsens, dass eine generelle antiemetische Prophylaxe nicht indiziert ist (28). Stattdessen soll sie auf ausgewählte Risikopatienten beschränkt werden. Daraus leitet sich direkt die Forderung nach entsprechenden Vorhersagesystemen ab, mit denen Risikopatienten für PONV bereits im Vorfeld einer anstehenden Operation identifiziert werden können. Insbesondere bei Hochrisikopatienten kann eine antiemetische Kombinationstherapie erforderlich sein, da zwar alle Einzelsubstanzen PONV zu senken vermögen, die Gesamthäufigkeit aber mit einer Monotherapie immer noch auf einem inakzeptabel hohen Niveau bestehen bleibt (34).

Modelle zur Vorhersage

Vorhersage mit Risikoscores und belegten Einflussfaktoren

Bereits 1993 stellten Palazzo und Evans ein erstes Modell zur Vorhersage von PONV vor (69), das drei Jahre später validiert wurde (80). Ausgehend von dieser Pionierarbeit erschienen in der Folgezeit einige weitere Modelle (6, 49, 74), die alle auf deutlich mehr Patientendaten beruhen als Palazzos Score. Erste externe Validierungen dieser Vorhersagemodelle ergaben, dass sie mit akzeptabler Genauigkeit auch auf andere Krankenhäuser übertragbar sind (23, 36). Einen wesentlichen Schritt hin zu mehr Praxistauglichkeit machten Koivuranta und Mit-

arbeiter, indem sie nachwiesen, dass mit einem vereinfachten Vorhersagemodell, bei dem alle identifizierten Risikofaktoren gleich gewichtet sind, eine ähnlich gute Vorhersage möglich ist wie mit einem Score, der erst nach Lösen einer komplizierten Exponentialgleichung zu berechnen ist (52). In einer Cross-Validierung zweier Zentren wurde dieses Modell in der Folgezeit geringfügig modifiziert (7). Diese beiden zurzeit gebräuchlichsten Vorhersagemodelle für PONV benutzen weibliches Geschlecht, eine positive Anamnese von PONV bei vorangegangenen Narkosen, die Neigung zu Kinetosen sowie den Nichtraucherstatus als Prädiktoren für die PONV-Vorhersage. Als weitere Risikofaktoren kommen der vermutliche Bedarf einer postoperativen Opioidschmerzmedikation (7) beziehungsweise die Überschreitung einer OP-Dauer von 60 Minuten (52) hinzu. In *Tabelle 1* sind diese Modelle und die vermutliche Inzidenz von PONV nach einer balancierten Allgemeinanästhesie aufgeschlüsselt.

Die bislang publizierten Vorhersagemodelle beruhen ausnahmslos auf den Analysen mit logistischer Regressionsanalyse. Kürzlich wurden Systeme vorgestellt, die unter Zuhilfenahme künstlicher neuronaler Netzwerke eine genauere Vorhersage von PONV ermöglichen (38). Aufgrund des höheren Aufwands stellt diese Methode aber noch keine echte Konkurrenz zu den vereinfachten Vorhersagemodellen dar.

Klinisch unbedeutende Einflussfaktoren

Für andere potenzielle Einflussfaktoren konnte nachgewiesen werden, dass sie keine oder allenfalls sehr schwache Risikofaktoren für PONV sind. So wurde die Relevanz des weiblichen Menstruationszyklus anhand einer quantitativen systematischen Übersicht als Grund für die höhere PONV-Inzidenz von Frauen ausgeschlossen (31). Die immer wieder vorgetragene Behauptung, bestimmte Witterungseinflüsse oder gar die Mondphase könnten für das an bestimmten Tagen gehäufte Auftreten von PONV verantwortlich sein,

konnte durch eine systematische Analyse in Zusammenarbeit mit Klima-Meteorologen als klinisch nicht relevant entkräftet werden (24). Auch der vermeintlich negative Einfluss der Adipositas – von immerhin 81 Prozent aller befragten Anästhesisten als wesentlicher Risikofaktor für PONV beurteilt (28) – kann nach systematischen Untersuchungen nicht länger aufrechterhalten werden (55).

Antiemetische Strategien

Die Inzidenz von PONV kann auf verschiedene Arten verringert werden. Die zur Verfügung stehenden anästhesiologischen Optionen sollen im Folgenden dargestellt werden. Wenn immer möglich wird dabei auch auf die Ergebnisse von Metaanalysen verwiesen. Diese Form der Datenanalyse ist dann sinnvoll, wenn bereits ausreichend randomisierte kontrollierte Studien zu einer bestimmten Thematik vorliegen. Unter diesen Umständen weitere Untersuchungen zur Effektivität einer Intervention durchzuführen, ist nicht mehr gerechtfertigt, sofern nicht mindestens eine neue Fragestellung beantwortet wird (5). Die systematische Übersichtsarbeit mit Metaanalyse der vorhandenen Daten wird von Anhängern der evidenzbasierten Medizin (EBM) darüber hinaus als die höchste Stufe der Evidenz angesehen. Durch einfach zu handhabende Maßeinheiten, wie zum Beispiel das relative Risiko oder die „numbers needed to treat (NNT)“, können außerdem Therapieeffekte für die klinische Praxis anschaulich gemacht werden (58, 87). Im Falle eines Antiemetikums spiegelt die NNT die Zahl von Patienten wider, die damit behandelt werden müssen, damit einer von ihnen kein PONV mehr aufweist, der ohne die antiemetische Prophylaxe darunter gelitten hätte.

Allgemeine anästhesiologische Maßnahmen

Regionalanästhesie anstatt Allgemeinanästhesie. Regionalanästhesien gehen im Vergleich zu Allgemeinanästhesien mit einer deutlich niedrigeren Inzidenz von Übelkeit und Erbrechen ein-

her. Diese Tatsache ist in der klinischen Praxis derart offensichtlich, dass sie nur in wenigen Studien mit randomisierter Gruppenzuteilung entsprechend dokumentiert wurde (8, 13). Während PONV im Rahmen peripherer Leitungsblockaden praktisch nur bei akzidentiellen Lokalanästhetika-Überdosierungen auftritt, liegt die Inzidenz intraoperativer Übelkeit unter rückenmarksnaher Leitungsanästhesie bei etwa 5 bis 15 Prozent (79, 16). In der Regel sind diese Symptome durch eine arterielle Hypotension und Bradykardie induziert, die wiederum Folge der einsetzenden Sympathikolyse sind. Aus diesen Gründen sollte Übelkeit und Erbrechen im Rahmen von rückenmarksnahen Leitungsanästhesien auch primär mit Vasopressoren, Anticholinergika und Volumenersatzmitteln therapiert werden. Die Gabe eines Antiemetikums, das bei zu schneller intravenöser Injektion eher zu einem weiteren Blutdruckabfall führt (29), kann in diesem Zusammenhang sogar kontraproduktiv sein.

Vermeiden halogener Inhalationsanästhetika. Es liegen mittlerweile mehr als 100 Untersuchungen vor, die sich mit dem Auftreten von PONV nach intravenöser Propofolanästhesie beziehungsweise Anästhesie mit volatilen Anästhetika auseinandersetzen. Die Ergebnisse dieser Einzelstudien wurden in quantitativen systematischen Übersichtsarbeiten zusammengefasst und belegen eindeutig, dass Propofol weniger PONV verursacht als andere Narkosetechniken (75, 83). Fünf bis sieben Patienten müssen dabei mit einer intravenösen Anästhesie behandelt werden, damit ein Patient davon profitiert, der ansonsten unter PONV gelitten hätte. Diese Veranschaulichung des Aufwand-Nutzen-Verhältnisses wird als „numbers needed to treat“ bezeichnet.

Vermeiden von Lachgas. Auch der Verzicht auf Lachgas trägt nach den Ergebnissen zweier Metaanalysen zu einer Reduktion der PONV-Inzidenz bei (18, 82). Dies gilt sowohl für Allgemeinanästhesien, die mit volatilen Anästhetika aufrechterhalten werden, als auch für intravenöse Anästhesien

mit Propofol. Die NNT beträgt 13, wenn man alle Studien gemeinsam betrachtet. Die NNT sinkt aber auf Werte um fünf, wenn Lachgas bei Hochrisikopatienten eliminiert wird.

Prophylaktische Gabe von Antiemetika als Monotherapie

Die klassischen Antiemetika besitzen antagonistische Effekte an Dopamin- (D₂), Serotonin₃- (5-HT₃), Histamin- (H₁) oder an muskarinergen Acetylcholinrezeptoren (ACh_m). Die hochpotenten Neuroleptika und die neuen 5-HT₃-Antagonisten sind dabei Rezeptorspezifisch und weisen nur eine geringe Affinität zu anderen Rezeptorsystemen auf. Vertreter der niedrig potenten Neuroleptika (zum Beispiel Phenothiazine) und die Antihistaminika zeigen dagegen ein „unsauberes“ Rezeptorprofil. Dies ist wahrscheinlich der Hauptgrund für die relativ hohe Rate unerwünschter Arzneimittelnebenwirkungen bei diesen älteren Substanzen (88).

Dopaminantagonisten (Neuroleptika).

Als Vertreter der hochpotenten D₂-Antagonisten (Neuroleptika) wird in der Anästhesie seit Anfang der 60er-Jahre das Butyrophenon Droperidol eingesetzt. In niedriger Dosierung (zum Beispiel 0,625 bis 1,25 mg) wird es auch als Antiemetikum angewendet. Eine große Zahl an Untersuchungen zur antiemetischen Effektivität wurde in zwei Metaanalysen gepoolt (21, 44). Es zeigte sich, dass in Abhängigkeit vom Ausgangsrisiko etwa fünf bis sechs Patienten behandelt werden müssen, damit ein Patient durch die prophylaktische Gabe von Droperidol frei von PONV bleibt, das heißt die „numbers-needed to treat“ beträgt 5 bis 6. Eine Dosiserhöhung über 1,25 mg bringt wahrscheinlich keinen wesentlichen zusätzlichen antiemetischen Effekt (21), sondern fördert lediglich unerwünschte Nebenwirkungen. Seit Sommer 2001 wird Droperidol in Europa nicht mehr hergestellt (3), sodass im Moment wieder zunehmendes Interesse an anderen potenten Dopaminantagonisten besteht, die anstelle von Droperidol treten könnten.

Haloperidol ist ebenfalls ein Vertreter der Butyrophenone und für die Pro-

phylaxe und Therapie von Übelkeit und Erbrechen zugelassen. Die Datenlage zur antiemetischen Effektivität bei PONV ist im Vergleich zu Droperidol allerdings dürftig. Man findet ausschließlich ältere Untersuchungen, deren Ergebnisse aber die Vermutung nahe legen, dass die Substanz ähnlich wirksam ist wie das Droperidol (9, 20, 64, 81).

Diese Überlegungen waren auch die Grundlage für erste neuere Untersuchungen, Haloperidol als Bestandteil einer antiemetischen Kombinationsprophylaxe einzusetzen (25). Bei mehr als 100 Patienten, die damit in niedrigen

Literaturübersicht der bislang publizierten Daten erforderlich, bevor Haloperidol den Platz von Droperidol in der Anästhesie einnehmen kann.

Niedrigpotente Dopaminantagonisten (Neuroleptika).

Zu den niedrigpotenten Dopaminantagonisten gehört unter anderem die große Gruppe der Phenothiazine. Es existieren dazu fast durchweg ältere Untersuchungen, die nur bedingt auf die heutigen anästhesiologischen Gegebenheiten übertragen werden können. Einige wenige moderne Untersuchungen liegen für die Substanzen

Tabelle 1	
Risikofaktoren und vermutliche Inzidenzen von Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase (PONV) nach einer balancierten Allgemeinanästhesie	
Koivuranta, 1997 (52)	Apfel, 1999 (7)
Risikofaktoren	
Weibliches Geschlecht	Weibliches Geschlecht
Nichtraucher	Nichtraucher
PONV bei Voroperationen	PONV bei Voroperationen oder
Reisekrankheit (Kinetose)	Reisekrankheit (Kinetose)
OP-Dauer > 60 Minuten	Vermutlicher Bedarf an Opioidschmerzmitteln
Prognostizierte PONV-Inzidenz (Prozent) beim Vorliegen von:	
0 Faktoren: 17	10
1 Faktor: 18	21
2 Faktoren: 42	39
3 Faktoren: 54	61
4 Faktoren: 74	79
5 Faktoren: 87	–

Dosierungen (10 µg/kg) behandelt wurden, konnten keine unerwünschten Wirkungen wie Dysphorie, innere Unruhe oder extrapyramidale Bewegungsstörungen beobachtet werden. Entscheidend beim Einsatz von hochpotenten Neuroleptika als Antiemetika ist die Verwendung sehr geringer, nicht neuroleptisch wirkender Dosierungen, da ansonsten negative Auswirkungen auf das psychische Erleben der Patienten zu befürchten sind (22). In zahlreichen Fallberichten werden solche Nebenwirkungen geschildert, unter anderem auch eindrucksvoll als „mentale Curarisation“ beschrieben (10). Zweifellos sind aber erst noch weitere Untersuchungen und eine systematische

Perphenazin (17, 40, 76, 77) und Prochlorperazin vor (12, 85, 70, 67). Nur einige dieser Präparate sind auf dem deutschen Markt verfügbar. Zudem wurde empfohlen, diese Substanzen wegen der unselektiven Rezeptorblockade (neben D₂-Rezeptoren werden auch Histaminrezeptoren, cholinerge und adrenerge Rezeptoren in nennenswerter Weise gehemmt) nur als Medikamente der zweiten Wahl einzusetzen (88). Bislang liegen noch keine systematischen Übersichtsarbeiten zu diesen Substanzen vor.

Serotonin- (5-HT₃-)Antagonisten.

Im Jahr 1991 erschien die erste Untersuchung zur Prophylaxe von PONV mit Ondansetron, einem Vertreter der

5-HT₃-Antagonisten (63). Zahlreiche Studien, die durch zwei systematische Übersichtsarbeiten zusammengefasst wurden (84, 19), belegen die hohe Effektivität dieser Substanz mit einer NNT zur Vermeidung von postoperativem Erbrechen von etwa 5. Das Nebenwirkungsprofil von Ondansetron ist günstig. Klinisch relevant ist allenfalls eine geringfügig erhöhte Inzidenz von Kopfschmerzen, die etwa bei einem von 36 Patienten zusätzlich auftritt (NNH = 36) (84). Weitere Vertreter der 5-HT₃-Antagonisten sind Tropisetron, Dolasetron und Granisetron, die in den Folgejahren nach und nach auf den europäischen Markt kamen und zum Teil auch für die Indikation PONV zugelassen wurden. Zwar liegen für diese Substanzen deutlich weniger randomisierte klinische Studien vor wie zu Ondansetron, doch konnten die bestehenden Ergebnisse im Rahmen von quantitativen systematischen Übersichtsarbeiten zu einem überzeugenden Gesamtbild statistisch gepoolt werden (54, 57, 59). Dabei zeigte sich, dass Dolasetron und Tropisetron ähnlich effektiv sind wie Ondansetron (NNT 5 bis 7). Granisetron scheint dagegen auf den ersten Blick den anderen Vertretern seiner Klasse mit einer NNT von 3 bis 4 klar überlegen zu sein. Doch bei genauerer Analyse der vorliegenden Studien fällt auf, dass die Überlegenheit von Granisetron ausschließlich auf Studien einer einzigen japanischen Arbeitsgruppe zurückzuführen ist. Die Validität der Arbeiten dieser Gruppe wurde bereits aus anderen Gründen angezweifelt (56), da die vorgelegten Daten den Verdacht nahelegen, dass die Ergebnisse gleich mehrfach publiziert wurden. Somit muss die scheinbare Ausnahmestellung von Granisetron mit besonderer Zurückhaltung interpretiert werden. Studien dieser Arbeitsgruppe wurden dementsprechend bei Metaanalyse nicht oder nur mit entsprechender Vorsicht zusammen mit anderen Studien gepoolt.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die Einführung der neuen 5-HT₃-Antagonisten eine wesentliche Bereicherung der pharmakologischen Behandlungsoptionen für PONV gebracht hat, der Einsatz keiner dieser Substanzen aber das Pro-

blem lösen konnte. Vielmehr zeigen direkte Effektivitätsvergleiche zwischen den 5-HT₃-Antagonisten und zum Beispiel Droperidol, dass kein klinisch relevanter Unterschied in der antiemetischen Wirkung der Substanzen besteht (27).

Dexamethason. Bereits seit den 80er-Jahren werden die antiemetischen Effekte der Corticosteroide im Rahmen von antineoplastischen Chemotherapien genutzt (71). Bis heute ist der antiemetische Wirkmechanismus der Corticosteroide nicht geklärt, sodass sich die Substanzen nicht in das klassische Schema der konventionellen Antiemetika einordnen lassen. Insbesondere das Dexamethason wurde zu einem wesentlichen Standbein bei der Prophylaxe von durch Zytostatika bedingter Übelkeit und durch Zytostatika bedingten Erbrechens. Anästhesisten setzten die Substanz daraufhin auch zur PONV-Prophylaxe ein. Mittlerweile liegen mehr als 30 kontrollierte Studien vor. Diese Ergebnisse wurden in zwei systematischen Übersichtsarbeiten zusammengestellt (30, 46). Dabei zeigte sich, dass Dexamethason wahrscheinlich zu den effektivsten Antiemetika überhaupt gehört. Die NNT ist mit knapp 4 sogar noch etwas günstiger als bei Droperidol oder den 5-HT₃-Antagonisten. Ermutigend sind auch die Ergebnisse, wenn die Substanz mit anderen Antiemetika insbesondere den 5-HT₃-Antagonisten kombiniert wird. Der Aspekt der antiemetischen Kombinationsprophylaxe wird in einem der folgenden Abschnitte ausführlicher diskutiert.

Dimenhydrinat. Diphenhydramin und sein 8-Chlor-Theophyllin-Salz Dimenhydrinat sind Vertreter der H₁-Antihistaminika und waren vor der Einführung potenter Dopaminantagonisten Anfang der 60er-Jahre gebräuchliche Antiemetika. In den letzten Jahren erfährt Dimenhydrinat erneut verstärkte Aufmerksamkeit. In der Kinderanästhesie spielt die Substanz seit jeher eine besondere Rolle, da Dopaminantagonisten bei Kindern überproportional häufig extrapyramidale Bewegungsstörungen auslösen und für die 5-HT₃-Antagonisten Anwendungsbeschränkungen im Kindesalter vorliegen. Für

Erwachsene liegen nur vergleichsweise wenige Daten zur Effektivität aus modernen Studien vor. Eine Metaanalyse aller vorliegenden Untersuchungen, die auch ältere Arbeiten mitberücksichtigt, ergab, dass die NNT für Dimenhydrinat etwa 6 bis 7 beträgt (60).

Scopolamin. Bereits seit dem Ende des 19. Jahrhunderts wurde Scopolamin häufig in Kombination mit Opiumextrakten oder Morphin eingesetzt. Man machte sich dabei die antiemetischen und amnestischen Effekte der Substanz zu Nutze. Scopolamin ist darüber hinaus ein äußerst effektives Medikament gegen Kinetosen (14). Erneute klinische Bedeutung erlangte die Substanz aber erst durch die Einführung eines transdermalen Applikationssystems, mit dem Scopolamin kontinuierlich in geringen Mengen zugeführt und somit das Problem der kurzen Wirkdauer umgangen werden konnte (14). Eine Metaanalyse aller verfügbaren randomisierten kontrollierten Studien belegt, dass die Substanz ein wirksames Antiemetikum zur Prophylaxe von PONV ist (61). Die NNT beträgt 5 bis 6. Allerdings weist die Substanz im Vergleich zu anderen Antiemetika einige erhebliche Probleme auf. So wird seine breite Anwendung durch Schwierigkeiten bei der Pflasterapplikation erschwert, wie sie bei bis zu 13 Prozent aller Patienten auftreten können. Darüber hinaus sind anticholinerge Nebenwirkungen häufig (Sehstörungen, Mundtrockenheit, Verwirrtheit). So treten zum Beispiel bei mehr Patienten Akkomodationsstörungen auf als überhaupt Patienten vom antiemetischen Effekt der Substanz profitieren. Aus diesen Gründen sollte transdermales Scopolamin eher als Reserveantiemetikum eingesetzt werden.

Metoclopramid. Metoclopramid, ein Vertreter der substituierten Benzamide, besitzt schwache antagonistische Wirkung am D₂-Rezeptor und zugleich einen motilitätssteigernden prokinetischen Effekt, der wiederum durch einen 5-HT₄-Agonismus bedingt ist. In Deutschland ist Metoclopramid das am häufigsten verwendete Antiemetikum zur Prophylaxe von PONV (28, 73).

Dies steht im deutlichen Gegensatz zu der nur sehr schwachen antiemeti-

Tabelle 2

Empfohlene Antiemetika zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase mit nachgewiesenem Effekt

Prophylaktische Maßnahme	Empfohlene i.v.- Dosierung für Erwachsene	Empfohlene orale Dosierung für Erwachsene	Empfohlen für Kinder bei gewichtsadaptierter Dosierung	Besonderheiten
Droperidol (Dehydrobenzperidol)	0,625–1,25 mg	k. D.	nein	Produktionsstopp der Substanz (3)
Dolasetron (Anemet) Ondansetron (Zofran) Tropisetron (Navoban)	12,5 mg 8 mg 2 mg	50 mg 8 mg 5 mg	nein ja, ab 4 Jahren ja, ab 2 Jahren	Alle 5-HT ₃ -Antagonisten sind sehr gut verträgliche Antiemetika. Erhöhte Kopfschmerzrate als einzige klinisch relevante Nebenwirkung
Dimenhydrinat (z. B. Vomex)	1 mg/kg	2 mg/kg	ja, ab 6 kg	Anticholinerge Nebenwirkung
Dexamethason (z. B. Fortecortin)	8 mg	8 mg	ja	Seit 2002 als Antiemetikum für PONV zugelassen

EBM-Level 1 – Metaanalyse mehrerer randomisierter kontrollierter Studien; k. D., keine Daten vorhanden; PONV, Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase

schen Wirkung der Substanz, die in einer Metaanalyse von mehr als 100 Originalarbeiten belegt wurde (45). Demnach beträgt die NNT der Substanz etwa 10. Dieses Ergebnis ist enttäuschend, vergleicht man es mit anderen Antiemetika, deren NNT durchweg zwischen 4 und 7 liegt. Metoclopramid gehört daher nicht zu den Medikamenten der ersten Wahl zur Prophylaxe von PONV.

Nichtmedikamentöse Verfahren

In zahlreichen Studien wurden nicht-medikamentöse („alternative“) Verfahren zur Reduktion von PONV untersucht. Am besten dokumentiert sind Akupunktur oder ähnliche Verfahren (zum Beispiel Akupressur, Elektrostimulation) des P6-Punktes (so genannter Neiguan-Punkt). Eine dazu durchgeführte Metaanalyse kommt zu dem Schluss, dass diese Verfahren wirksam sein können (62). Dieses Ergebnis wird durch einen derzeit im Veröffentlichungsprozess befindlichen Cochrane-Review erhärtet.

Fazit zur antiemetischen Monotherapie

Fast alle Studien und systematischen Übersichten zur antiemetischen Prophylaxe mit Einzelsubstanzen zeigen, dass die darin untersuchten Antiemetika im Vergleich zu einem Placebo effektiv sind. Eine Zusammenstellung empfehlenswerter und für die Indikation von PONV zugelassener Substan-

zen und ihrer Dosierungen bei Erwachsenen und Kindern zeigt *Tabelle 2*. Diese Substanzen bewirken eine relative Reduktion der PONV-Häufigkeit von 30 bis 40 Prozent. Dies entspricht – ausgehend von einer Häufigkeit von 40 bis 50 Prozent in einem Risikokollektiv – einer erreichbaren PONV-Inzidenz von 25 bis 35 Prozent oder einer NNT von 5 bis 8. Mit Ausnahme des weniger effektiven Metoclopramids (NNT 10) liegen alle untersuchten Antiemetika in diesem Bereich. Damit wird deutlich, dass bei einem Risikokollektiv mit einer Einzelbehandlung allein niemals eine zufriedenstellende Reduktion der PONV-Inzidenz (zum Beispiel unter 10 Prozent) erreicht werden kann. Dasselbe gilt auch für die antiemetische Monotherapie von bereits aufgetretener Übelkeit oder Erbrechen im Aufwachraum oder auf der Station: So leiden mehr als 80 Prozent aller Patienten, die aufgrund von PONV nur ein Antiemetikum erhalten hatten, im weiteren Verlauf erneut unter Übelkeit oder Erbrechen (37). Ausgehend von diesen Ergebnissen begannen schon vor einigen Jahren die ersten systematischen Untersuchungen von antiemetischen Substanzkombinationen.

Antiemetische Kombinationstherapien

Die Kombination von Antiemetika verschiedener Wirkstoffgruppen stellt die logische Konsequenz aus der unzureichenden antiemetischen Effektivität jeder der bislang untersuchten

Monotherapien dar. Es wurden bereits eine Reihe verschiedener solcher Substanzkombinationen mit unterschiedlichem Wirkmechanismus, das heißt unterschiedlicher Rezeptoraffinität untersucht. In keiner dieser Untersuchungen konnte aber ein synergistischer beziehungsweise supraadditiver Effekt einer bestimmten Kombinationstherapie gezeigt werden. Dieses Ergebnis wird nun seit kurzem auch eindrucksvoll durch die Daten einer groß angelegten europäischen Multi-centerstudie belegt (4). Alle verfügbaren Daten zeigen allerdings einen additiven Effekt einer Kombinationstherapie ohne dass bislang eine besonders günstige Interaktion zwischen bestimmten Substanzgruppen aufgezeigt werden konnte (26). Dementsprechend sollte bei antiemetischen Kombinationstherapien vornehmlich auf das Nebenwirkungsspektrum der verwendeten Substanzen geachtet werden.

Multimodales antiemetisches Konzept

Die Kombination gleich mehrerer antiemetischer Strategien wurde von verschiedenen Seiten empfohlen und als „multimodaler Ansatz“ (35, 78) oder „balancierte Antiemesis“ bezeichnet (43). Bis zum jetzigen Zeitpunkt liegen erst wenige klinische Arbeiten vor, in denen dieses Konzept umgesetzt wurde, dann aber durchweg mit sehr ermutigenden Resulta-

ten (72). In einer Arbeit wurden nicht nur die Antiemetika Dexamethason, Tropisetron und Haloperidol zusammen verabreicht, sondern diese Kombinationstherapie wurde mit einer total intravenösen Anästhesie mit Propofol gekoppelt (25).

Bei einem Kollektiv von Hochrisikopatienten konnte mit diesem multimodalen Ansatz die erwartete PONV-Inzidenz von mehr als 80 Prozent auf acht Prozent (95 Prozent Konfidenzintervall: drei bis 14 Prozent) gesenkt werden. Die Patientenzufriedenheit wurde über die „Willingness-to-pay-Methode“ bestimmt, also der Bereitschaft der Patienten, bei einer zukünftigen Narkose selbst zuzuzahlen. Während in einer Kontrollgruppe, die eine standardisierte balancierte Anästhesie ohne Antiemetika erhalten hatte, dieser finanzielle Beitrag lediglich 20 Euro betrug, lag er bei den Hochrisikopatienten mit 125 Euro signifikant höher.

Ausblick

Das „big little problem“ der postoperativen Übelkeit und des postoperativen Erbrechens (PONV) verdient Aufmerksamkeit, da es ein sehr unangenehmes Erlebnis für die betroffenen Patienten darstellt. Eine Identifikation von Risikopatienten im Vorfeld einer Operation ist bereits realisierbar, sodass eine zielgerichtete Prophylaxe bei diesen Patienten möglich ist. Die Arbeit an verbesserten Vorhersagemodellen sollte trotz der schon erzielten Erfolge fortgesetzt werden, da noch zu wenig über die Interaktionen einzelner Risikofaktoren untereinander bekannt ist.

Die antiemetische Prophylaxe bei Risikopatienten darf sich nicht nur auf eine einzelne Maßnahme, das heißt eine Monotherapie, beschränken, da keine der bekannten antiemetischen Interventionen für sich alleine angewandt effektiv genug ist, um eine wirklich zufrieden stellende Reduktion der PONV-Inzidenz zu erreichen. Statt dessen sollte ein multimodales Konzept verfolgt werden. Die einzelnen Bausteine für ein solches Konzept sind bekannt und jede Maßnahme für sich

ist auch hinreichend genau untersucht. Aufgabe künftiger klinischer Studien wird es sein, für bestimmte Risikokonstellationen jeweils eine besonders effektive Kombinationstherapie zu identifizieren.

Bei Patienten ohne besondere Risikokonstellation ist es dagegen sinnvoll, primär keine antiemetische Prophylaxe durchzuführen und die Patienten in der postoperativen Phase genau zu beobachten. Bei Bedarf kann dann immer noch eine Therapie von Übelkeit und Erbrechen erfolgen. Diese sollte mit denselben Substanzen erfolgen, die sich auch für die Prophylaxe bewährt haben, da die gegenwärtige Studienlage zur Therapie von aufgetretenem PONV sehr dürftig ist (51). Hier ist ohne Zweifel auch der Schwerpunkt zukünftiger Studien zu sehen (5).

In Zeiten zunehmend knapper werdender finanzieller Ressourcen ist es in Zukunft erforderlich, das Augenmerk auch auf die ökonomischen Vorteile einer solchen multimodalen anti-

emetischen Strategie zu lenken. So können zum Beispiel ambulante Patienten frühzeitiger nach Hause entlassen und ungeplante stationäre Aufnahmen aufgrund von therapierefraktärer Übelkeit und Erbrechen vermieden werden. Auch den Auswirkungen auf die Patientenzufriedenheit und das globale postoperative Wohlbefinden der Patienten muss zukünftig noch mehr Aufmerksamkeit geschenkt werden.

Manuskript eingereicht: 12. 3. 2003, revidierte Fassung angenommen: 24. 6. 2003

■ Zitierweise dieses Beitrags:
Dtsch Arztebl 2003; 100: A 2584–2591 [Heft 40]

Die Zahlen in Klammern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis, das beim Verfasser erhältlich oder im Internet unter www.aerzteblatt.de/lit4003 abrufbar ist.

Anschrift für die Verfasser:
Priv.-Doz. Dr. med. Leopold Eberhart
Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie
der Philipps-Universität Marburg
Baldingerstraße 1
35033 Marburg

Risikofaktoren beim familiären Pankreaskarzinom

Referiert

Etwa zehn Prozent aller Fälle von Pankreaskarzinom sind hereditärer Natur. Faktoren, welche zur Tumorentstehung bei entsprechender familiärer Disposition beitragen, sind nicht bekannt.

Das amerikanische Autorenteam führte bei 221 Mitgliedern von 28 Familien, von denen zwei und mehr Mitglieder an einem Pankreaskarzinom erkrankt waren, eine Analyse bezüglich Rauchgewohnheiten, Diabetes mellitus und Erkrankungsalter durch. Dabei zeigte sich, dass insbesondere bei männlichen Patienten vor dem 50. Lebensjahr Nikotinkonsum ein wesentlicher auslösender Faktor war, der dazu führte, dass das Pankreaskarzinom im Mittel eine Dekade früher auftrat als bei Nichtrauchern.

Die Wissenschaftler empfehlen, Patienten mit einer familiären Krebsbelastung hinsichtlich eines Pankreaskarzinoms, zu einem Verzicht auf Nikotinkonsum zu drängen. **w**

RULYAK S J, A B Lowenfels, T A Brentnall et al.: Risk factors for the development of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds. *Gastroenterology* 2003; 124: 1292–1299.

Dr. T. A. Brentnall, Box 356424, Division of Gastroenterology, University of Washington Medical Center, 1959 NE Pacific Street, Seattle, Washington 98195, USA. E-Mail: teribr@u.washington.edu