

**Diplomarbeit**

**PONV – Postoperative Übelkeit und Erbrechen**

**-Prophylaxe und Therapie-**

eingereicht von

**Matthias Suitner**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Lehrstuhl für Pharmakologie**

unter der Anleitung von

**Univ.-Prof. i.R. Mag. Dr. Eckhard Beubler**

**Univ.-Ass. Mag. rer. nat. Julia Kargl, PhD**

## EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Kufstein, am 24. Februar 2019

Matthias Suitner eh

## DANKSAGUNG

Zu Beginn will ich mich bei meinem Diplomarbeitsbetreuer Univ.-Prof. i.R. Mag. Dr. Eckhard Beubler für seine enthusiastische Begeisterung der Pharmakologie bedanken, welche mein Interesse im Studium für die Wirkstoffe und deren Besonderheiten weckte. Vielen Dank auch für die unkomplizierte Aufsicht über diese Arbeit und die Mühe die es dafür brauchte.

Weiters will ich meinem Lieblingmenschen und Partnerin Christiane danken, welche mich in so manch schwieriger Zeit im Studium und im Leben nebenher unterstützte und immer wieder die Motivation gefunden hat alles auf sich zu nehmen und durchzustehen.

Meiner Familie will ich besonders tiefen Dank aussprechen für das Ermöglichen meines Traums und die Unterstützung auf dem Weg dorthin und den Glauben alles schaffen zu können. Danke Mama, danke Oma!

Meinen Freunden will ich einen großen Dank aussprechen, für so manches aufmunternde Wort und altruistische Taten, sowie Diskussionen, die mich für mein Leben weiterbrachten.

Ein Dank gilt auch jenen die mich vielleicht auch unbekannterweise motiviert und unterstützt haben, durch ihre Lehre und Faszination für die Medizin!

# Postoperative Übelkeit und Erbrechen (PONV) – Übersicht und Prophylaxe

## Zusammenfassung

Postoperative Übelkeit und Erbrechen (PONV) ist eine Komplikation, welche Patientinnen und Patienten nach einer Allgemeinanästhesie erleiden. Seit dem Beginn der modernen Anästhesie wurde von einem gewissen Unwohlsein und Schwindel berichtet. Ein breiteres Verständnis der pathophysiologischen Mechanismen hinter diesen anästhesiologischen Zwischenfällen wurde erst in den letzten Jahrzehnten gewonnen.

Hierzu wurden Substanzen entwickelt und vermarktet, welche diese Nebenwirkungen reduzieren sollten.

Erst im letzten Jahrzehnt konnten immer mehr pathophysiologische Prozesse erklärt werden und daher auch effektivere Medikamente zur Vorbeugung solch unliebsamer Komplikationen auf den Markt gebracht werden.

Im Folgenden sollen einige dieser Wirkstoffe, welche häufig zur Prophylaxe einer PONV Verwendung finden, analysiert werden und Handlungsabläufe für die praktische Anwendung am Patienten aufgezeigt werden. Vorteile einer gelungenen Prophylaxe für die Allgemeinnarkose mögen die Vermeidung von unnötigen Komplikationen für die Patientinnen und Patienten, mögliche Gerichtsverfahren von Ärztinnen und Ärzten sowie eine Kostenreduktion für den Krankenträger und das Sozialsystem, indem teure Erschwernisse wie zum Beispiel eine Pneumonie, Ösophagitis und Pneumothoraces verhindert werden.

Der Nutzen dieser Diplomarbeit soll zur Verdeutlichung der Effektivität von Wirkstoffen zur Vorbeugung von Übelkeit und Erbrechen liegen, als auch einen kurzen Leitfaden in der Anästhesiologie bieten. Ziel soll ein tieferes Verständnis der Physiologie hinter dem Erbrechen als auch der Übelkeit sein sowie Pharmakokinetik, Risiken und Nebenwirkungen der verwendeten Medikamente näherbringen. Weiters sollen effektive Maßnahmen zur Vermeidung und Therapie solch unangenehmer Ereignisse veranschaulicht werden um die Zufriedenheit und die Gesundheit der Patientin oder des Patienten zu gewährleisten.

## Abstract

Postoperative nausea and vomiting (PONV) is a complication affecting patients undergoing general anaesthesia. Since the beginning of modern anaesthesiology, it is well known that patients generally suffer from postoperative discomfort (and dizziness). However, a deeper understanding about the pathophysiological mechanisms leading to this discomfort has been acquired over the last decades. Therefore, substances have been developed and released reducing these inconvenient side effects.

Only in the last decade more and more of the mechanisms of pathophysiology are understood and thus substances more effective to treat these inconvenient events were marketed.

In the following, some of the drugs that are commonly used for PONV-prophylaxis are reviewed, as well as potential guidelines for the therapy are shown. The aim for a good prophylaxis in general anaesthesia is to prevent patients from unnecessary complications, protect doctors from complaints and possible lawsuits and help the hospital to save money by not expanding the hospital time through expensive complications like pneumonia, esophagitis and pneumothoraces.

This diploma thesis summarizes the efficacy of drugs used for PONV prophylaxis and provide a short guide for anaesthesiology. The aim of this diploma thesis is to achieve a deeper knowledge in the physiology of nausea and vomiting and to understand the pharmacokinetics of the drug substances, risks and side effects. Furthermore, it should give a guideline for the most sufficient way of treatment to ensure the convenience of the patient.

## Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung.....	2
Danksagung.....	3
Zusammenfassung.....	4
Abstract.....	5
Inhaltsverzeichnis.....	6
Abkürzungen.....	8
Abbildungsverzeichnis.....	9
Tabellenverzeichnis.....	10
Einführung.....	11
Physiologie des Erbrechens und der Übelkeit.....	13
Beteiligte Rezeptoren.....	15
Prophylaxe und Therapie der PONV.....	18
Allgemeines.....	18
Risikofaktoren und Scores.....	19
Patientenbezogene Risikofaktoren.....	19
Durch die Anästhesie bestimmte Risikofaktoren.....	20
Operationsbedingte Risikofaktoren.....	21
Dopamin-Rezeptor-Antagonisten.....	23
Domperidon.....	23
Metoclopramid.....	24
Neuroleptika.....	25
Butyrophenone: Haloperidol und Droperidol.....	25
Haloperidol.....	25
Droperidol - Dehydrobenzperidol.....	26

Serotonin-Rezeptor-Antagonisten .....	28
Granisetron.....	28
Ondansetron.....	29
Palonosetron .....	31
Tropisetron .....	32
Anticholinergika .....	33
Scopolamin und Hyoscyamin.....	33
Antihistaminika.....	34
Dimenhydrinat.....	34
Neurokinin-Rezeptor-Antagonisten .....	35
Aprepitant, Fosaprepitant .....	35
Rolapitant .....	36
Adjuvantien .....	37
Glucocorticoide.....	37
Benzodiazepine.....	38
Cannabinoide.....	39
Nabilon .....	39
Propofol.....	40
Material und Methoden.....	42
Diskussion.....	43
Literaturverzeichnis.....	55

## ABKÜRZUNGEN

5-HT <sub>3</sub> - Rezeptor	Serotoninrezeptor 3
Abb.	Abbildung
ca.	circa
D <sub>2</sub> - Rezeptor	Dopaminrezeptor 2
FiO <sub>2</sub>	Fraction of inspired oxygen (inspiratorische Sauerstofffraktion)
GABA - Rezeptor	Gamma-aminobutyric acid receptor
h	Stunde
H <sub>1</sub> - Rezeptor	Histaminrezeptor 1
i.m.	intramuskulär
i.v.	intravenös
m	Meter
mg	Milligramm
mg/kg KG	Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht
min.	Minuten
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
N.	Nervus
OR	Odds ratio
p.o.	per os
POV	postoperative vomiting (postoperatives Erbrechen)
PONV	postoperative Nausea and Vomiting (postoperative Übelkeit und Erbrechen)
TIVA	Total intravenöse Anästhesie

## ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb 1: Area postrema sowie des Nucleus tractus solitarii (aus (1)) .....	13
Abb 2: Pathophysiologie der PONV (aus (2)) .....	17
Abb 3: Domperidon Strukturformel (aus (3)) .....	23
Abb 4: Metoclopramid Strukturformel (aus (4)) .....	24
Abb 5: Haloperidol Strukturformel (aus (5)) .....	25
Abb 6: Droperidol Strukturformel (aus (6)) .....	26
Abb 7: Granisetron Strukturformel (aus (7)) .....	28
Abb 8: Ondansetron Strukturformel (aus (8)) .....	29
Abb 9: Palonosetron Strukturformel (aus (9)) .....	31
Abb 10: Tropisetron Strukturformel (aus (10)) .....	32
Abb 11: Scopolamin Strukturformel (aus (11)) .....	33
Abb 12: Hyoscyamin Strukturformel (aus (12)) .....	33
Abb 13: Dimenhydrinat Anion Strukturformel (aus (13)) .....	34
Abb 14: Dimenhydrinat Kation Strukturformel (aus (13)) .....	34
Abb 15: Aprepitant Strukturformel (aus (14)) .....	35
Abb 16: Fosaprepitant Strukturformel (aus (15)) .....	36
Abb 17: Rolapitant Strukturformel (aus (16)) .....	36
Abb 18: Dexamethason Strukturformel (aus (17)) .....	37
Abb 19: Midazolam Strukturformel (aus (18)) .....	38
Abb 20: Nabilon Strukturformel (aus (19)) .....	39
Abb 21: Propofol Strukturformel (aus (20)) .....	40
Abb 22: Anzahl der Risikofaktoren auf Prophylaxe und Therapie, Risikounabhängiges Vorgehen (aus (21)).....	46
Abb 23: Risikoadaptiertes Vorgehen zur Prophylaxe und Therapie (aus (21)).....	48
Abb 24: Algorithmus zur Ermittlung des Risikos, zur Prophylaxe sowie Therapie der PONV (aus (21)) .....	49
Abb 25: Akupunkturpunkt Perikard-6 (aus (22)) .....	50

## TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Risikofaktoren einer PONV (23).....	22
Tabelle 2: Risikofaktoren für postoperatives Erbrechen bei Kindern (24).....	22
Tabelle 3: Wahrscheinlichkeit zur Entwicklung einer PONV (25).....	45
Tabelle 4: Wahrscheinlichkeit einer POV bei Kindern (24).....	45
Tabelle 5: Wirkstoffe zur PONV-Prophylaxe mit Dosierungen, Nebenwirkungen und Kontraindikationen sowie Anmerkungen (angelehnt an (21)).....	54

## Einführung

Die postoperative Übelkeit ist eine der häufigsten Ursachen für Beschwerden, mit denen sich ein Arzt oder Ärztin in der Anästhesiologie auseinandersetzen muss. Nicht nur die Anforderungen an einen Arzt oder Ärztin, die beste und schmerzfreieste Therapie für seine Patientin oder seinen Patienten zu gewährleisten, verpflichtet die Anästhesie dazu eine entsprechende Prophylaxe bereitzustellen, sondern auch ethisch scheint es nicht gerechtfertigt zu sein, einer Patientin oder einem Patienten ein Mittel gegen die postoperative Übelkeit und Erbrechen vorzuenthalten, um damit sein Leiden zu lindern und seine Beschwerden zu bessern. (26, 27)

Wenn man die Zahlen und Gründe für einen verlängerten Krankenhausaufenthalt - in Heranziehung der Beschwerdezahlen nach einer Operation als Indikator - genauer betrachtet, fällt als häufiger Grund für längere Aufenthalte und erhöhte Krankenhauskosten (und damit verbunden auch höhere Belastungen für das Sozialsystem) neben der Schmerzfreiheit ganz klar die durch eine entsprechend an den jeweiligen Patienten oder Patientin angepasste PONV-Prophylaxe oft vermeidbare Postoperative Übelkeit und Erbrechen auf. (28, 29)

Nimmt man Statistiken zu Hand, erhält man Einblick in die Häufigkeit der Zwischenfälle nach Operationen. Ohne eine Prophylaxe zu gewährleisten sind circa 30% aller Patientinnen und Patienten von Übelkeit und Erbrechen betroffen. Diese Zahlen kann man jedoch mit geeigneter Abschätzung des Risikos, eine solche Komplikation zu erleiden, drastisch senken. Ein gewisses Hochrisiko-Kollektiv an Patienten und Patientinnen hätte ohne Gabe von Antiemetika und Veränderung der Narkose eine Wahrscheinlichkeit von 80% eine PONV zu erleiden. (23)

Ziel der Scores zur Risikoabschätzung sind die verschiedenen Kollektive der Wahrscheinlichkeit einer PONV zu identifizieren und danach abzuschätzen, welche PONV-Prophylaxe am geeignetsten erscheint. Somit kann man allein durch die Änderung der Narkose, beispielsweise den Verzicht auf Narkosegase – welche teils beträchtliche Emetogenität besitzen – oder durch eine Regionalanästhesie, welche weniger Opioide zur Schmerzlinderung benötigt, oder durch eine medikamentöse Prophylaxe, das Risiko

minimieren. Diese Optimierungen sind jedoch nicht bei jeder Operation und bei jedem Patienten oder Patientin möglich. (29)

Folgen einer ungenügenden oder fehlenden Prophylaxe oder Therapie der Nausea und Emesis können Nahtinsuffizienzen durch Bauchpressen beim Erbrechen, Elektrolytstörungen durch das Übergeben, Dehydratation, Aspiration von Mageninhalt, sowie eine für die Patientin oder den Patienten große psychische Belastung sein. (21)

Aber welche Möglichkeiten stehen dafür zur Verfügung? Welche Risiken hat eine solche sogenannte PONV-Prophylaxe? Welche Nebenwirkungen gibt es dabei? Und ist eine PONV-Prophylaxe wirklich bei jedem Patienten und Patientin, bei jeder Operation von Vorteil oder notwendig? Übersteigt der Nutzen wirklich das Risiko?

Diese Diplomarbeit umfasst die Suche nach Leitlinien in der Literatur und der näheren Betrachtung der für die PONV-Prophylaxe verwendeten Wirkstoffe, sowie der Erörterung der Vor- und Nachteile beim Einsatz von bestimmten Wirkstoffklassen.

## Physiologie des Erbrechens und der Übelkeit

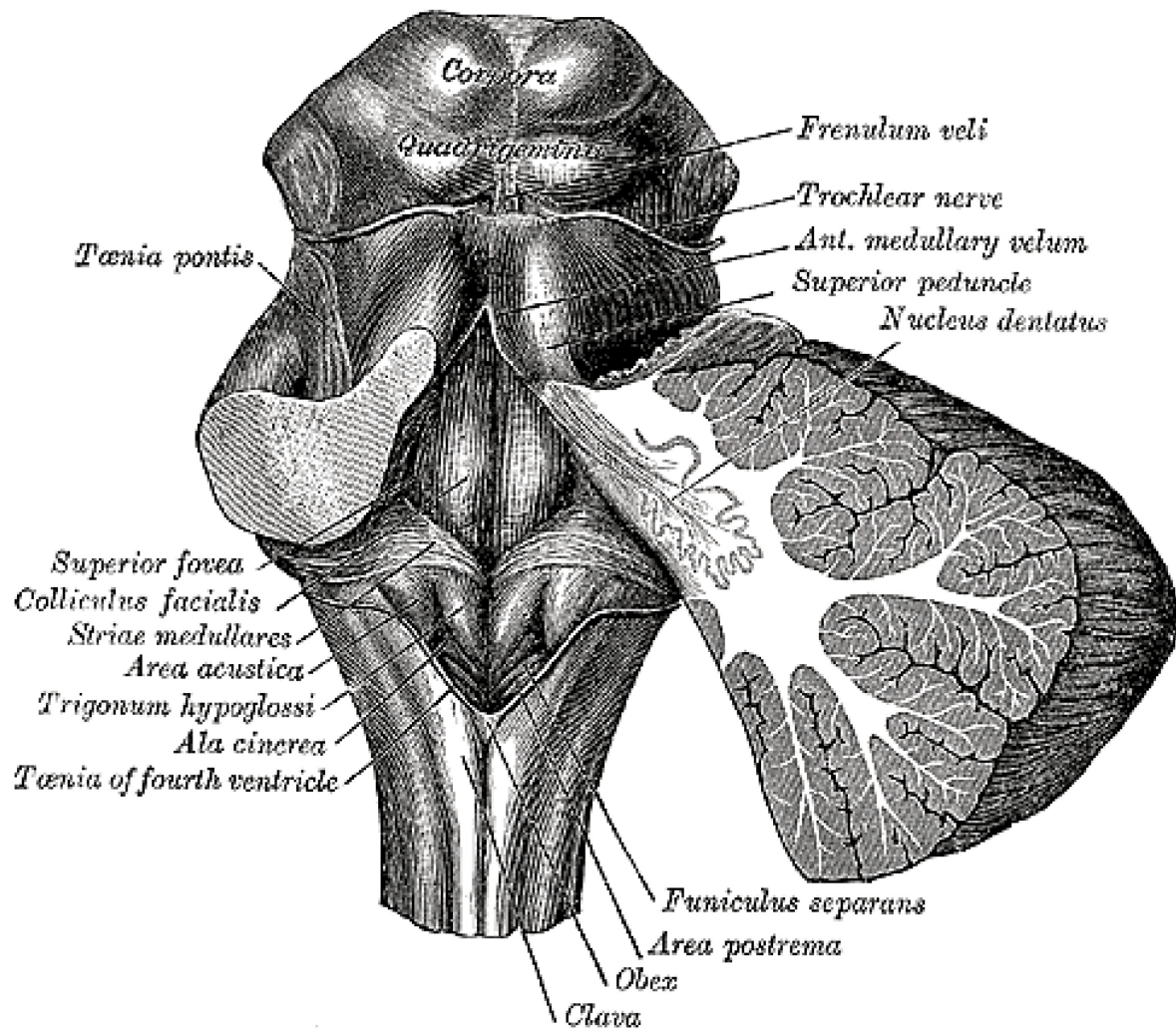


Abb.1: Area postrema, dorsal davon der Nucleus tractus solitarii mit Chemorezeptor-Triggerzone (1)

Erbrechen ist die Entleerung von Magen-, Speiseröhren- oder Darminhalt entgegen der physiologischen Richtung der Nahrungsaufnahme. Gesteuert wird dieser Prozess durch vasovagale Reize im Brechzentrum des Hirnstammes.

Bevor das Erbrechen ausgelöst wird, kommt es zu peristaltischen Bewegungen des Verdauungstraktes entgegen der physiologischen Richtung. Diese rhythmischen Bewegungen können auch von sehr weit distalen Abschnitten des Magen-Darm-Traktes ausgehen, unter Umständen sogar vom Ileum. Dabei wird der Inhalt des Traktes über die koordinierten Bewegungen entgegen der normalen Richtung in den Dünndarm, den Magen und die Speiseröhre transportiert. Dieser Vorgang kann von unterschiedlicher Zeitdauer und von Sekunden bis zu Minuten dauern. Der eigentliche Brechreiz wird dann ausgelöst durch einen vasovagalen Reiz im Brechzentrum.

Darauffolgend wird der untere Ösophagusphinkter, welcher sonst den Mageninhalt davor bewahrt in die Speiseröhre zu gelangen, entspannt. Es kommt beim wachen Menschen dann zu einem physiologischen Schutz der Atemwege, der Kehlkopf wird durch die Epiglottis verschlossen. Eine Aspiration ist beim wachen Patienten oder Patientin durch diesen Mechanismus daher schwieriger. Hat der Patient oder Patientin jedoch bereits seine Schutzreflexe zum Beispiel durch eine Narkoseeinleitung verloren, kann es zur Aspiration von Mageninhalt kommen.

Weiters unterstützt die Bauchmuskulatur den Vorgang des Erbrechens über eine Kontraktion. (30)

Die beteiligten Areale sind die *Formatio reticularis*, die *Area postrema*, sowie der *Nucleus tractus solitarii*. Diese Regionen erhalten Afferenzen aus dem Cortex, dem Cerebellum, dem Vestibularapparat sowie aus dem Magen-Darm-Trakt über die Neurotransmitter Serotonin und Dopamin. Die nachgeschalteten Organe der Signalkette sind glatte und quergestreifte Muskulatur des Verdauungstraktes sowie der *Nervus vagus*, *Nervus glossopharyngeus*, sowie Nerven der Atmung, des Zwerchfells und der Bauchmuskulatur. (31, 32)

Das Erbrechen kann durch Medikamente, Reize aus der Umwelt, dem Gleichgewichtsorgan sowie Erkrankungen des Gehirns oder der Verdauungsorgane ausgelöst werden. (33)

Insbesondere die verwendeten Medikamente zur Narkose und zur Schmerzbekämpfung nach Operationen können eine Übelkeit sowie Erbrechen auslösen. Diese gelösten Stoffe im Blut stimulieren das Brechzentrum im Gehirn. Zweck dieses Vorganges soll die Elimination von schädlichen Substanzen aus dem Körper sein, da das Gehirn nicht zwischen therapeutischen und toxischen Wirkstoffen unterscheiden kann. (21)

Die *Area postrema* besitzt eine Durchlässigkeit in der Blut-Hirn-Schranke, welche es ermöglicht, auf chemische Substanzen zu reagieren und den weiteren Funktionskreislauf des Erbrechens zu triggern. Dieser Bereich wird Chemorezeptor-Triggerzone genannt.

Die Chemorezeptor-Triggerzone liegt am Boden des vierten Ventrikels in der *Medulla oblongata*, dem verlängerten Mark.

Anders als überall sonst, besitzt dieses Zentrum eine verbesserte Möglichkeit auf gelöste Stoffe im Blut zu reagieren. Das ist durch eine verminderte Dichtheit der Blut-Hirn-Schranke zurückzuführen. Die Gliazellen, welche normalerweise das Gehirn von den Blutgefäßkapillaren abtrennen, sind in diesem Bereich weniger dicht gepackt.

Genauer gesagt liegen die Rezeptoren der Region außerhalb der Schranke, da diese nur für Wasser, gewisse Elektrolyte und fettlösliche Stoffe durchgängig ist. Somit können Stoffe, die im Körperkreislauf zirkulieren, an den Chemorezeptoren des Brechzentrums angreifen und eine Übelkeit auslösen. Dieser Kreislauf lässt sich an verschiedenen Angriffspunkten unterbrechen und kann damit das Erbrechen verhindern. Beispielsweise können die Chemorezeptoren direkt an der Area postrema über Dopaminrezeptorantagonisten, Serotoninrezeptorantagonisten oder Tachykininrezeptor-antagonisten blockiert werden. Damit soll die Übelkeit unterbunden und ein Erbrechen verhindert werden. (31)

## Beteiligte Rezeptoren

Die Rezeptoren im Brechzentrum, welches innerhalb der Blut-Hirn-Schranke liegt, befinden sich selbst außerhalb dieser, für die allermeisten Stoffe undurchlässigen Barriere. Vier Neurotransmitter und deren Rezeptoren sind mittlerweile identifiziert worden, welche eine PONV beeinflussen können:

- Der Muskarinische Acetylcholinrezeptor  $M_1$  im zentralen Nervensystem. Dabei handelt es sich um einen G-Protein-gekoppelten Rezeptor, welcher durch verschiedene Substanzen aktiviert wird. Er lässt sich aber auch blockieren, eben durch verschiedene Medikamente der Wirkstoffklassen der Antiemetika. (33)
- Der Dopaminrezeptor  $D_2$ : Gehört ebenfalls zu der Gruppe der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren, vermittelt positive sowie negative Schizophrenie-Symptome und hemmt die Freisetzung von Prolaktin im Hypophysenvorderlappen. (31)

- Der Serotoninrezeptor 5-Hydroxytryptamin-3 (5-HT<sub>3</sub>): Er nimmt eine Sonderstellung unter den Serotoninrezeptoren ein, da er anders als alle anderen Rezeptoren dieser Gruppe ligandengesteuert arbeitet und selektiv zur Passage von Natrium- und Kaliumionen an peripheren sowie zentralen Zellen zuständig ist. (34)
- Der Tachykinin(=Neurokinin) -Rezeptor NK<sub>1</sub>: Er findet sich an peripheren sowie zentralen Zellen, zum Beispiel an Nervenzellen, Blutgefäßen und an Zellen des Verdauungstrakts. Er gehört zur Gruppe der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren, besitzt eine Affinität für die Substanz P und spielt damit in der Schmerzwahrnehmung eine Rolle. Er lässt sich ebenso durch Antagonisten blockieren wie alle vorher genannten Rezeptoren. (21)

All diese Rezeptoren können allein oder im Zusammenspiel eine Aktivierung des Brechreizes auslösen. Ebenso können höhere kortikale Komplexe wie Angst, Schmerz oder Kälteempfinden die Vorgänge der Rezeptoren unterstützen und das Erbrechen verursachen.

Allein ursächlich scheint keiner dieser Vorgänge zu sein, es scheint multimodale Interaktionen zwischen dem Chemorezeptor-Triggerzentrum, dem Cortex und der Area postrema zu geben. Letztendlich geklärt sind diese Vorgänge jedoch noch nicht und bleiben Grundlage für weitere Forschungsarbeiten. (23)

Die nachfolgende Abbildung soll das Zusammenspiel der Chemorezeptor-Triggerzone (in der Abbildung als CPG (central pattern generator) bezeichnet), Mechanismen im höheren zentralen Nervensystem, dem Gastrointestinaltrakt und dem vestibulären System veranschaulichen. Hier wird auch der Einfluss der enterochromaffinen Zellen im Magen über die Substanz P mithilfe von Serotonin an NK<sub>1</sub>-Rezeptoren gezeigt.

Außerdem wird veranschaulicht, dass die Opiode einen Angriffspunkt an der Area postrema besitzen. Über diesen Punkt wird die emetogene Kapazität der Schmerzmittel erklärt. Dieser Mechanismus scheint jedoch je nach Wirkstoff sowie der Anflutgeschwindigkeit der Substanzen im Blut zu variieren.

Außerdem bietet diese Grafik einen guten Überblick über die möglichen Angriffspunkte der Antiemetika und die Blockierung der einzelnen Rezeptoren.

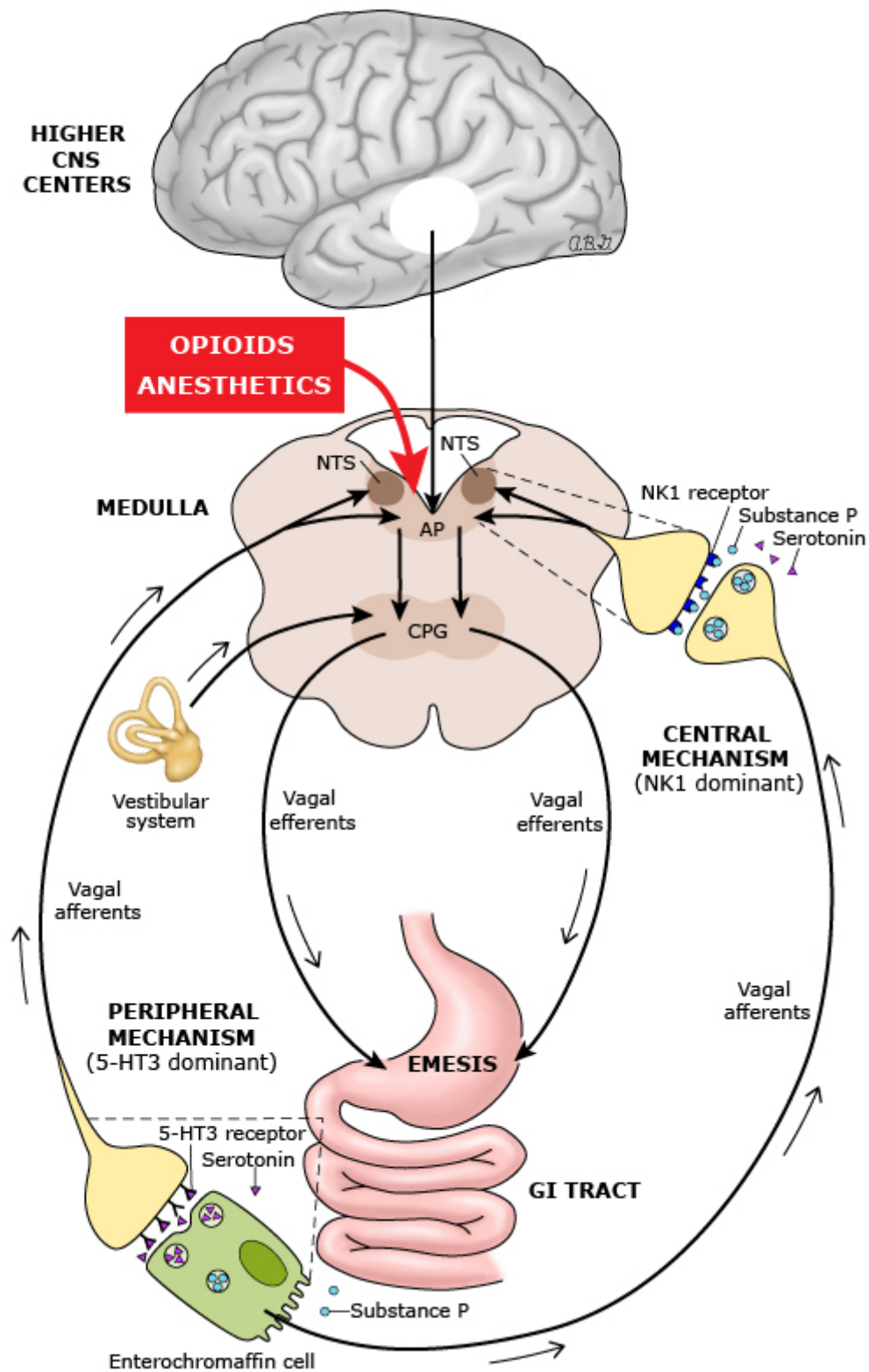


Abb 2: Pathophysiologie der PONV; NTS: Nucleus tractus solitarius, AP: area postrema; CPG: central pattern generator (deutsch: Chemorezeptor-Triggerzone), NK1: neurokinin 1; 5-HT<sub>3</sub>: 5-hydroxytryptamine (serotonin); GI: gastrointestinal; CNS: central nervous system (deutsch: zentrales Nervensystem)

# Prophylaxe und Therapie der PONV

## Allgemeines

Auslöser der Übelkeit mit oder ohne Erbrechen können verschiedene Mechanismen sein. Diese können entweder zentralnervösen, peripherenervösen oder toxischen Ursprungs sein.

Der zentrale Mechanismus wird durch höhere kortikale Zentren, welche mit dem Brechzentrum kommunizieren, ausgelöst. Einzelne Stimuli, entweder präoperativ oder perioperativ ausgelöst, können diesen Regelkreis aktivieren. Zu diesen Stimuli gehören Schmerz, Angst, Ängstlichkeit, Kälte, sowie vestibuläre Reaktionen auf die Operation. (33)

Der periphere Mechanismus, ausgelöst durch Manipulationen am Verdauungstrakt, kann ebenso ein Erbrechen auslösen. Beispiel hierfür sind Bauchtraumen sowie Blut im Magen, welche über die Substanz P und serotoninerge enterochromaffine Zellen einen vegetativen Regelkreis aktivieren. Dieser Regelkreis hat seine Efferenzen im Bereich des Brechzentrums an der Chemorezeptortriggerzone am Hirnstamm. Auch bei Viszeraloperationen, nasalen, oralen oder laryngealen OPs, welche Blutungen im Magen induzieren, kann eine verstärkte postoperative Übelkeit beobachtet werden, einzig durch verschlucktes Blut. (35)

Der letzte Mechanismus, welcher PONV beeinflussen kann, ist der medikamenten- oder Toxin-induzierte Mechanismus. Dieser Mechanismus wird durch direkte Interaktion einiger Medikamente oder Drogen am zentralen Brechzentrum aktiviert. Es wird über eine Dopamin- und Serotoninausschüttung und Aktivierung der Rezeptoren an der Area postrema ein Erbrechen ausgelöst. (36)

Somit lässt sich allein durch die Art der Operation ein wenig abschätzen, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein Patient eine PONV erleidet. Hierbei spielt einerseits die Region des OP-Gebiets eine Rolle, andererseits auch die Möglichkeit von verschlucktem Blut im Magen. Leider kann dieser Risikofaktor nur zu einem kleinen Teil beeinflusst werden, es lässt sich nur verhindern, dass Blut in den Magen gerät. Jedoch kann auch bei größter Vorsicht und bester Vorsorge nicht immer garantiert werden, keinen Brechreiz auszulösen.

Des Weiteren lässt sich ein weiterer Risikofaktor abschätzen, nämlich der vegetative Zustand der Patientin oder des Patienten. Angst, Unwohlsein und Unruhe wirken sich negativ auf den postoperativen Outcome aus. Somit ist der präoperative Einsatz von Benzodiazepinen als Anxiolytikum durchaus gerechtfertigt. (37)

Ein weiterer Risikofaktor sind die verwendeten Substanzen während der Operation. So induzieren die meisten inhalativen Narkosegase eine PONV, ebenso scheint eine längere Operationsdauer, höchstwahrscheinlich durch eine Summierung der verabreichten Wirkstoffe, ein Risikofaktor zu sein. Weiters beeinflussen perioperativ, das heißt während der Operation verabreichte Opioide, als auch postoperativ applizierte Opioide, das Brechzentrum und können Übelkeit auslösen. (38)

### Risikofaktoren und Scores

Durch mehrere Studien wurden einige Belege für ein erhöhtes Risiko bei verschiedenen Patientenkollektiven ermittelt. Diese wurden seit Jahrzehnten bestätigt, einige Einflussgrößen besitzen ein stärker gewichtetes Risiko als andere, sie werden in Tabelle 1 jedoch veranschaulicht. (23, 26, 39–41)

Die Risikofaktoren lassen sich somit begründen und in drei Gruppen einteilen:

- Patientenbezogene Risikofaktoren
- Anästhesiebedingten Risikofaktoren
- Durch die Operation selbst verursachten Risikofaktoren.

### Patientenbezogene Risikofaktoren

Diese Faktoren lassen sich nur zu einem kleinen Teil vermeiden, jedoch eignen sie sich um die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung von Übelkeit und Erbrechen abzuschätzen und damit die Prophylaxe für den individuellen Patienten oder Patientin abzustimmen. Sichere Faktoren hierfür sind eine bereits erlebte PONV in der Patientengeschichte oder eine gesicherte Reiseübelkeit, ebenso wie eine Chemotherapie-induzierte Übelkeit in der Anamnese. Ebenso sollte eine vorbestehende präoperative Übelkeit für die Therapiewahl mit einbezogen werden. Naturgemäß verstärkt sich eine solche zusätzlich bei der Operation.

Weiters zählt das weibliche Geschlecht als starker Risikofaktor. Eine um ca. 2,5-fach höhere Wahrscheinlichkeit wird in der Literatur beschrieben.

Das Alter scheint ebenso eine Rolle zu spielen. So haben Kinder über drei Jahren eine höhere Inzidenz, diese sinkt bis zur Pubertät und scheint bis zum Alter von 50 Jahren zu stagnieren. Danach sinkt die Wahrscheinlichkeit wieder. (23)

Auch haben Nichtraucher eine höhere Gefahr Übelkeit und Erbrechen zu erleiden. Diskutiert wird in diesem Zusammenhang die Aktivität bestimmter Enzyme der P450-Gruppe welche Wirkstoffe der Narkose schneller eliminieren sollen, ebenso wie der Zusammenhang und die Wirkung von Nikotin in Dauerexposition auf neuronale Rezeptoren. Abschließend geklärt konnte der Mechanismus noch nicht werden. (42)

#### Durch die Anästhesie bestimmte Risikofaktoren

Die Art der Anästhesie wirkt sich ebenso auf die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer PONV aus. Patientinnen und Patienten, welche sich einer Vollnarkose unterziehen, scheinen ein höheres Risiko zu haben als für Regionalanästhesien. Grund könnte hierbei die benötigte Menge an Opiaten sein, da bei einer regionalen Anästhesie zur Schmerztherapie weniger Opioide verbraucht werden.

Die inhalativen Narkosegase Isofluran, Enfluran und Sevofluran scheinen ebenso einen Effekt auf das Chemorezeptorzentrum auszuüben. Alle diese Gase haben eine hohe Inzidenz für PONV; die Dauer der Narkose ist hierbei jedoch irrelevant. Bei Kindern ist dieser Effekt nochmals deutlicher als bei Erwachsenen (3,5-fache Reduktion bei Erwachsenen und 5,7-fache Reduktion mit Propofol). Es gibt also hier eine klare Empfehlung für die Vollnarkose: Eine total-intravenöse Anästhesie gegenüber der Narkose mit Gasen zu verabreichen. (43)

Das Risiko ist ebenso leicht erhöht bei einer Narkose mit Lachgas, das immer mehr Einzug in der Kinderanästhesie findet und eine Renaissance in der Zahnheilkunde erfährt. (43)

Die Dauer der Narkose hat durch die Akkumulation der Nebenwirkungen der Wirkstoffe einen negativen Effekt auf die Übelkeit und Erbrechen. Vorrangig sind hier Opioide zu nennen. Die

Verabreichung einer patienten-kontrollierten Analgesie nach einer Operation korreliert mit einer höheren Inzidenz an PONV.

Diese Wirkung der Opiode auf das Brechzentrum erhöht sich mit Höhe der Dosierung und sollte in die Prophylaxe der PONV miteinbezogen werden.

Wird für die Operation eine Relaxierung der Muskeln benötigt und das Relaxans bis zum Ende der Operation nicht vollkommen abgebaut, hat man die Möglichkeit der Gabe eines Antidots. Die Wahl dieses Antidots hat ebenso Auswirkungen auf den postoperativen Outcome des Patienten oder Patientin. Wird hierzu Sugammadex verwendet, erscheint es sicherer als Neostigmin zur Aufhebung einer Relaxierung mit nicht-depolarisierenden Muskelrelaxantien wie Rocuronium. (44, 45)

Eine intraoperative Gabe von hohen inspiratorischen Sauerstoffkonzentrationen von über 80% (fraction of inspired oxygen -  $FiO_2$ ) wird seit längerem kontrovers diskutiert. Neuere Studien konnten keine Beweise für eine geringere Wahrscheinlichkeit für Wundinfektionen belegen, jedoch ein mäßig geringeres Risiko (Reduktion von 21%) eine PONV zu erleiden bei gleichbleibender Bildung von Atelektasen. Diese Erkenntnisse werden jedoch widersprüchlich diskutiert, es wird empfohlen weitere Studienergebnisse abzuwarten. Empfehlungen einer Narkose mit einer so hohen Sauerstoffkonzentration für alle Patientinnen und Patienten können nicht abschließend gegeben werden, da bereits eine  $FiO_2$  von über 60% die Mortalität und andere unerwünschte Ereignisse signifikant erhöht. (46–50)

#### Operationsbedingte Risikofaktoren

Eine laparoskopische Operation scheint das Risiko ebenso zu erhöhen wie gynäkologische Eingriffe und eine Cholezystektomie. Diese Faktoren lassen sich aber ebenso nur eingeschränkt modifizieren wie die patientenbezogenen Risikofaktoren. (23)

	<b>Faktoren</b>	<b>Risiko (OR)</b>
<b>Patientenbedingte Risikofaktoren</b>	Frauen	2,57
	PONV in der Anamnese	2,09
	Reisekrankheit in der Anamnese	2,09
	Nichtraucher	1,82
<b>Anästhesiebedingte Risikofaktoren</b>	Inhalationsanästhetika	1,82
	Anästhesiedauer (pro Stunde)	1,46
	Opioidgabe postoperativ	1,39
	Lachgasanalgesie	1,45
<b>Operationsbedingte Risikofaktoren/ Art der Operation</b>	Cholezystektomie	1,9
	Laparoskopie	1,37
	Gynäkologische Eingriffe	1,24

*Tabelle 1: Risikofaktoren einer PONV bei Erwachsenen (23)*

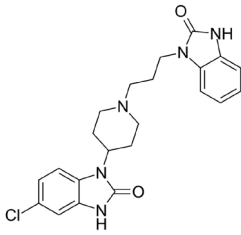
<b>Risikofaktoren bei Kindern</b>	<b>Risiko (OR)</b>
Strabismus-Operation	1,47
Alter über 3 Jahren	1,20
Operationsdauer über 30 Minuten	1,18
PONV in Eigenanamnese/Mutter/Vater/Geschwister	1,44

*Tabelle 2: Risikofaktoren für postoperatives Erbrechen bei Kindern (24)*

Aufgrund der oftmals schwierigen Kommunikation mit Kindern, im Hinblick auf eine Äußerung von Übelkeit wird in dieser Alterskategorie von POV (post operative vomiting) gesprochen.

## Dopamin-Rezeptor-Antagonisten

### Domperidon



3 Domperidon (3)

Domperidon ist ein Wirkstoff, der über eine Blockierung der peripheren Dopaminrezeptoren wirkt und in einer mittleren Dosierung nur in minimalem Ausmaß die Blut-Hirn-Schranke überwinden und somit nicht erheblich zentral im Gehirn wirken kann.

Der Stoff ist ein Piperidin-Derivat, welcher seit seiner Entdeckung durch Janssen Pharmaceutica im Jahr 1974 Anwendung in der Medizin findet. Anfangs wurde das Medikament intravenös, oral und supplementär verwendet, jedoch nach Meldungen von kardiotoxischen Ereignissen in den 80er-Jahren für den intravenösen Gebrauch vom Markt genommen. (51)

Es wirkt über die Blockierung der Dopaminrezeptoren  $D_2$  an der Area postrema und verhindert somit relativ zuverlässig Übelkeit und Erbrechen. Weiters kann es über ungeklärte Mechanismen eine Störung der Magen-Darm-Motorik beheben und wirkt damit als sogenanntes Prokinetikum. (52)

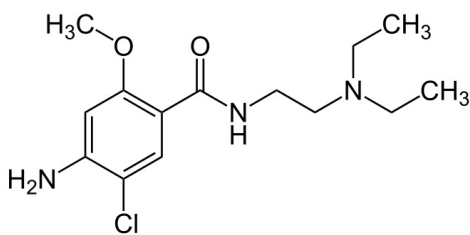
Die Nebenwirkungen lassen sich über die Blockierung der Dopaminrezeptoren an den verschiedenen Angriffspunkten des Medikaments beschreiben.

Die gefürchtetste Nebenwirkung ist die Verlängerung der QT-Zeit am Herzen, welche zu potentiell tödlichen Herzrhythmusstörungen führen kann. Diese Wirkung wird durch die Blockade der dopaminergen Rezeptoren am Herzen, welche auch für den Kaliumhaushalt der Herzmuskelzellen zuständig sind, erklärt und beschrieben. Somit hat sich die europäische Arzneimittelbehörde 2014 dazu entschlossen, Domperidon für Erwachsene nur mehr bis zu einer Tagesmaximaldosis von 30mg zu empfehlen, sowie für mäßige und schwere

Leberfunktionsstörungen, bei bekannter verlängerter QT-Zeit (sowie Einnahme von sonstigen Medikamenten welche die QT-Zeit verlängern), bekannter kongestiver Herzinsuffizienz und schweren Störungen des Elektrolythaushalts, insbesondere Hypo- sowie Hyperkaliämie und Hypomagnesiämie, zu verbieten und eine maximale Anwendungsdauer von einer Woche zu empfehlen. (53)

Weiters kann die geringe Menge, welche über die Blut-Hirn-Schranke in das zentrale Nervensystem gelangt, an der Hypophyse zu einer Blockade der Produktion des Gonadotropin-Releasing-Hormons führen und somit zu einer verringerten Libido, Menstruationsproblemen und Impotenz führen. Damit ist die Anwendung von Domperidon auch bei einem bekannten Prolaktinom kontraindiziert.

## Metoclopramid



4 Metoclopramid (4)

Metoclopramid (MCP) wurde in den 1950er Jahren in Frankreich von Laboratoires Delagrangé als Abkömmling des Lokalanästhetikums und Antiarrhythmikums Procain entwickelt. Es wurde zu dieser Zeit angenommen, dass es nur an den Dopaminrezeptoren angreift und Übelkeit sowie Erbrechen verhindern kann. Spätere Studien zeigten einen Zusammenhang mit serotoninerger Wirkung im Magen-Darm-Trakt und bescherten eine Zulassung als Prokinetikum zur Verbesserung bei verzögerter Magenentleerung und Sodbrennen sowie zur verbesserten Milchproduktion der Mutter nach der Geburt. Das Anwendungsgebiet wurde weit gefasst. Die WHO nahm MCP in die Liste der unentbehrlichen Medikamente auf, es wurde häufig verschrieben und noch häufiger eingenommen, da es nicht rezeptpflichtig war. (54)

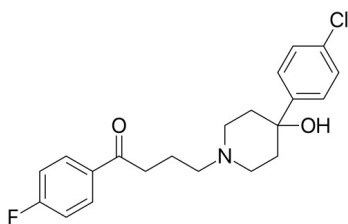
2013 kam die Europäische Arzneimittelbehörde European Medicines Agency (EMA) zu einer kritischen Auseinandersetzung mit der sehr weit gefassten Indikation für Metoclopramid und

entschied, den Einsatz für Säuglinge als auch die Langzeiteinnahme für Erwachsene und Kinder gänzlich zu verbieten. Die Einnahme soll 5 Tage nicht überdauern und nur mehr zur Prophylaxe für Übelkeit und Erbrechen eingesetzt werden, um die Nebenwirkungen zu minimieren. (55) Aufgrund des Übertritts von Metoclopramid in das Gehirn untersteht das Medikament in Europa weitestgehend der Rezeptpflicht. Der Wirkstoff kann die Blut-Hirn-Schranke passieren und hat im Gehirn verschiedene Angriffspunkte an dopaminergen sowie serotoninen Rezeptoren und kann über diese Schwindel, Müdigkeit und Ruhelosigkeit auslösen, sowie Bewegungsstörungen hervorrufen. Bei Patientinnen und Patienten mit Morbus Parkinson kann über die Blockade der Dopaminrezeptoren in der Substantia nigra die Grunderkrankung verschlimmert werden. Außerdem wird berichtet, das Medikament könne Depressionen verstärken, sowie katecholaminerge Krisen bei Phäochromozytom-Patienten auslösen. (56) Daraufhin wurde das Medikament sehr eingeschränkt in seiner Indikation, behält jedoch in der PONV-Prophylaxe seinen Stellenwert für Kinder und Erwachsene. In diesem Anwendungsgebiet, bei der die Applikation in der Regel nur einmalig erfolgt, sind somit die Nebenwirkungen einer längerfristigen Therapie ausgeschlossen. Metoclopramid wird somit weiterverwendet. (57)

## Neuroleptika

### Butyrophenone: Haloperidol und Droperidol

#### Haloperidol



5 Haloperidol (5)

Haloperidol wurde 1985 von Janssen Pharmaceutica erfunden und bereits ein Jahr später in Belgien zur Therapie von Schizophreniepatienten zugelassen. Es ist stärker als das zu dieser Zeit verwendete Neuroleptikum Chlorpromazin, besitzt zudem weniger Nebenwirkungen. Schnell wurden jedoch die motorischen Nebenwirkungen, welche eine Blockade der zentralen und peripheren Dopaminrezeptoren verursacht, augenscheinlich. In der Akutphase wirkt das Medikament dämpfend und sedierend. In der Langzeittherapie können parkinsonoide

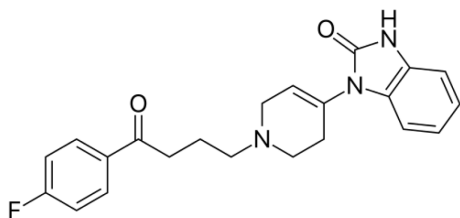
Bewegungsstörungen auftreten, ähnlich dem Erscheinungsbild von Patienten und Patientinnen mit Morbus Parkinson, sogenannte Frühdyskinesien. Dies umfasst insbesondere eine erhöhte Grundspannung der Skelettmuskulatur, ein Zittern, Bewegungseinschränkung der Muskulatur sowie eine verlangsamt-kloßige Sprache. Im Anfangsstadium dieser Nebenwirkung lässt sich dies noch therapieren und das Medikament absetzen, später jedoch nur noch schwierig therapieren. (56, 58)

Die EMA kam 2017 zum Entschluss, alle Haloperidol-haltigen Medikamente unter einer kritischen Abwägung aller Vor- und Nachteile zu stellen sowie den Nutzen für die Patientinnen und Patienten zu erfragen in Gegenüberstellung aller Nebenwirkungen.

Haloperidol hat bei der Prophylaxe für Übelkeit und Erbrechen, sowie Therapie ebendieser seine Zulassung behalten. Es kann weiter bei Erwachsenen verabreicht werden, wenn andere Medikamente nicht zugelassen sind oder bereits versagt haben. Damit wird das Medikament jedoch erst als sogenannte Second-Line-Therapie beschränkt; es sollen demnach besser geeignete Mittel verwendet werden.

Betrachtet man die erheblichen Wirkungen und Nebenwirkungen für Patienten - sogar auch bei der ersten Gabe des Medikaments - lässt sich dieser Schritt sicher nachvollziehen. Es wird von einigen Behandelten als „Betonsspritze“ beschrieben, die Wahrnehmung verflacht, es wirkt dämpfend und verstärkt somit noch zusätzlich die vielleicht vorhandenen Ängste des Patienten. (58)

### Droperidol - Dehydrobenzperidol



6 Droperidol - Dehydrobenzperidol (6)

Droperidol wurde nach seiner Zulassung ebenfalls durch die Firma Janssen Pharmaceutica vertrieben. Es ist ein stark potentes Neuroleptikum wie Haloperidol, die Möglichkeit zum Einsatz in der Anästhesiologie zusammen mit einem starken Schmerzmittel (z.B. Fentanyl)

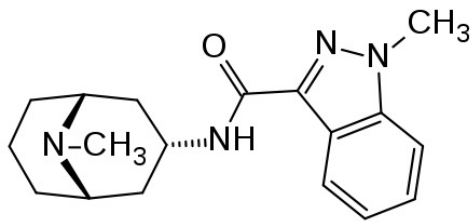
wurde erkannt und die Neuroleptanalgesie als Sonderform der Anästhesie wurde geschaffen. Bei dieser Form der Sedierung wird im Gegensatz zur Narkose das Bewusstsein nicht gänzlich ausgeschaltet, jedoch stark eingeschränkt, die Schmerzempfindung ist dabei weitestgehend unterdrückt. Bis in die 1980er Jahre war das Medikament Thalamonal im deutschsprachigen Raum zur Vorbereitung auf die Narkose zugelassen. Bestandteile dieser Formulierung waren Droperidol sowie Fentanyl. Die starke Dämpfung, zurückzuführen auf das potente Neuroleptikum Droperidol, sowie Unterdrückung der Wahrnehmung und Verarbeitungsfähigkeit des Patienten oder der Patientin führte bei einer gewissen Population von Operationspatienten zu starken Angstzuständen und einer rapiden Verschlechterung des psychischen Grundzustandes. Die Patienten und Patientinnen zogen OP-Einwilligungen zurück, berichteten nach der Operation von Panik und gleichzeitiger Müdigkeit und wollten auf keinen Fall Thalamonal ein zweites Mal erhalten. (59)

Daraufhin wurde Thalamonal vom Markt genommen, Droperidol als alleiniges Medikament zur Behandlung und Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen behielt jedoch seine Zulassung. Es ist mittlerweile eines der am besten untersuchten Medikamente zur PONV-Prophylaxe, der Einsatz in diesem Gebiet erfreut sich großer Beliebtheit. Es hat eine große Affinität zu den D<sub>2</sub>-Rezeptoren der Area postrema, jedoch geringe Affinität zu D<sub>3</sub>-Rezeptoren, 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptoren und α<sub>1</sub>-Rezeptoren. Somit lassen sich jedoch die Nebenwirkungen des zentralgängigen Medikaments herleiten. Es kann die QT-Zeit verlängern, ist daher für Patienten und Patientinnen mit vorbekanntem, verlängertem QT-Intervall kontraindiziert, ebenso bei Hypokaliämie und Hypomagnesiämie. Weiters kann es Morbus Parkinson durch die Dopaminrezeptor-Blockade verstärken und verursacht durch das Eingreifen an den α<sub>1</sub>-Rezeptoren der Blutgefäße eine Weitstellung ebendieser. Daraus folgt eine Hypotonie. Außerdem ist von Fällen berichtet worden, in denen Phäochromozytome eine akute Katecholaminkrise unter Droperidol verursacht haben.

Es wird jedoch nach wie vor häufig zur PONV-Prophylaxe eingesetzt und behält durch seinen altbewährten und bekannten Wirkmechanismus und kurzer Einsatzdauer seine Berechtigung. (55)

## Serotonin-Rezeptor-Antagonisten

### Granisetron



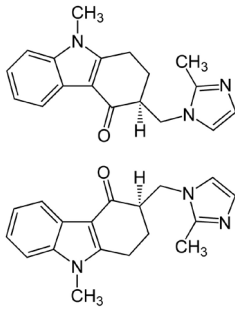
#### 7 Granisetron (7)

Granisetron kam in den 1990er Jahren auf den Markt und wurde als reiner 5-HT<sub>3</sub>-Antagonist beworben, welcher also eine hohe Bindung zu den zentralen Serotoninrezeptoren am Brechzentrum haben und geringstgradig nur an dopaminergen, histaminergen und muskarinischen Rezeptoren binden. Mit Einführung der Serotonin-Rezeptor-Antagonisten entfiel also zum ersten Mal die Kontraindikation für Parkinsonpatienten. Es war also möglich eine Therapie für Übelkeit und Erbrechen zu gewährleisten, ohne das Risiko eines Krankheitsschubes befürchten zu müssen. (58)

Das Medikament hat jedoch durch die geringe Bindungsaffinität für periphere dopaminerge Rezeptoren ein mäßiges Risiko für eine Verlängerung der QT-Zeit; diese Nebenwirkung muss trotzdem beachtet werden. Gelegentlich können bei Einnahme von Granisetron eine Verstopfung, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit und eine Überempfindlichkeitsreaktion auf den Wirkstoff auftreten. Berichte über erhöhte Leberfunktionsparameter, die während der Therapie mit Granisetron beobachtet wurden, sind in gleichem Umfang von allen Serotonin-Rezeptor-Antagonisten bekannt. Von einer Einnahme in der Schwangerschaft wird abgeraten. (60, 61)

Da Granisetron in der intravenösen Formulierung im Verkaufspreis etwa 40% teurer ist als Ondansetron und etwa 10% teurer als Palonosetron mit ähnlichen Wirkprofilen und Nebenwirkungen, kann sich Granisetron zur Prophylaxe von PONV nicht überall durchsetzen.

## Ondansetron



### 8 Ondansetron

Ondansetron wurde als erstes Medikament der Serotonin-Rezeptor-Antagonisten patentiert und von GlaxoSmithKline 1991 in den USA zugelassen. Es entwickelte sich zu einem Marktschlagler des Konzerns und wurde von der WHO auf die Liste der unentbehrlichen Medikamente gesetzt. (58, 62)

Der Wirkstoff hat, wie die anderen Antagonisten am 5HT<sub>3</sub>-Rezeptor, nur eine kleine Affinität zu den dopaminergen, histaminergen und muskarinergen Rezeptoren und ist demnach auch für Parkinsonpatienten zugelassen. Jedoch kann über die periphere Blockierung von Serotoninrezeptoren im Darm eine Obstipation oder Diarrhoe hervorgerufen werden. Weitere Nebenwirkungen beinhalten Kopfschmerzen, Flush und Irritationen an der Injektionsstelle. (63–66)

Es sollte aufgrund der möglichen Reizung der Blutgefäße nur langsam als Bolusinjektion verabreicht werden oder als Kurzinfusion über 15 Minuten intravenös gegeben werden. Eine dosisabhängige QT-Zeit-Verlängerung ist beschrieben, jedoch erst ab einer Tagesdosis von über 16 mg bei Patientinnen und Patienten mit uneingeschränkten Leberfunktionswerten. Bei eingeschränkter Leberfunktion sollte eine Dosis von 8 mg pro Tag nicht überschritten werden, die Eliminationszeit kann bei diesen Patientinnen und Patienten deutlich erhöht sein (>24 Stunden). (61, 67, 68)

Mehrere Studien kamen zu dem Ergebnis, dass eine Gabe von 8 mg des Wirkstoffs zur notfallmäßigen Therapie des Erbrechens nicht nützlicher sind als 4 mg. Das Überschreiten dieser Grenze sollte demnach im Normalfall weder für Patientinnen und Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion, noch für jene mit uneingeschränkter Funktion der Leber ein Problem sein. Die Halbwertszeit der Elimination ist mit durchschnittlich 5,7 Stunden beschrieben. (63)

Der Wirkstoff darf auch bei Schwangeren eingesetzt werden. Es konnte kein teratogener oder ansonsten nachteiliger Effekt nachgewiesen werden. (69)

Gelegentliche Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber dem Wirkstoff sind beschrieben, jedoch im Allgemeinen selten. (67)

Es wird jedoch von Fällen berichtet, in denen Patientinnen oder Patienten ein sogenanntes Serotonin-Syndrom entwickelten. Einige der bekannten Komplikationen gingen fatal aus. Diese Fälle wurden mit allen bekannten Serotonin-Rezeptor-Antagonisten bei zusätzlicher Einnahme von anderen Medikamenten beobachtet, welche direkt oder indirekt auf Serotoninrezeptoren wirken. Diese Wirkstoffe beinhalten unter anderem Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI), Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer), Fentanyl oder Tramadol.

Weiters wurde dieses gefürchtete Syndrom bei einer Überdosierung mit Ondansetron oder anderen Serotonin-Rezeptor-Antagonisten beobachtet.

Symptome des Serotonin-Syndroms umfassen eine Änderung der mentalen Verfassung, beispielsweise: Agitiertheit, Verwirrtheit, Halluzinationen oder komatöse Zustände; ebenso können plötzliche Änderungen des Sympathikotonus auftreten, beispielsweise: eine Tachykardie, ein instabiler Blutdruck oder Hyperthermie; zusätzlich dazu auftreten können Muskelzittern, Myoklonien oder Erbrechen und Übelkeit.

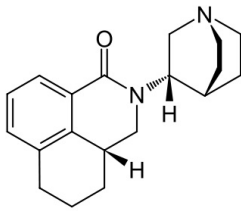
Dieser Symptomkomplex ist äußerst schwierig zu diagnostizieren und zu erkennen, da jedes Symptom für sich allein auftreten kann.

Beim Verwenden dieser Wirkstoffgruppe sollte also auch auf das gefürchtete Serotonin-Syndrom geachtet werden. Bei Auftreten eines solchen muss die Gabe des 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten beendet werden und die Therapie symptomatisch verabreicht werden. (63, 67)

Aufgrund der Bekanntheit, der Effektivität und des relativ geringen Nebenwirkungsspektrums ist dieser Wirkstoff einer der beliebtesten und am häufigsten empfohlenen. Er ist sowohl zur Prophylaxe der PONV wie auch zur Therapie der bestehenden Übelkeit und Erbrechen geeignet.

Erwachsene wie auch Kinder können vom Einsatz dieses Wirkstoffes profitieren.

## Palonosetron



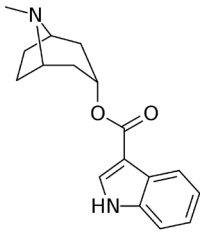
### 9 Palonosetron (9)

Palonosetron wurde von Helsinn und Eisai als Serotonin-Rezeptor-Antagonist zweiter Generation entwickelt und vermarktet. Es kam 2005 in Österreich auf den Markt zur Behandlung von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen. Durch die lange Halbwertszeit des Wirkstoffes von circa 40 Stunden wird es nicht als PONV Prophylaxe verwendet. (58)

Im Unterschied zu den herkömmlichen Antagonisten am 5HT<sub>3</sub>-Rezeptor bindet Palonosetron nicht kompetitiv, sondern allosterisch. Laut Herstellerangaben lässt sich die verlängerte Halbwertszeit auf diesen Umstand zurückführen, dass Palonosetron am Rezeptor eine kooperative Bindung eingeht. Diese Bindung ermöglicht eine Internalisierung d es Wirkstoff-Rezeptor-Komplexes mit gleichzeitiger Halbwertszeitverlängerung. (61)

Es ist keine Dosisanpassung für Leber- oder Nierenfunktionseinschränkungen nötig. Die Nebenwirkungen der anderen Antagonisten am Serotoninrezeptor ähneln denen von Palonosetron, inkludieren also Verstopfung, Diarrhoe und Kopfschmerzen. Einen signifikanten Unterschied bei der Verlängerung der QT-Zeit gegenüber der ersten Generation wird beschrieben, bei Palonosetron ändert sich diese bei sonst herzgesunden Patienten und Patientinnen nur minimal (+/-1ms), jedoch ist Vorsicht geboten bei bekannten Verlängerungen der QT-Zeit und bei gleichzeitiger Einnahme von Risiko-Medikamenten. Einzelne Fälle von ventrikulären Tachykardien unter Gabe von Palonosetron sind ebenfalls beschrieben. (61)

## Tropisetron



### 10 Tropisetron (10)

Tropisetron wurde von Novartis zur Prophylaxe und Therapie von postoperativer Übelkeit und Erbrechen vermarktet. Es ist in Österreich sowohl als orale Darreichungsform sowie zur intravenösen Gabe erhältlich. Der derzeitige Preis ist im Vergleich zum ähnlich wirkenden Ondansetron etwas billiger, bei ähnlicher Effektivität in Bezug auf Verhinderung von Übelkeit und Erbrechen. (60, 70)

Wie bei allen anderen Serotoninrezeptor-Antagonisten ist Vorsicht geboten bei einer vorbekannten oder neu aufgetretenen Verlängerung der QT-Zeit, wobei das Risiko einer ventrikulären Tachykardie nicht ausgeschlossen werden kann.

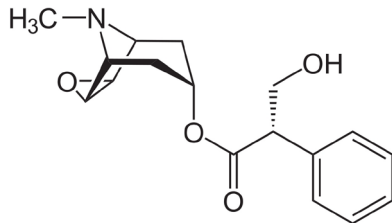
Da es ebenso wie die anderen Wirkstoffe der Gruppe auch an periphere Serotoninrezeptoren binden kann, werden die Nebenwirkungen wie Obstipation, Durchfall oder Kopfschmerzen beschrieben. (66)

Tropisetron ist zwar nicht zugelassen in der Prophylaxe der PONV für Kinder, C.C. Apfel beschreibt jedoch schon 2002 die optimale Dosierung für Kinder mit 0,1mg/kg Körpergewicht, es wird im Bereich der nicht zugelassenen, jedoch erprobten Medikamente verwendet. (70)

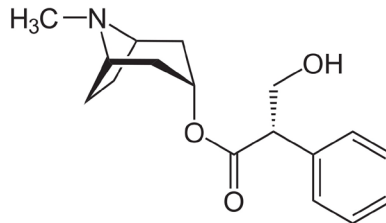
Bei unkontrollierter Hypertonie ist das Medikament unter Vorsicht zu verwenden, eine höhere Tagesdosis als 10 mg ist kontraindiziert, da eine weitere Erhöhung des Blutdrucks zu befürchten ist.

## Anticholinergika

### Scopolamin und Hyoscyamin



11 Scopolamin (11)



12 Hyoscyamin (11)

Scopolamin und Hyoscyamin sind eng verwandt mit Atropin und zählen zu den Tropan-Alkaloiden, wie sie auch in diversen Nachtschattengewächsen wie Tollkirsche, Stechapfel und Engelstropete vorkommen.

In einer geringen Dosierung wirkt Scopolamin sowie Hyoscyamin an den zentralen Rezeptoren antiemetisch und leicht sedierend, bei höherer Dosierung dämpfend, Rauschzustände werden beschrieben. – Des Weiteren kommt es auch immer wieder zu Vergiftungen durch Missbrauch. (34)

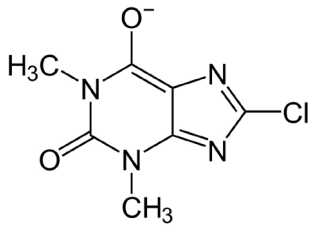
Zum Zwecke der Gewinnung von Informationen im kalten Krieg wurde unter anderem Scopolamin von Geheimdiensten eingesetzt um Personen in einen Rauschzustand zu versetzen, um somit die behandelten Personen gefügig zu machen. Es wurde als sogenanntes Wahrheitsserum eingesetzt und missbraucht. (58)

Da es durch Substanzmissbrauch immer wieder Probleme gab, ist in Österreich zurzeit keine Zubereitung der Substanzen mehr verfügbar.

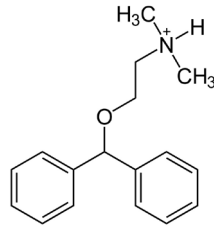
Die Nebenwirkungen umfassen die breite Palette der Anticholinergika: Mundtrockenheit, Sehstörungen, Halluzinationen, Koordinationsstörungen, Miktionsstörungen, delirante Zustände und Gedächtnisstörungen.

## Antihistaminika

### Dimenhydrinat



13 Dimenhydrinat: Anion (13)



14 Dimenhydrinat: Kation (13)

Als Wirkstoff aus der Gruppe der Antihistaminika hat einzig Dimenhydrinat seinen Einsatz in der PONV-Prophylaxe behalten. Alle anderen Medikamente wurden entweder vom Markt genommen, oder das geringe antiemetische Potential erkannt und nur mehr zur Indikation Anaphylaxie oder Reisekrankheit zugelassen. (71)

Dimenhydrinat wurde 1949 von G.D. Searle unter dem Namen Dramamine als Medikament zu Prophylaxe der Reisekrankheit auf den Markt gebracht. Es kombiniert das Antihistaminikum erster Generation Diphenhydramin und das Theophyllin-Derivat 8-Chlortheophyllin. Sinn dieser Kombination sollte sein, dass die Sedierung des Antihistaminikums durch die stimungsaufhellende Wirkung des Theophyllins aufgehoben wird und so die Reise angenehmer empfunden wird. (58)

Eberhart et. al. empfiehlt in einer Studie aus dem Jahr 2000 die Kombination von Dimenhydrinat und Metoclopramid, er sieht einen Vorteil gegenüber der einzelnen Gabe eines der Wirkstoffe. Es soll also zumindest eine Kombination aus den Medikamenten Metoclopramid und Dimenhydrinat verabreicht werden. Bis zu diesem Zeitpunkt war es im deutschsprachigen Raum eines der meistverwendeten Medikamente zur Vorbeugung der postoperativen Übelkeit. (24)

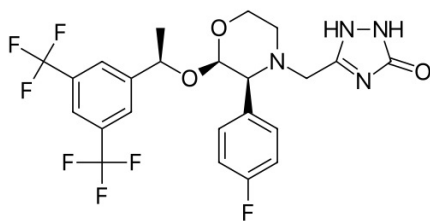
Die Nebenwirkungen des Medikaments lassen sich nicht eindeutig in die Antihistaminikum-Nebenwirkungen klassifizieren. Die Angriffspunkte der ersten Generation der Antihistaminika sind am zentralen Nervensystem umfassend und werden durch das Theophyllin noch einmal um eine Palette bereichert. Diese beinhalten bei oraler Einnahme ein Taubeheitsgefühl der Mundschleimhäute, Mundtrockenheit, Tachykardie, Gefühl einer verstopften Nase,

Sehstörungen, Erhöhung des Augeninnendrucks und Störungen beim Urinieren sowie Delirium und Halluzinationen bei höheren Dosen.

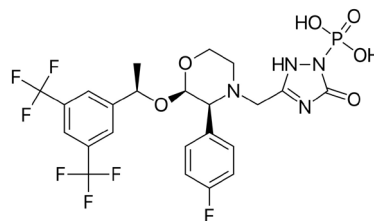
Die absoluten Kontraindikationen umfassen eine Überempfindlichkeit gegenüber den Wirkstoffen, ein akuter Asthma-Anfall, ein Engwinkelglaukom, Phäochromozytom, Porphyrrie, Prostatahyperplasie sowie Epilepsie. Relativ kontraindiziert ist die Verabreichung bei eingeschränkter Leberfunktion, Arrhythmien, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, Bradykardie, Long-QT-Syndrom und gleichzeitiger Einnahme von Long-QT-Syndrom-Risiko-Medikamenten sowie einer Pylorusstenose. (54)

## Neurokinin-Rezeptor-Antagonisten

### Aprepitant, Fosaprepitant



15 Aprepitant (14)



16 Fosaprepitant (15)

Aprepitant und Fosaprepitant gehören zur Wirkstoffgruppe der Neurokinin1-Rezeptor-Antagonisten, sie blockieren somit die Substanz P am Rezeptor im Brechzentrum.

Fosaprepitant ist das Prodrug des Wirkstoffes Aprepitant, die Wirkungen ähneln sich demnach sehr. (72)

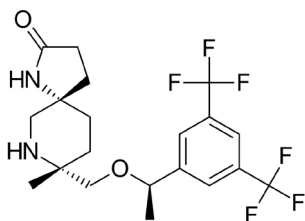
Substanz P spielt eine große Rolle in der Schmerzübertragung vom peripheren Nervensystem in das Gehirn, ebenso sitzen im Brechzentrum viele Neurone die empfänglich für die Substanz sind. Werden diese Rezeptoren aktiviert, lösen diese Übelkeit und Erbrechen aus. Mit dem Einsatz der NK1-Rezeptor-Antagonisten wird dieser Mechanismus unterbrochen und die Wahrscheinlichkeit für Erbrechen sinkt.

Vorteil dieses Wirkmechanismus ist die geringe Affinität der Wirkstoffe für andere zentrale Nervenrezeptoren wie z.B. dopaminerge, cholinerge oder muskarinerge Bindungsstellen im Gehirn, es werden somit einige Nebenwirkungen der üblichen Antiemetika umgangen.

Zugelassen sind die Wirkstoffe zur Prophylaxe der PONV nur in Kombination mit Serotonin-Rezeptor-Antagonisten. Der große Vorteil darin liegt in einer Wirkverstärkung der Setrone über die zusätzliche Blockade der Substanz P im Gehirn. Somit ergibt sich ein geeigneter Handlungsspielraum für Patientinnen und Patienten mit großer Wahrscheinlichkeit für PONV oder bereits erlebter PONV. (72)

Absolute Kontraindikation für die Gabe der Wirkstoffe Aprepitant und Fosaprepitant sind eine Überempfindlichkeit gegen die Bestandteile der Medikamente, relative Kontraindikationen und unter Vorsicht zu verwenden seien die Stoffe bei stark eingeschränkter Leberfunktion, da es hierzu noch keine Daten gibt. Außerdem besteht noch keine Dosisempfehlung für Kinder und Jugendliche. Vorsicht sollte ebenso geboten sein bei Medikamenten wie der oralen Kontrazeption, da die Wirkstoffe erwiesenermaßen eine Hemmung des Isoenzym 3A4 des Cytochrom-P450-Systems bewirken. Auch andere Medikamente sind von diesem Umstand betroffen.

## Rolapitant

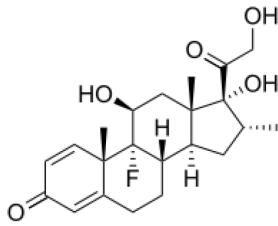


17 Rolapitant (16)

Rolapitant wird in der Prophylaxe der Chemotherapie-induzierten Übelkeit und Erbrechen eingesetzt. Es soll dabei aber wie die anderen Wirkstoffe auch nur in Verbindung mit Glucocorticoiden und Serotonin-Rezeptor-Antagonisten verabreicht werden. Die Nebenwirkungen umfassen ebenso wie bei Aprepitant und Fosapritant verringerten Appetit, Schwindel und Durchfälle sowie Obstipationen. (56, 72)

## Adjuvantien

### Glucocorticoide



18 Dexamethason (17)

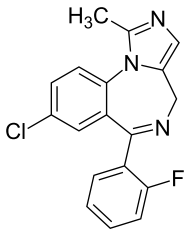
Als Glucocorticoid wird in der Prophylaxe der postoperativen Übelkeit und Erbrechen zumeist Dexamethason eingesetzt. Vorteil dieses Glucocorticoids ist der schnelle Wirkungseintritt von 20 min nach Gabe, sowie die kurze Wirkdauer des Stoffes. Nebenwirkungen der Langzeitgabe von Cortison sind somit sehr eingeschränkt. Es wird zwischen einer notfallmäßigen einmaligen Gabe und der Langzeittherapie unterschieden. Eine absolute Kontraindikation besteht nur für eine systemische Pilzkrankung.

Eine Empfehlung zur Vorsicht bei Patientinnen und Patienten mit unkontrolliertem Diabetes mellitus gibt es jedoch, ebenso für eine unkontrollierte Hypertonie sowie bei Menschen mit hochaktiven malignen Bluterkrankungen. Hier sind in der Literatur Fälle von einem Tumorlyse-Syndrom beschrieben. Dieses Patientenkollektiv sollte nach Verabreichung von Dexamethason engmaschig überwacht werden.

Eine zu rasche Verabreichung von Dexamethason kann zu Parästhesien und unangenehmem Kribbeln führen. Deshalb ist eine langsame Injektion über 3 min angezeigt oder besser eine Kurzinfusion über 20 min. (73)

In Zusammenschau aller Nachteile sowie Vorteile des Wirkstoffes ergibt sich allerdings eine eindeutig positive Risikoabwägung bei Gabe von Dexamethason als Adjuvans zur Prophylaxe von Übelkeit, ebenso zeigt sich ein verminderter postoperativer Schmerz. (74)

## Benzodiazepine



19 Midazolam (18)

Zur Verabreichung neben den hauptwirksamen Substanzen zur Prophylaxe der PONV hat sich über Jahrzehnte Midazolam als adjuvante Benzodiazepintherapie etabliert.

Allein durch die präoperative Gabe und Beruhigung der Patientinnen und Patienten vor der Operation kann ein positiver Effekt für das Verhindern einer Übelkeit hergeleitet werden. (37)

Wie alle anderen Benzodiazepine auch, bindet es als allosterischer Modulator an Rückenmarksrezeptoren. Diese werden als  $\alpha_3$ - $\gamma$ -Aminobuttersäure-Rezeptoren bezeichnet und sind vornehmlich für Entspannung der Muskulatur zuständig, wirken jedoch auch beruhigend und sedierend.

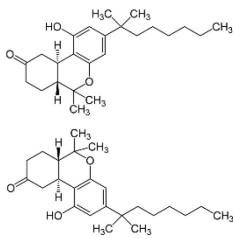
Die Halbwertszeit dieses Wirkstoffes kann stark variieren. Bei gesunden Probanden wurde sie in Studien mit ca. 1,5 bis 2,5 Stunden ermittelt. Bei Kindern etwa um eine halbe Stunde kürzer, bei Patientinnen und Patienten über 60 Jahren verlängert, hier kann sie bis zu vierfach länger sein. (75)

Die Vorteile einer präoperativen Gabe des Benzodiazepins wurden von Studien bestätigt. Es zeigt sich eine Verringerung von Übelkeit, Erbrechen und vor allem der präoperativen Angstzustände.

Vorsicht ist allerdings bei Neugeborenen, älteren Patienten und Patientinnen mit einer Abhängigkeitsanamnese geboten. Paradoxe Zustände, Agitationen sowie eine verlängerte Wirkdauer sind beschrieben. Ebenso sollte bei renaler und hepato gener Insuffizienz auf eine Akkumulation des Wirkstoffes geachtet werden. Bei erneuter Applikation des Wirkstoffes soll darauf geachtet werden, dass sich die Sedierung ungewollt verlängern kann. (37)

# Cannabinoide

## Nabilon



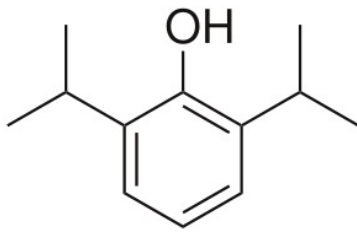
20 Nabilon: Enantiomere (19)

Nabilon als vollsynthetisches Derivat des  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinols und damit der Gruppe der Cannabinoide zugehörig wurde 1975 von Eli Lilly auf den Markt gebracht und als Tranquillizer und Antiemetikum zugelassen. Aufgrund von markttechnischen Gründen wurde das Medikament allerdings zurückgezogen und kam erst 2013 wieder auf den österreichischen Markt.

Heute ist es als Antiemetikum bei Chemotherapie-induziertem Erbrechen und Übelkeit, sowie zur Appetitsteigerung bei Anorexiepatienten und kachektischen Patientinnen und Patienten mit AIDS zugelassen. (58)

Mehrere Studien belegten eine negative Bewertung für den Einsatz als postoperatives Medikament zur Kontrolle für Übelkeit und Erbrechen. Der Einsatz lässt sich somit nicht rechtfertigen. Jedoch zeigt es gute Wirkung bei Patienten und Patientinnen, die eine Chemotherapie erhalten. (76–79)

## Propofol



21 Propofol (20)

Propofol wurde, so wie es heute verwendet wird, 1986 von AstraZeneca vermarktet.

Der schottische Veterinärmediziner John B. Glen forschte 13 Jahre bis zur Marktreife des Produkts und setzte damit einen Grundstein für die moderne Anästhesiologie. (80)

Die neuen Anwendungsmöglichkeiten zur Sedierung in der Endoskopie, bei ambulanten Kurzeingriffen, in der Notfallmedizin, bei Operationen und auf Intensivstationen revolutionierte die Anästhesiologie, ohne dabei auf die Nebenwirkungen der bis dahin gebräuchlichen Narkosegase zurückgreifen zu müssen oder Barbiturate zu verwenden. Das Medikament ist sehr gut steuerbar, hat relativ wenige Nebenwirkungen in einem gesunden Patientenkollektiv, ist universell einsetzbar und noch dazu kostengünstig. (81, 82)

Der Wirkstoff wurde deshalb 2016 auf die Liste der unentbehrlichen Medikamente der WHO gesetzt.

Nebenwirkungen bei vorerkrankten Patientinnen und Patienten, insbesondere solche mit einer Herzinsuffizienz, können eine unerwünschte Hypotonie und Atemdepressionen sein. Neben spontanen Bewegungen während der Einleitung einer Narkose inklusive Muskelkrämpfe sind auch allzu real wirkende Träume – auch sexuelle Halluzinationen – beschrieben.

Allergische Reaktionen auf das Medikament werden mit der Zusammensetzung desselben diskutiert. Durch die hohe Lipophilie des Propofols ist es nahezu wasserunlöslich und wird zumeist in einer Soja-Lecithin-Emulsion verkauft. Es existieren verschiedene Meinungsansätze, welche entweder den Sojabestandteil dafür verantwortlich sehen oder den Wirkstoff selbst.

Entwicklungen für eine nicht-sojabasierte Emulsion sind in Testphasen der Medikamentenentwicklung, ebenso wie eine Weiterentwicklung des Propofol, das Fospropofol. (83)

Die spezielle Galenik des Medikaments führt auch zu lokalen Venenreizungen an der Stelle der Verabreichung. Für dieses Problem wird die Formulierung mittels mittel- sowie langkettiger Fettsäuren emulgiert. Zur besseren Toleranz beim Einsatz dieses Medikaments sollten Patienten und Patientinnen über diese Wirkung aufgeklärt werden. So können unangenehme Situationen während der Einleitungsphase einer Narkose umgangen werden, da gerade hier Unsicherheiten und ein erhöhter Sympathikotonus sich negativ auf die folgende Narkose auswirken können. Oftmals wird zur Vermeidung eines Brennens an der Injektionsstelle dem Propofol ein Lokalanästhetikum in geringer Dosierung beigemischt um das unangenehme Brennen zu verhindern.

Aufgrund des breiten Wirkungsspektrums und des hohen Einsatzes von Propofol ist es Ziel einiger wissenschaftlicher Arbeiten.

Mit dem Ergebnis, dass diese Substanz sehr gut untersucht sowie viele Wirkungen bekannt sind. Forschungen ergaben, dass eine subhypnotische Dosierung von 1 mg pro Kilogramm Körpergewicht eine mäßige antiemetische Wirkung besitzt. Es rechtfertigt damit seinen Gebrauch noch stärker, da die Alternative der Narkosegase alle die Wahrscheinlichkeit für PONV noch zusätzlich erhöhen würden. Ein Vergleich der Gabe einer subhypnotischen Dosis von Propofol (1mg pro kg Körpergewicht pro Stunde) einerseits und Dexamethason andererseits ergab innerhalb der ersten 24 postoperativen Stunden eine ebenso effektive Verhinderung von Übelkeit und Erbrechen bei Patientinnen und Patienten, die sich einer laparoskopischen Cholezystektomie unterziehen mussten. (75, 84–86)

## MATERIAL UND METHODEN

Das Resultat dieser Diplomarbeit basiert auf einer Literaturrecherche zum Thema postoperative Übelkeit und Erbrechen. Grundlage hierfür war die Literatur einschlägiger Fachbücher und Leitlinien, ebenso wie Recherche fachspezifischer Journale.

Unter Zuhilfenahme der ermittelten Schlagwörter wurde danach eine Recherche betrieben.

Diese Recherche erstreckte sich über diverse Datenbanken zur Wissensgewinnung und inkludierte PubMed, Google Scholar, Cochrane und PubChem. Die Suchtermini beinhalteten unter anderem „PONV“, „guidelines“, „nausea“, „emesis“, „vomiting“, zusätzlich zu den Wirkstoffen der Prophylaxe der PONV. Hierbei wurde nachfolgend auf die Relevanz der Studien geachtet. Primärer Indikator hierfür waren die weiteren Zitierungen in Journalen und Arbeiten (sogenannter Impact-Faktor der Arbeit).

Das wertvolle und neue Material, das später Verwendung für die Arbeit gefunden hat, wurde dann mittels Citavi in einer Literaturverwaltung gespeichert, um eine korrekte Zitation der Passagen zu gewährleisten.

Es wird in dieser Arbeit genau darauf geachtet, eine Strukturierung der Themen zu erhalten, um einen Überblick der Gebiete zu gewährleisten. Die Gliederung der Abschnitte ist dem logischen Ablauf der Entscheidungsfindung der Therapiewahl nachempfunden und sollte über eine kurze Einführung Einblick in die Physiologie des Brechzentrums vermitteln, danach einen Überblick der möglichen Wirkstoffe näherbringen und dabei helfen eine geeignete Prophylaxe für die postoperative Übelkeit und Erbrechen sicherzustellen.

Um den Umfang der Arbeit nicht zu sprengen, wird auf die Recherche von unüblichen, aus dem Gebrauch gekommenen oder in Österreich nicht mehr auf dem Markt erhältlichen Wirkstoffen verzichtet und der Fokus auf gegenwärtig verwendete Medikamente gelegt. Damit soll auch garantiert sein, dass die Arbeit zu einem gewissen Teil als Leitfaden zur alltäglichen Arbeit auf einer anästhesiologischen Station herangezogen werden kann und nicht ein unzufriedenstellendes Sammelsurium von Wirkstoffen bereitgestellt wird.

## DISKUSSION

Die Dringlichkeit für eine vorausschauende und an den jeweiligen Patienten oder Patientin angepasste Therapie ist apparent. So soll in der modernen Medizin neben der üblichen „Standardtherapie“ von Chirurgie und Schmerzfreiheit in der Narkose danach ebenso Sorge getragen werden, dem Patienten oder Patientin die ungewohnte Umgebung im Krankenhaus zu erleichtern, sowie vermeidbare Unannehmlichkeiten zu verhindern. Bleibt eine geeignete Vorbeugung postoperativer Übelkeit aus, erleiden bis zu 30% aller Patientinnen und Patienten eine PONV. Bei rund 1,1 Millionen Operationen in Österreich im Jahr 2017 wären demnach ohne vorbeugende Maßnahmen circa 330.000 Menschen jährlich betroffen. (87)

Die Dauer des Aufenthalts eines Patienten oder Patientin in der Aufwachstation verlängert sich bei Übelkeit um durchschnittlich 30 Minuten, was einen Mehraufwand von Personal und Ressourcen bedeutet und damit auch erhöhte Kosten für das System verrechnet werden müssen. (28, 88)

Aufgrund der schwerwiegenden Komplikationen und der Relevanz für den individuellen Patienten oder Patientin sollte die Vorbeugung einer Übelkeit und nachfolgend möglichen Erbrechens ernst genommen werden. (89)

Diese Komplikationen können in Ausnahmefällen sogar lebensbedrohlich sein. Als Beispiel kann hier eine Blutung von Ösophagusvarizen genannt werden, oder der gänzlichen Ruptur des Ösophagus, dem sogenannten Boerhaave-Syndrom. Diese Komplikationen haben auch bei sofortiger Möglichkeit der Intervention, das heißt eine endoskopische Ligatur der Blutung oder Laparotomie der Ruptur, in bis zu 50% einen letalen Ausgang. Pneumonien gehören ebenso zu den weitreichenden Zwischenfällen nach Erbrechen und können sich als sehr kostenintensiv erweisen. (90–93)

Ebenso korreliert die Zufriedenheit der Patientinnen und Patienten nach einer Narkose stark mit den Faktoren Awareness, Schmerz und PONV. So würden Patientinnen und Patienten lieber Schmerzen erleiden; Viele wären sogar dazu bereit zusätzlich zu bezahlen, damit sie mit Sicherheit keine PONV erleiden müssen.

Studien belegen demnach die hohen Erwartungen der Patienten und Patientinnen an die Anästhesie, dafür Sorge zu tragen die Prophylaxe der postoperativen Übelkeit und des Erbrechens zu garantieren und bei Bedarf auch eine geeignete Therapie bereitzustellen. (90, 94)

Wird diesem Patientenrecht nicht genügend Aufmerksamkeit beigemessen, gibt es bereits aus dem Jahr 2012 ein Urteil des OLG Koblenz.

In diesem Urteil wurde festgehalten, dass eine Patientin mit bekannter PONV in der Anamnese eine Prophylaxe vorenthalten wurde sowie eine geeignete Therapie ausblieb. Sie spürte über drei Tage nach der Operation eine Übelkeit, woraufhin ein Schmerzensgeld in Höhe von 1000€ ausgesprochen wurde. Der behandelnde Anästhesist war auf dem Gebiet der Vorbeugung einer postoperativen Übelkeit nicht ausreichend geschult gewesen, was als Nachlässigkeit gewertet wurde. (95)

Betrachtet man nun all diese Parameter und Studien sowie die Wahrscheinlichkeit eine PONV zu erleiden, gewinnt die Dringlichkeit des Themas an Bedeutung: Die Auswirkungen für Patienten, die Mehrkosten für das Gesundheitssystem, die möglicherweise juristischen Folgen für den behandelnden Anästhesisten oder Anästhesistin.

Nachfolgend veranschaulicht die Grafik eine Wahrscheinlichkeit für Übelkeit und Erbrechen bei Erwachsenen. Die Gefahr einer PONV ist demnach nicht bei jedem Erwachsenen dieselbe und summiert sich mit Anzahl der Faktoren. Je nach Anzahl der Risikofaktoren beträgt das Risiko für das Auftreten ohne Prophylaxe ca. 10% ohne vorbestehende Risikofaktoren, erhöht sich mit einem Risikofaktor auf 20%, bei zwei Faktoren auf ca. 40%, bei drei auf 60% und bei vier Risikofaktoren sogar auf 80%.

Somit lassen sich verschiedene Patientenkollektive einteilen in: Hochrisikopatienten, mäßiggradige Risikopatienten und Niedrigrisikopatienten. Diese Einteilung kann unterschiedliche Auswirkungen auf die Wahl der Prophylaxe sowie die anästhesiologischen Verfahren bedeuten. (96)

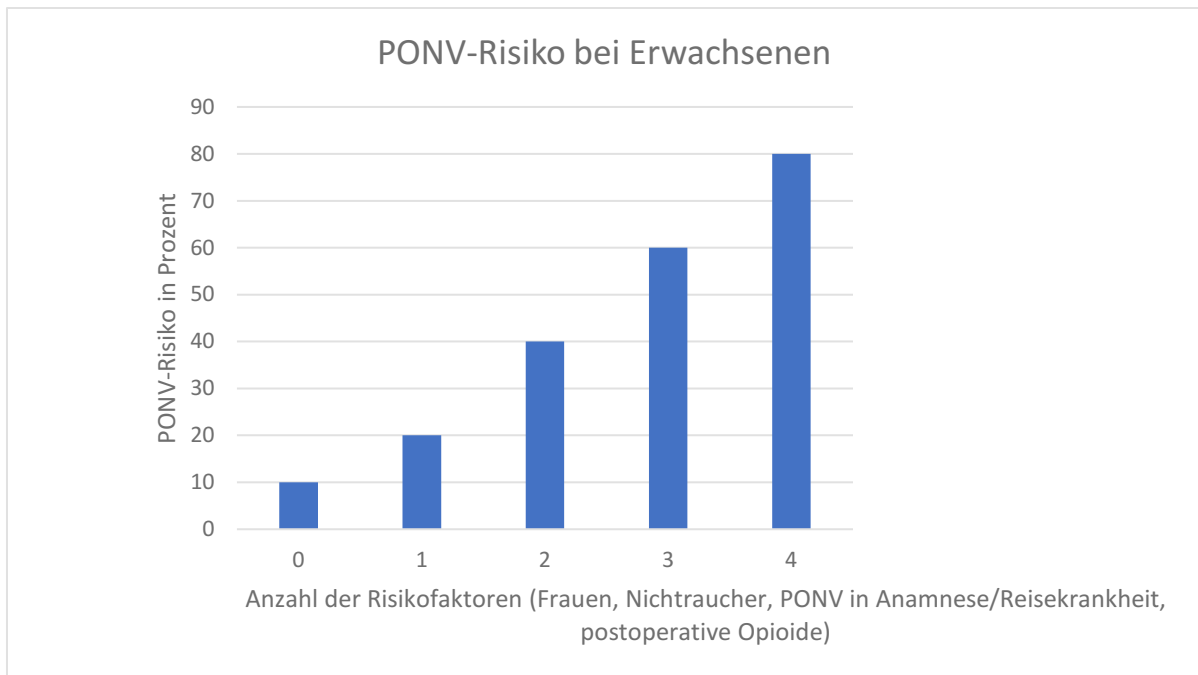


Tabelle 3: Wahrscheinlichkeit zur Entwicklung einer PONV (25)

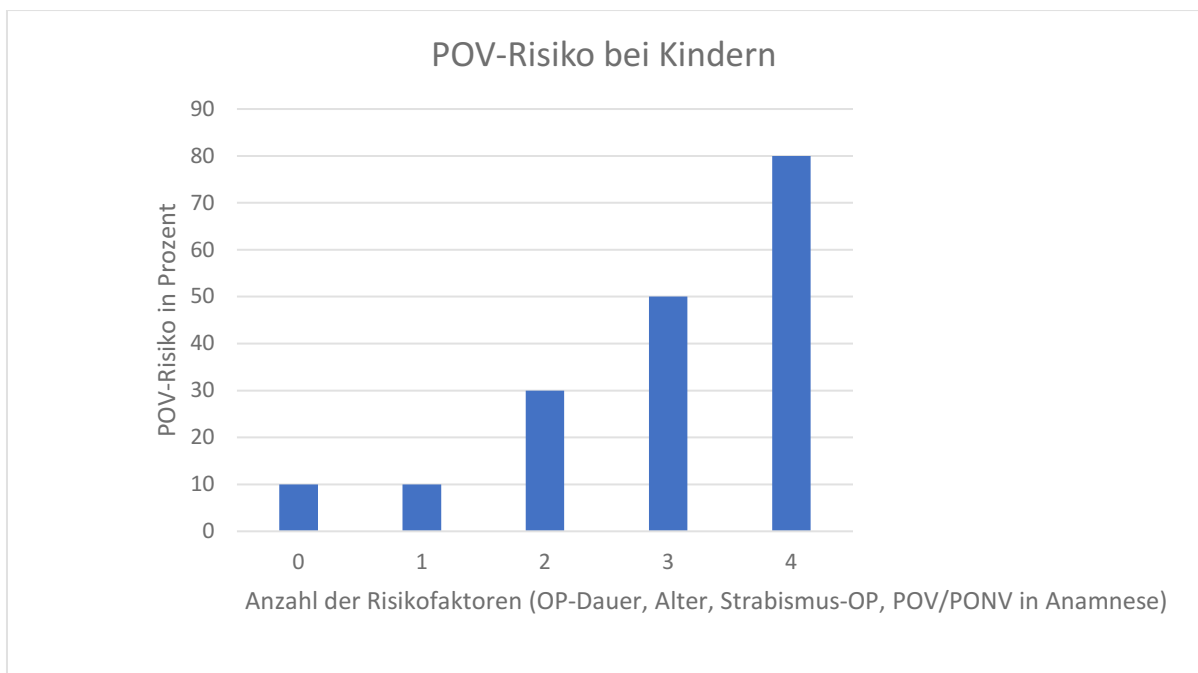


Tabelle 4: Wahrscheinlichkeit einer POV bei Kindern (24)

Betrachtet man die Wahrscheinlichkeiten für die Entwicklung von postoperativem Erbrechen bei Kindern, lassen sich ähnliche Verteilungen wie beim Erwachsenen herleiten. Jedoch sind die Risikofaktoren unterschiedlich. Wie dargestellt sind die signifikanten Risikofaktoren bei Kindern eine OP-Dauer über 30 Minuten, ein Alter über 3 Jahren, eine Strabismus-Operation

sowie vorbekanntes Erbrechen des Kindes nach vorangegangenen Operationen, bei Geschwistern oder den Eltern. Die Anzahl der Risikofaktoren erhöht die Wahrscheinlichkeit drastisch.

So ist bei einem einzelnen oder zwei Risikofaktoren die Wahrscheinlichkeit für eine POV bei jeweils ca. 10%, bei zwei Faktoren bei ca. 30%, bei drei Risikofaktoren bei 50% und bei Vorliegen aller vier Faktoren sogar bei 80%. (96)

Damit lassen sich die Risiken veranschaulichen und zeigen eine hohe Wahrscheinlichkeit für ein Erbrechen. Will man nun dieses Risiko minimieren, muss eine Prophylaxe etabliert werden.

Der Nutzen von Guidelines und die Implementierung in den Klinikalltag scheint unumgänglich. So lassen sich verschiedene Herangehensweisen verfolgen, die alle für sich verschiedenste Vor- und Nachteile haben.

Wenn man die Nebenwirkungen der zurzeit am sichersten und gängigsten Wirkstoffe zur Vorbeugung einer postoperativen Übelkeit betrachtet und mit den Vorteilen aufwiegt, spricht Vieles für ein risikounabhängiges Vorgehen. (2, 21)

So wird empfohlen, für jeden Patienten oder Patientin, unabhängig seiner Risikofaktoren eine Prophylaxe einzusetzen, bei welcher zwei antiemetische Wirkstoffe zur Anwendung kommen. Vorteil hierbei ist die leichtere Umsetzung eines allgemeinen Schemas für jeden Patienten.

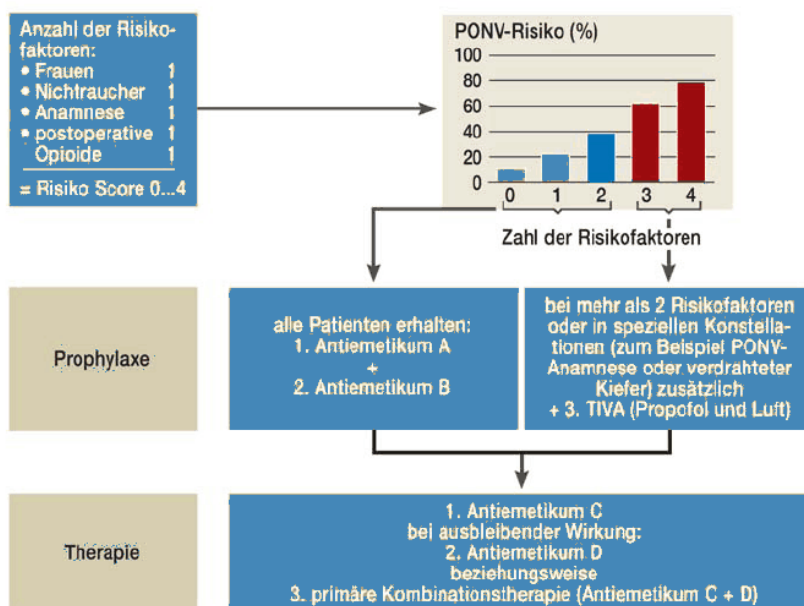


Abb. 22: Anzahl der Risikofaktoren auf Prophylaxe und Therapie, Risikounabhängiges Vorgehen (21)

Bei komplizierteren Konstellationen, hierunter fallen Patientinnen und Patienten mit einer Anamnese von vorhergegangenen Ereignissen einer PONV, oder Konstellationen welche durch ein Erbrechen eine erhöhte Gefahr darstellen würden (verdrahtete Kiefer, Risiko eines Platzbauches, vorbestehende Ösophagusvarizen, intrakranielle Druckerhöhung soll ausgeschlossen werden, etc.), sowie Patienten oder Patientinnen mit mehr als zwei Risikofaktoren sollen hingegen eine erweiterte Prophylaxe erhalten.

Diese umfasst zusätzlich zur Gabe zweier Antiemetika einen Verzicht auf volatile Inhalationsanästhetika sowie den Einsatz einer total-intravenösen Anästhesie. (97, 98)

Die Kombination von zwei antiemetischen Medikamenten erhöht den prophylaktischen Nutzen additiv, die Auswahl bleibt dem Anwender oder der Anwenderin überlassen. Zur besseren Implementierung in den klinischen Alltag sollte jedoch auf ein einheitliches Schema geachtet werden.

Die Profile der verschiedenen Wirkstoffklassen mit deren unerwünschten Arzneimittelwirkungen müssen jedoch Beachtung finden und in die Entscheidung für jene Auswahl einfließen. (25, 99)

Die aktuellen Empfehlungen sprechen für eine Gabe von Dexamethason zur Einleitung der Narkose sowie den Einsatz von Serotoninrezeptorantagonisten zum Ende der Narkose als Basis der Prophylaxe. (100)

Zur notfallmäßigen Therapie von Übelkeit oder Erbrechen wird entweder ein anderes als das zur Prophylaxe verwendete Medikament oder eine Kombination zweier Wirkstoffe empfohlen. Unter Berücksichtigung der Nebenwirkungen können alle Wirkstoffe eingesetzt werden, welche in den vorangegangenen Kapiteln beschrieben wurden. (21)

Ebenso sollte der Anwender mit dem Medikament vertraut sein im Umgang, der Dosierung und den potentiellen Nebenwirkungen sowie Kontraindikationen.

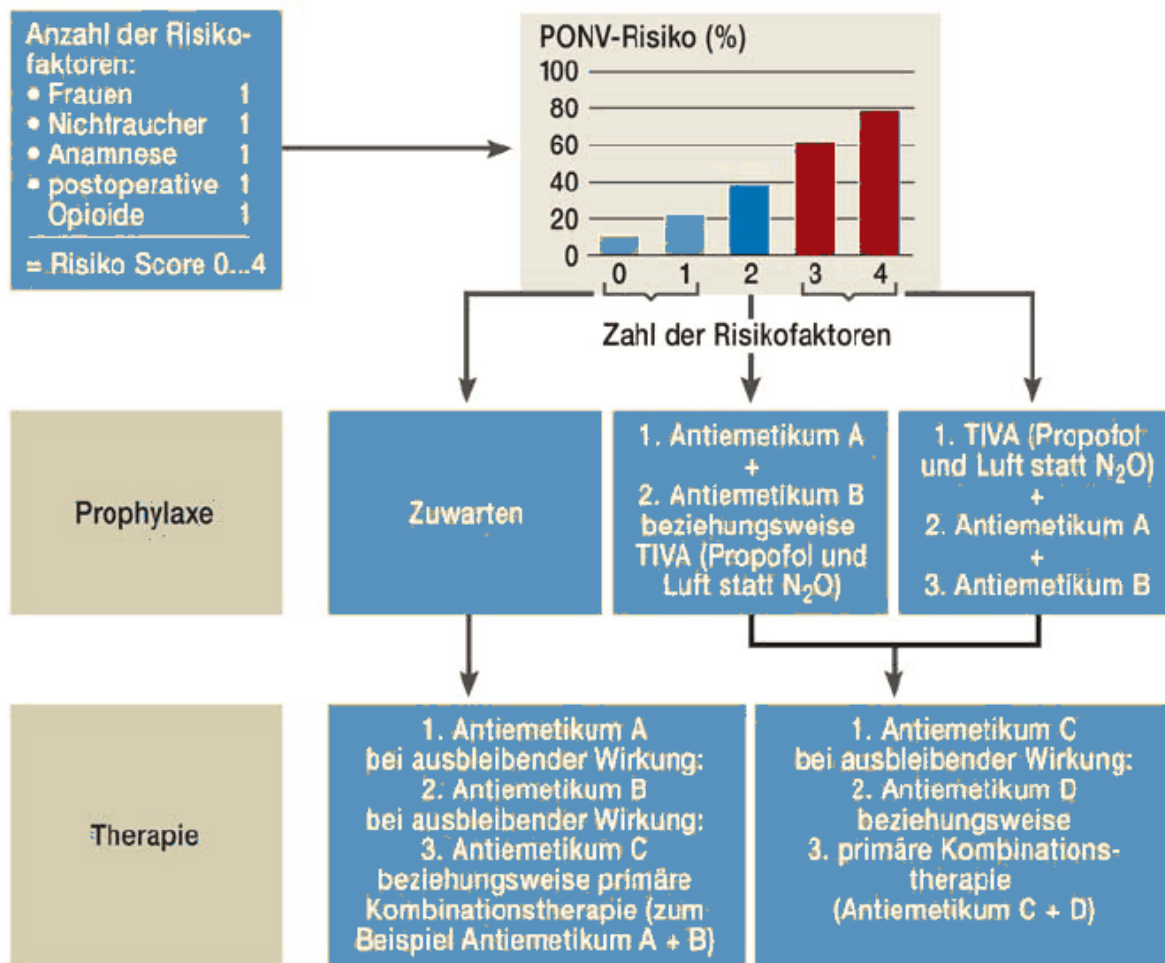


Abb.23: Risikoadaptiertes Vorgehen zur Prophylaxe und Therapie [69]

Neben dem vorgestellten risikounabhängigen Modell zur Prophylaxe der PONV existieren auch Vorschläge, ein risikoadaptiertes Vorgehen im Alltag zu etablieren. Nachteilig hierbei ist jedoch eine schwierigere Umsetzung des Schemas in den Alltag. Möglicherweise werden Risikofaktoren übersehen oder durch den seltenen Einsatz Patientinnen und Patienten im Risikoprofil falsch eingeschätzt.

Die nachteiligen Bedingungen für ein risikounabhängiges Vorgehen seien erhöhte Kosten für die Wirkstoffe, sowie potentielle Nebenwirkungen der Prophylaxemedikamente. (21)

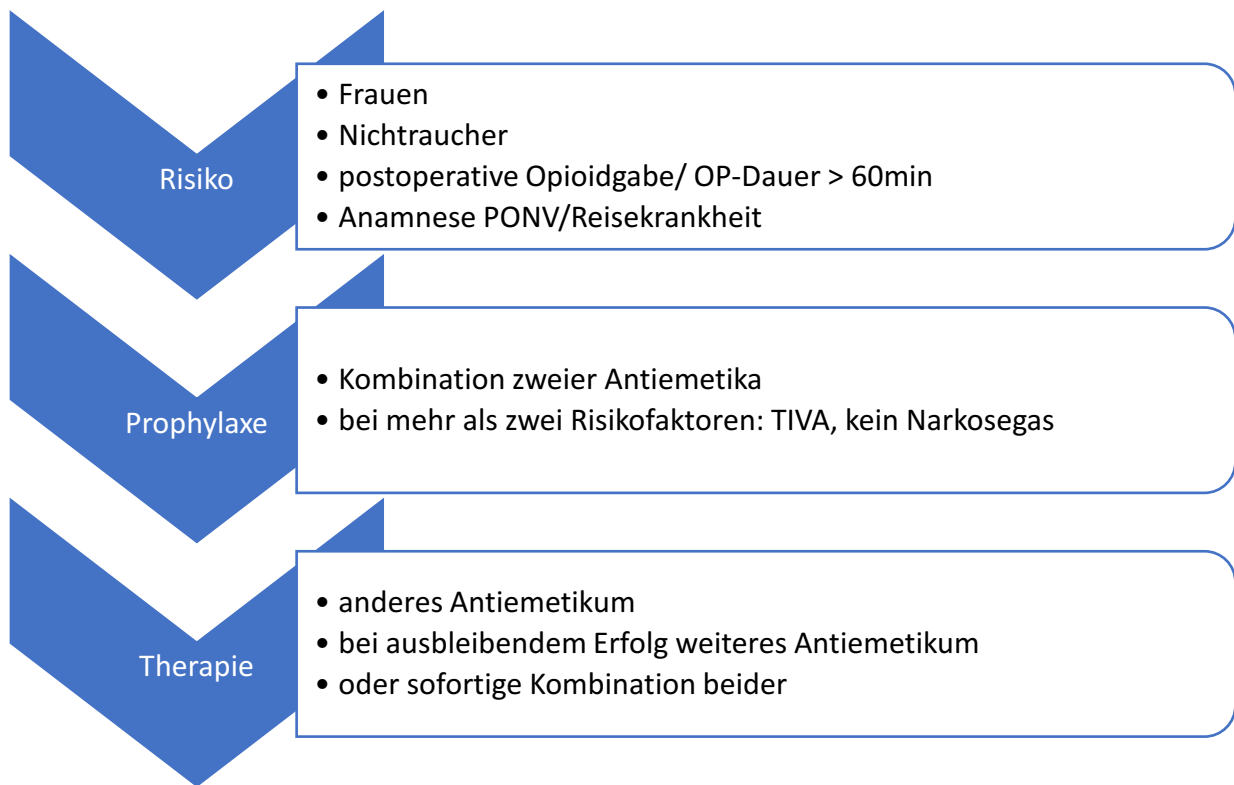


Abb.24: Algorithmus zur Ermittlung des Risikos, zur Prophylaxe sowie Therapie der PONV (21)

Diese Grafik soll die Entscheidung zur Prophylaxe erleichtern und der Patientin oder dem Patienten eine geeignete Therapie ermöglichen.

Neben den Möglichkeiten einer medikamentösen Intervention zur Vorbeugung und Therapie für Erbrechen und Übelkeit sind auch noch weitere Optionen untersucht worden. Darunter fallen die nichtpharmakologischen Therapiemethoden.

Einige dieser Methoden scheinen einen Vorteil bei zusätzlicher Verwendung in der Prophylaxe zu zeigen, manche versprechen sogar einen Ersatz der medikamentösen Vorbeugung und viele sind einfach gänzlich ungeeignet und scheinen auch nicht praktikabel.

Nachfolgend soll ein Überblick über die am öftesten herangezogenen Alternativen und adjuvanten Möglichkeiten zur PONV-Prophylaxe und Therapie dargestellt werden. (101)

Eine Akupressur des Punktes Perikard 6 wird immer wieder empfohlen und sogar in amerikanischen Leitlinien zur Prophylaxe der PONV herangezogen.

Diese Technik wird geübten Medizinerinnen und Medizinern empfohlen und soll eine ähnliche Effektivität haben wie die intraoperative Gabe von Serotonin-Rezeptor-Antagonisten. Diese Ergebnisse wurden in einer Cochrane-Metaanalyse von 59 Studien mit 7700 inkludierten Erwachsenen und Kindern postuliert. (22)

Die Akupressur, Akupunktur oder neuromuskuläre Stimulation wurden dabei zu unterschiedlichen Zeitpunkten durchgeführt, mit ähnlichen Ergebnissen. Der Punkt selbst sei laut traditioneller chinesischer Medizin (TCM) 5 Zentimeter proximal der Handgelenksfalte, zwischen den Sehnen des Musculus flexor carpi radialis und Musculus palmaris longus. Eine Dauer der Stimulation wurde nicht beschrieben. (2)

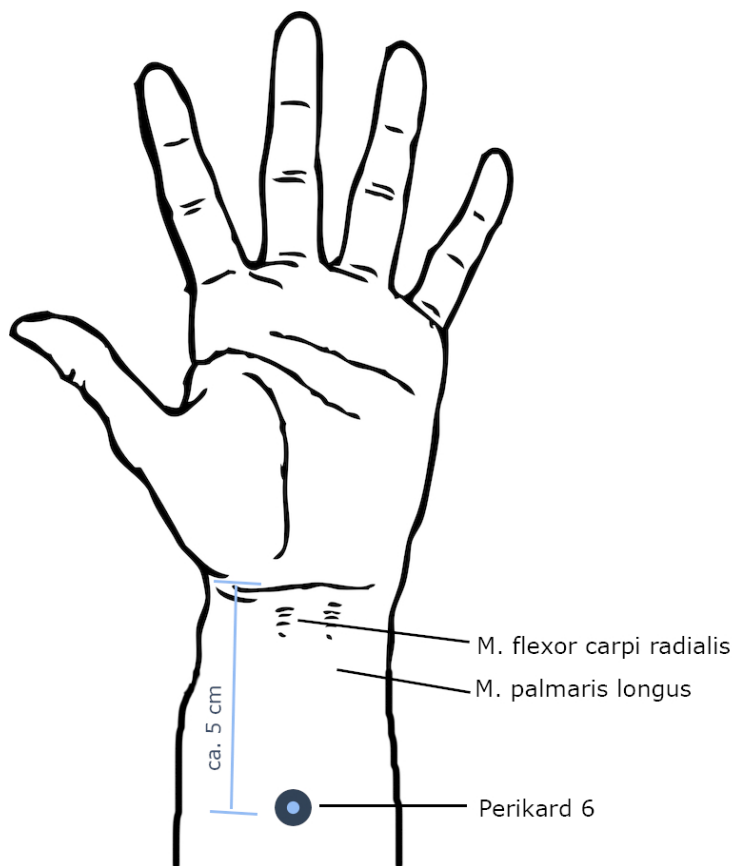


Abb.25: Akupunkturpunkt Perikard-6 (22)

Verwendet wurden dabei Akupunkturnadeln und Akupressur. Zur Verblindung einiger Studien wurde ein spezielles Armband, welches über dem P6-Punkt platziert wurde, verwendet. Diese spezielle "Verblindung" war Grund für eine Diskussion in der Metaanalyse, da eine Verzerrung der Ergebnisse hierbei nicht ausgeschlossen werden konnte.

Dennoch wird die Akupressur als alternative Behandlungsmethode in mehreren Leitlinien empfohlen. Die Metaanalyse der Cochrane Collaboration bezeugt eine moderate Empfehlung zum Einsatz dieses Verfahrens. (22)

Dabei wird eine starke Heterogenität der Studienergebnisse festgestellt, sowie Einschränkungen im Sinne der Verblindung und weiterer möglicher Verzerrungen verwiesen. Nebenwirkungen dieser Behandlungsmethode seien naturgemäß gering, es wurde von leichten Hautirritation, Rötungen und sehr selten von Nervenschädigung, Blutung und Hautinfektionen berichtet.

Studien zur Effektivität von Aromatherapie zum Einsatz in der Prophylaxe von PONV wurden ebenfalls von der Cochrane Collaboration untersucht. Dabei wurde untersucht, ob die Inhalation von Isopropylalkohol oder Pfefferminzöl zur Prophylaxe oder Therapie von Übelkeit und Erbrechen geeignet sei.

Es kann dabei keine Empfehlung zum Einsatz von Aromaölen mit Pfefferminz, Ingwer, Kardamom oder Lavendel gegeben werden, alle erwiesen sich als nicht effektiv.

Die Inhalation von Isopropylalkohol, wie er zum Beispiel in ubiquitär verwendeten Tüchlein zur Hautdesinfektion enthalten ist, sei jedoch gewissermaßen effektiv. So verringere die Inhalation den Bedarf an Notfallmedikamenten zur Übelkeitstherapie. Jedoch ist diese Methode den klassischen Antiemetika deutlich unterlegen. (101)

Da jedoch der Einsatz der Desinfektionstücher sehr kostengering, schnell und überall möglich ist, kann es in gewissen Konstellationen als hilfreich empfohlen werden. Beispielsweise zur Überbrückung, bis ein Medikament zur Behandlung der Übelkeit bereitgestellt ist und wirkt.

Weitere Empfehlungen zur nichtmedikamentösen Vorbeugung und gewissermaßen auch Therapie beinhalten eine angemessene Flüssigkeitszufuhr während der Operation.

Eine Metaanalyse von 15 Studien mit 1570 Teilnehmern verglich eine Flüssigkeitszufuhr von 15 – 30 mL pro kg Körpergewicht kristalloider Volumenlösung (beispielsweise Ringerlösung,

Elo-Mel) mit einer restriktiven Infundierung von 0 – 2 mL/kg KG auf das Erbrechen nach Operationen.

Das Ergebnis brachte keinen Vorteil in der frühen Phase nach einer Narkose. Jedoch zeigte es eine Risikoverringerung für ein spätes Erbrechen nach einer OP und PONV im Allgemeinen (41% Risikoreduktion). Ebenso hat es positive Auswirkungen auf den Bedarf an Notfallantiemetika nach Operationen. Der Einsatz konnte mit der liberaleren Flüssigkeitszufuhr um 44% deutlich gesenkt werden. (102)

Eine Studie untersuchte, welche Auswirkungen die Flüssigkeitszufuhr auf Kinder während Operationen hat. Hierbei wurden zwei Gruppen verglichen. Eine Gruppe erhielt 30 mL/kg KG/h, eine zweite nur 10 mL/kg KG/h. Die Gruppe mit der liberaleren Zufuhr von kristalloiden Lösungen hatte ein verringertes Risiko einer PONV innerhalb von 24 Stunden, weniger Durst nach der OP und zufriedener Eltern. (103)

Weiters wurde in der Vergangenheit des Öfteren der antiemetische Effekt von Sauerstoff diskutiert. In einigen Studien wurde der Einsatz von hohen Konzentrationen an O<sub>2</sub> empfohlen. Bei diesen Empfehlungen kommen wiederholt inspiratorische Sauerstofffraktionen von über 60% bis 80% zum Einsatz. (46–48)

Eine Analyse der Cochrane Collaboration untersuchte 2015 einige der Studien, welche einen hohen FiO<sub>2</sub> während der Narkose erforschten. Dabei wurde festgestellt, dass aufgrund von verschiedenen Verzerrungen keine Empfehlung gegeben werden kann, mit solch hohen Konzentrationen zu arbeiten. Hauptaugenmerk wurde bei dieser Metaanalyse jedoch auf die Mortalität und Wundinfektionen nach Operationen gelegt. Jedoch wurde in einigen Studien auch auf geringeres PONV-Risiko hingewiesen. (50)

Die Cochrane Collaboration kam aber auch bei diesem Endpunkt der Studien zum Schluss, dass man aufgrund der schlechten Qualität der Reporte keine eindeutige Empfehlung bezüglich einer hohen Sauerstoffkonzentration während der Narkose geben kann. (49)

Zusammenfassend kann man also den Einsatz der gebräuchlichen Wirkstoffe zur Prophylaxe von PONV eindeutig belegen. Diese Medikamente verringern das Risiko für den Patienten nach Einschätzung etlicher Studien, Metanalysen und Leitlinien. (21, 40)

Ebenso lässt sich sagen, dass der Einsatz bei bereits bestehender postoperativer Übelkeit oder sogar Erbrechen im Rahmen der Therapie von PONV gerechtfertigt ist. Hier kommen als sogenannte Notfallantiemetika dieselben Wirkstoffe zum Einsatz, welche bereits für die Prophylaxe erprobt sind.

Weiters können nichtmedikamentöse Therapien, je nach Kenntnisstand, angewendet werden. Am vielversprechendsten scheint hier die Akupressur des Punktes Perikard-6 zu sein. Auch wenn kein Nachweis einer physiologischen Wirkung von Akupressur oder Akupunktur gegeben ist. Jedoch scheint diese Therapie eine Risikoreduktion hervorzuführen. (40)

Wenn die Therapie mit einem Notfallantiemetikum indiziert ist, lässt sich ebenso die Inhalation von Isopropylalkohol empfehlen. Jedenfalls bis zur Bereitstellung der Medikamente.

Die Entwicklung von neuen Antiemetika wird von verschiedenen Unternehmen weitergeführt. Einige Medikamente versprechen bereits in der Prophylaxe der Chemotherapie-induzierten Übelkeit und Erbrechen eine gute Prognose auf die Wirkung und könnten bei neuen Zulassungen für die PONV geeignet sein. An dieser Stelle seien vor allem die Neurokinin-Rezeptor-Antagonisten genannt.

Weiters könnten in Zukunft auch Präparate in Österreich wieder zugelassen werden, welche vor allem im amerikanischen Raum den Einsatz finden. Beispiel hierfür wäre die Prophylaxe mit transdermalem Scopolamin oder mit Cannabinoiden. (40)

Um nochmals zusammenfassend alle Eigenschaften der Prophylaxe-Medikamente sowie der zur Verfügung stehenden Wirkstoffe, welche in Österreich zugelassen sind im Blick zu haben, soll die folgende Tabelle helfen.

Vorteile und Nachteile sind ebenso angeführt wie der empfohlene Zeitpunkt der Applikation sowie Kontraindikationen und Dosierungen.

Wirkstoffklassen	Wirkstoffe	Dosierung Erwachsene	Dosierung Kinder	Zeitpunkt Verabreichung	Nebenwirkungen	Kontraindikationen	Anmerkungen
<b>Glucocorticoide</b>	Dexamethason	4-8 mg	0,1-0,15 mg	Narkoseeinleitung	Blutzuckererhöhung, Hypotension, Hypertension	Relativ: Diabetes mellitus	Wirkmechanismus nicht vollständig geklärt
<b>Serotoninantagonisten</b>	Ondansetron	4 mg	0,1 mg/ kg KG	Vor Narkoseausleitung	Kopfschmerz, Obstipation, Leberfunktionsparameter erhöht	Verlängerte QT-Zeit	
	Granisetron	1 mg	0,02 mg/kg KG				
	Palonosetron	0,075 mg	-				
	Tropisetron	2 mg	0,1 mg/kg KG				
<b>Dopaminantagonisten</b>	Droperidol	0,625-1,25 mg	0,01-0,015 mg/kg KG	Vor Narkoseausleitung	Extrapyramidale Störungen, Sedierung	Mb. Parkinson, verlängerte QT-Zeit	Bei Kindern nur zweite Wahl
	Haloperidol	1-2 mg	-	Nicht relevant			
	Metoclopramid	25-50 mg	0,15 mg/kg KG	30 min. vor OP-Ende	Extrapyramidale Störungen, Hypotension	Mb. Parkinson, GIT-Blutungen	Bei Kindern nur zweite Wahl
<b>Histaminantagonisten</b>	Dimenhydrinat	62 mg	0,5 mg/kg KG	Während der OP	Sedierung	Phäochromozytom, Glaukom	
<b>Anticholinergika</b>	Scopolamin	1 mg/24 h	-	Narkoseeinleitung	Schwindel, Mundtrockenheit, Akkomodationsstörungen	Glaukom, Pylorusstenose	
<b>Neurokininantagonisten</b>	Aprepitant	40 mg	-	Vor Narkoseeinleitung zur Prämedikation	Kopfschmerz, Obstipation	Schwangerschaft, Stillzeit	Bei hohem Risiko erwägen/ kombinieren mit Setronen

Tabelle 5: Wirkstoffe zur PONV-Prophylaxe mit Dosierungen, Nebenwirkungen und Kontraindikationen sowie Anmerkungen, angelehnt an (21)

# LITERATURVERZEICHNIS

## Literatur

1. Gray H, Lewis WH. Anatomy of the human body. 20th ed. New York: Bartleby.com; 2000.
2. Feinleib J, Kwan LH, Yamani A. Postoperative nausea and vomiting; 2018 [Stand: 14.11.2018]. Verfügbar unter: <https://www.uptodate.com/contents/postoperative-nausea-and-vomiting>.
3. Domperidon; 2018 [Stand: 20.12.2018]. Verfügbar unter: <https://de.wikipedia.org/w/index.php?oldid=181760922>.
4. Metoclopramid; 2018 [Stand: 20.12.2018]. Verfügbar unter: <https://de.wikipedia.org/w/index.php?oldid=180513270>.
5. Haloperidol; 2018 [Stand: 20.12.2018]. Verfügbar unter: <https://de.wikipedia.org/w/index.php?oldid=182772585>.
6. Droperidol; 2018 [Stand: 20.12.2018]. Verfügbar unter: <https://de.wikipedia.org/w/index.php?oldid=180731970>.
7. Granisetron; 2018 [Stand: 20.12.2018]. Verfügbar unter: <https://de.wikipedia.org/w/index.php?oldid=182661181>.
8. Ondansetron; 2018 [Stand: 20.12.2018]. Verfügbar unter: <https://de.wikipedia.org/w/index.php?oldid=176777452>.
9. Palonosetron; 2018 [Stand: 20.12.2018]. Verfügbar unter: <https://de.wikipedia.org/w/index.php?oldid=183314405>.
10. Tropisetron; 2018 [Stand: 20.12.2018]. Verfügbar unter: <https://de.wikipedia.org/w/index.php?oldid=181989279>.
11. Scopolamin; 2018 [Stand: 20.12.2018]. Verfügbar unter: <https://de.wikipedia.org/w/index.php?oldid=177045748>.
12. Hyoscyamin; 2018 [Stand: 20.12.2018]. Verfügbar unter: <https://de.wikipedia.org/w/index.php?oldid=177300156>.
13. Dimenhydrinat; 2018 [Stand: 20.12.2018]. Verfügbar unter: <https://de.wikipedia.org/w/index.php?oldid=177302341>.
14. Aprepitant; 2018 [Stand: 20.12.2018]. Verfügbar unter: <https://de.wikipedia.org/w/index.php?oldid=183113198>.

15. Fosaprepitant - Wikipedia [Stand: 20.12.2018]. Verfügbar unter:  
<https://en.wikipedia.org/w/index.php?oldid=821993476>.
16. Rolapitant - Wikipedia [Stand: 20.12.2018]. Verfügbar unter:  
<https://en.wikipedia.org/w/index.php?oldid=832903889>.
17. Dexamethason - Wikipedia [Stand: 20.12.2018]. Verfügbar unter:  
<https://de.wikipedia.org/w/index.php?oldid=177300529>.
18. Midazolam - Wikipedia [Stand: 20.12.2018]. Verfügbar unter:  
<https://de.wikipedia.org/w/index.php?oldid=182924623>.
19. Nabilon - Wikipedia [Stand: 20.12.2018]. Verfügbar unter:  
<https://de.wikipedia.org/w/index.php?oldid=177727270>.
20. Propofol - Wikipedia [Stand: 20.12.2018]. Verfügbar unter:  
<https://de.wikipedia.org/w/index.php?oldid=183618623>.
21. Rüsç D, Eberhart LHJ, Wallenborn J, Kranke P. Nausea and vomiting after surgery under general anesthesia: an evidence-based review concerning risk assessment, prevention, and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107(42):733–41. doi: 10.3238/arztebl.2010.0733.
22. Lee A, Chan SKC, Fan LTY. Stimulation of the wrist acupuncture point PC6 for preventing postoperative nausea and vomiting. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (11):CD003281. doi: 10.1002/14651858.CD003281.pub4.
23. 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; 109(5):742–53. doi: 10.1093/bja/aes276.
24. Eberhart LHJ, Geldner G, Kranke P, Morin AM, Schäuffelen A, Treiber H et al. The development and validation of a risk score to predict the probability of postoperative vomiting in pediatric patients. *Anesth Analg* 2004; 99(6):1630-7, table of contents. doi: 10.1213/01.ANE.0000135639.57715.6C.
25. Gan TJ, Meyer TA, Apfel CC, Chung F, Davis PJ, Habib AS et al. Society for Ambulatory Anesthesia guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2007; 105(6):1615-28, table of contents. doi: 10.1213/01.ane.0000295230.55439.f4.
26. Apfel CC, Läärä E, Koivuranta M, Greim CA, Roewer N. A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validations between two centers. *Anesthesiology* 1999; 91(3):693–700.

27. Striebel HW, Eyrich K. Die Anästhesie: Grundlagen und Praxis. [2.-3. Aufl.]. Stuttgart: Schattauer; 2010.
28. Pueyo FJ, López-Olaondo L, Sanchez-Ledesma MJ, Ortega A, Carrascosa F. Cost-effectiveness of three combinations of antiemetics in the prevention of postoperative nausea and vomiting. *British Journal of Anaesthesia* 2003; 91(4):589–92. Verfügbar unter: <http://bjanaesthesia.org/article/S0007091217366837/fulltext>.
29. Eberhart LHJ, Mauch M, Morin AM, Wulf H, Geldner G. Impact of a multimodal antiemetic prophylaxis on patient satisfaction in high-risk patients for postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia* 2002; 57(10):1022–7.
30. Becker DE. Nausea, Vomiting, and Hiccups: A Review of Mechanisms and Treatment. *Anesth Prog* 2010; 57(4):150–7. doi: 10.2344/0003-3006-57.4.150.
31. Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. *Neuroscience: Exploring the brain*. 4th edition, international edition. Philadelphia, Baltimore, New York, London: Wolters Kluwer; 2016.
32. Apfel CC, Roewer N. Postoperative Ubelkeit und Erbrechen. *Anaesthesist* 2004; 53(4):377-89; quiz 390-1.
33. Apfel CC, Kranke P, Piper S, Rüsç D, Kerger H, Steinfath M et al. Ubelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase. Experten- und evidenzbasierte Empfehlungen zu Prophylaxe und Therapie. *Anaesthesist* 2007; 56(11):1170–80. doi: 10.1007/s00101-007-1210-0.
34. Antor MA, Uribe AA, Erminy-Falcon N, Werner JG, Candiotti KA, Pergolizzi JV et al. The effect of transdermal scopolamine for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Front Pharmacol* 2014; 5:55. doi: 10.3389/fphar.2014.00055.
35. Larsen R. *Anästhesie*. 11., überarbeitete Auflage. München, Deutschland: Elsevier; 2018. Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/book/9783437225055>.
36. Ebell MH. Predicting Postoperative Nausea and Vomiting. *AFP* 2007; 75(10):1537.
37. Ahn EJ, Kang H, Choi GJ, Baek CW, Jung YH, Woo YC. The Effectiveness of Midazolam for Preventing Postoperative Nausea and Vomiting: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Anesth Analg* 2016; 122(3):664–76. doi: 10.1213/ANE.0000000000001062.
38. Simpson PM, Bendall JC, Middleton PM. Review article: Prophylactic metoclopramide for patients receiving intravenous morphine in the emergency setting: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Emerg Med Australas* 2011; 23(4):452–7. doi: 10.1111/j.1742-6723.2011.01433.x.

39. Apfel CC, Kranke P, Eberhart LHJ, Roos A, Roewer N. Comparison of predictive models for postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 2002; 88(2):234–40.
40. 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; 118(1):85–113. doi: 10.1213/ANE.0000000000000002.
41. Koivuranta M, Läärä E, Snåre L, Alahuhta S. A survey of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia* 1997; 52(5):443–9.
42. Matsuura H, Inoue S, Kawaguchi M. The risk of postoperative nausea and vomiting between surgical patients received propofol and sevoflurane anesthesia: A matched study. *Acta Anaesthesiol Taiwan* 2016; 54(4):114–20. doi: 10.1016/j.aat.2016.09.002.
43. Edler AA, Mariano ER, Golianu B, Kuan C, Pentcheva K. An analysis of factors influencing postanesthesia recovery after pediatric ambulatory tonsillectomy and adenoidectomy. *Anesth Analg* 2007; 104(4):784–9. doi: 10.1213/01.ane.0000258771.53068.09.
44. Tas Tuna A, Palabiyik O, Orhan M, Sonbahar T, Sayhan H, Tomak Y. Does Sugammadex Administration Affect Postoperative Nausea and Vomiting After Laparoscopic Cholecystectomy: A Prospective, Double-Blind, Randomized Study. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2017; 27(4):237–40. doi: 10.1097/SLE.0000000000000439.
45. Yağın Ö, Taş N, Mutlu T, Hancı V. Comparison of the effects of sugammadex and neostigmine on postoperative nausea and vomiting. *Braz J Anesthesiol* 2017; 67(2):147–52. doi: 10.1016/j.bjane.2015.08.003.
46. Hovaguimian F, Lysakowski C, Elia N, Tramèr MR. Effect of intraoperative high inspired oxygen fraction on surgical site infection, postoperative nausea and vomiting, and pulmonary function: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology* 2013; 119(2):303–16. doi: 10.1097/ALN.0b013e31829aaff4.
47. Izadi P, Delavar P, Yarmohammadi ME, Daneshmandan N, Sadrameli M. Effect of supplemental oxygen 80 % on post-tonsillectomy nausea and vomiting: a randomized controlled trial. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016; 273(5):1215–9. doi: 10.1007/s00405-015-3858-4.
48. Kurz A, Fleischmann E, Sessler DI, Buggy DJ, Apfel C, Akça O. Effects of supplemental oxygen and dexamethasone on surgical site infection: a factorial randomized trial. *Br J Anaesth* 2015; 115(3):434–43. doi: 10.1093/bja/aev062.

49. Orhan-Sungur M, Kranke P, Sessler D, Apfel CC. Does supplemental oxygen reduce postoperative nausea and vomiting? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesth Analg* 2008; 106(6):1733–8. doi: 10.1213/ane.0b013e3181731c5a.
50. Wetterslev J, Meyhoff CS, Jørgensen LN, Gluud C, Lindschou J, Rasmussen LS. The effects of high perioperative inspiratory oxygen fraction for adult surgical patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (6):CD008884. doi: 10.1002/14651858.CD008884.pub2.
51. Spiess W. R 33812 (Domperidon) intravenös und oral als antiemetisches Adjuvans bei Etomidate-induzierten Kurznarkosen. *Anaesthesist* 1979; 28(4):177–9.
52. Gnauen H. Domperidon--ein neues Gastrokinetikum und Antiemetikum ohne zentralnervöse Nebenwirkungen. *Med Klin* 1980; 75(12):453–8.
53. European Medicines Agency. Restrictions on the use of domperidone-containing medicines; 2014. Verfügbar unter:  
[https://www.ema.europa.eu/documents/referral/domperidone-article-31-referral-restrictions-use-domperidone-containing-medicines\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/referral/domperidone-article-31-referral-restrictions-use-domperidone-containing-medicines_en.pdf).
54. Eberhart LH, Seeling W, Ulrich B, Morin AM, Georgieff M. Dimenhydrinate and metoclopramide alone or in combination for prophylaxis of PONV. *Can J Anaesth* 2000; 47(8):780–5. doi: 10.1007/BF03019481.
55. Lacroix G, Lessard MR, Trépanier CA. Treatment of postoperative nausea and vomiting: comparison of propofol, droperidol and metoclopramide. *Can J Anaesth* 1996; 43(2):115–20. doi: 10.1007/BF03011251.
56. Beubler E. *Kompendium der Pharmakologie: Gebräuchliche Arzneimittel in der Praxis*. 4. Aufl. 2018. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2018. Verfügbar unter:  
<http://dx.doi.org/10.1007/978-3-662-54559-1>.
57. Barrett TW, DiPersio DM, Jenkins CA, Jack M, McCain NS, Storrow AB et al. A randomized, placebo-controlled trial of ondansetron, metoclopramide, and promethazine in adults. *Am J Emerg Med* 2011; 29(3):247–55. doi: 10.1016/j.ajem.2009.09.028.
58. Sanger GJ, Andrews PLR. A History of Drug Discovery for Treatment of Nausea and Vomiting and the Implications for Future Research. *Front Pharmacol* 2018; 9:913. doi: 10.3389/fphar.2018.00913.
59. Höfling S, Dworzak H, Butollo W, Neef W. [The anxiety process under various high doses of thalamonal for premedication]. *Anaesthesist* 1983; 32(11):512–8.

60. Quan X, Ye T-H, Zhu B. A randomized double-blind study of prevention of postoperative nausea and vomiting with ondansetron, tropisetron, or granisetron in patients undergoing general anesthesia. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 2007; 29(1):107–10.
61. Brygger L, Herrstedt J. 5-Hydroxytryptamine<sub>3</sub> receptor antagonists and cardiac side effects. *Expert Opin Drug Saf* 2014; 13(10):1407–22. doi: 10.1517/14740338.2014.954546.
62. Paventi S, Santevecchi A, Ranieri R. Efficacy of a single-dose ondansetron for preventing post-operative nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy with sevoflurane and remifentanil infusion anaesthesia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2001; 5(2):59–63.
63. drugs.com. Ondansetron Uses, Dosage & Side Effects [Stand: 20.12.2018]. Verfügbar unter: <https://www.drugs.com/ondansetron>.
64. Ramsook C, Sahagun-Carreón I, Kozinetz CA, Moro-Sutherland D. A randomized clinical trial comparing oral ondansetron with placebo in children with vomiting from acute gastroenteritis. *Ann Emerg Med* 2002; 39(4):397–403.
65. Tramèr MR, Reynolds DJ, 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; 87(6):1277–89.
66. Jokela R, Koivuranta M, Kangas-Saarela T, Purhonen S, Alahuhta S. Oral ondansetron, tropisetron or metoclopramide to prevent postoperative nausea and vomiting: a comparison in high-risk patients undergoing thyroid or parathyroid surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46(5):519–24.
67. Christofaki M, Papaioannou A. Ondansetron: a review of pharmacokinetics and clinical experience in postoperative nausea and vomiting. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2014; 10(3):437–44. doi: 10.1517/17425255.2014.882317.
68. Moeller JR, Gummin DD, Nelson TJ, Drendel AL, Shah BK, Berger S. Risk of Ventricular Arrhythmias and Association with Ondansetron. *J Pediatr* 2016; 179:118-123.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.08.058.
69. Pasternak B, Svanström H, Hviid A. Ondansetron in pregnancy and risk of adverse fetal outcomes. *N Engl J Med* 2013; 368(9):814–23. doi: 10.1056/NEJMoa1211035.

70. Kranke P, Eberhart LH, Apfel CC, Broscheit J, Geldner G, Roewer N. Tropisetron zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase Eine quantitative systematische Übersicht. *Anaesthesist* 2002; 51(10):805–14. doi: 10.1007/s00101-002-0373-y.
71. Eberhart LH, Seeling W, Bopp TI, Morin AM, Georgieff M. Dimenhydrinate for prevention of post-operative nausea and vomiting in female in-patients. *Eur J Anaesthesiol* 1999; 16(5):284–9.
72. Gralla RJ, Wit Rd, Herrstedt J, Carides AD, Ianus J, Guoguang-Ma J et al. Antiemetic efficacy of the neurokinin-1 antagonist, aprepitant, plus a 5HT3 antagonist and a corticosteroid in patients receiving anthracyclines or cyclophosphamide in addition to high-dose cisplatin. *Cancer* 2005; 104(4):864–8. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncr.21222>.
73. Wallenborn J, Gelbrich G, Bulst D, Behrends K, Wallenborn H, Rohrbach A et al. Prevention of postoperative nausea and vomiting by metoclopramide combined with dexamethasone: randomised double blind multicentre trial. *BMJ* 2006; 333(7563):324. doi: 10.1136/bmj.38903.419549.80.
74. Parthasarathy P, Babu K, Raghavendra Rao RS, Raghuram S. The Effect of Single-dose Intravenous Dexamethasone on Postoperative Pain and Postoperative Nausea and Vomiting in Patients Undergoing Surgery under Spinal Anesthesia: A Double-blind Randomized Clinical Study. *Anesth Essays Res* 2018; 12(2):313–7. doi: 10.4103/aer.AER\_159\_17.
75. Rasooli S, Moslemi F, Khaki A. Effect of Sub hypnotic Doses of Propofol and Midazolam for Nausea and Vomiting During Spinal Anesthesia for Cesarean Section. *Anesth Pain Med* 2014; 4(4):e19384. doi: 10.5812/aapm.19384.
76. Avoxa – Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH. Nabilon|Canemes|14|2017 | Pharmazeutische Zeitung: Avoxa – Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH [Stand: 20.12.2018]. Verfügbar unter: <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/arzneistoffe/daten/2017/nabiloncanemesr142017/>.
77. Beaulieu P. Effects of nabilone, a synthetic cannabinoid, on postoperative pain. *Can J Anaesth* 2006; 53(8):769–75. doi: 10.1007/BF03022793.
78. Levin DN, Dulberg Z, Chan A-W, Hare GMT, Mazer CD, Hong A. Une étude randomisée contrôlée pour évaluer l'efficacité du nabilone pour la prévention des nausées et

- vomissements postopératoires aigus lors de chirurgie non urgente. *Can J Anaesth* 2017; 64(4):385–95. doi: 10.1007/s12630-017-0814-3.
79. Lewis IH, Campbell DN, Barrowcliffe MP. Effect of nabilone on nausea and vomiting after total abdominal hysterectomy. *Br J Anaesth* 1994; 73(2):244–6.
80. UK Society for Intravenous Anaesthesia. Persons of distinction who have contributed to the advancement of intravenous anaesthesia are eligible for election as Honorary Members on the nomination of the committee - John Baird Glen; 2014 [Stand: 15.11.2018]. Verfügbar unter: <http://docdr.co.uk/SIVA/DrlainGlen.html>.
81. Chui J, Mariappan R, Mehta J, Manninen P, Venkatraghavan L. Comparison of propofol and volatile agents for maintenance of anesthesia during elective craniotomy procedures: systematic review and meta-analysis. *Can J Anaesth* 2014; 61(4):347–56. doi: 10.1007/s12630-014-0118-9.
82. Naghibi K, Kashefi P, Azarnoush H, Zabihi P. Prevention of postoperative nausea and vomiting with a subhypnotic dose of Propofol in patients undergoing lower abdominal surgery: A prospective, randomized, double-blind study. *Adv Biomed Res* 2015; 4:35. doi: 10.4103/2277-9175.151239.
83. Schraag S, Pradelli L, Alsaleh AJO, Bellone M, Ghetti G, Chung TL et al. Propofol vs. inhalational agents to maintain general anaesthesia in ambulatory and in-patient surgery: a systematic review and meta-analysis. *BMC Anesthesiol* 2018; 18(1):162. doi: 10.1186/s12871-018-0632-3.
84. Borgeat A, Stirnemann HR. Antiemetische Wirkung von Propofol. *Anaesthesist* 1998; 47(11):918–24. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s001010050643>.
85. Borgeat A, Wilder-Smith OH, Saiah M, Rifat K. Subhypnotic doses of propofol possess direct antiemetic properties. *Anesth Analg* 1992; 74(4):539–41.
86. Celik M, Dostbil A, Aksoy M, Ince I, Ahiskalioglu A, Comez M et al. Is infusion of subhypnotic propofol as effective as dexamethasone in prevention of postoperative nausea and vomiting related to laparoscopic cholecystectomy? A randomized controlled trial. *Biomed Res Int* 2015; 2015:349806. doi: 10.1155/2015/349806.
87. Österreichisches Bundesministerium für Arbeit, Soziales, Gesundheit und Konsumentenschutz. MEDIZINISCHE LEISTUNGEN bei stationären Aufenthalten nach Kapiteln des Leistungskatalogs 2017 [Stand: 23.12.2018]. Verfügbar unter:

[http://www.kaz.bmg.gv.at/fileadmin/user\\_upload/Leistungen/1\\_T\\_Leistungen\\_nach\\_Kapitelstruktur.pdf](http://www.kaz.bmg.gv.at/fileadmin/user_upload/Leistungen/1_T_Leistungen_nach_Kapitelstruktur.pdf).

88. Öbrink E, Jildensåll P, Oddby E, Jakobsson JG. Post-operative nausea and vomiting: update on predicting the probability and ways to minimize its occurrence, with focus on ambulatory surgery. *Int J Surg* 2015; 15:100–6. doi: 10.1016/j.ijssu.2015.01.024.
89. Eberhart LHJ, Morin AM, Wulf H, Geldner G. Patient preferences for immediate postoperative recovery. *British Journal of Anaesthesia* 2002; 89(5):760–1. Verfügbar unter: <http://bjanaesthesia.org/article/S0007091217370290/fulltext>.
90. Bruderer U, Fisler A, Steurer MP, Steurer M, Dullenkopf A. Post-discharge nausea and vomiting after total intravenous anaesthesia and standardised PONV prophylaxis for ambulatory surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2017; 61(7):758–66. doi: 10.1111/aas.12921.
91. Myles PS, Williams DL, Hendrata M, Anderson H, Weeks AM. Patient satisfaction after anaesthesia and surgery: results of a prospective survey of 10,811 patients. *Br J Anaesth* 2000; 84(1):6–10.
92. Rajoriya N, Tripathi D. Historical overview and review of current day treatment in the management of acute variceal haemorrhage. *World J Gastroenterol* 2014; 20(21):6481–94. doi: 10.3748/wjg.v20.i21.6481.
93. Schumann R, Polaner DM. Massive subcutaneous emphysema and sudden airway compromise after postoperative vomiting. *Anesth Analg* 1999; 89(3):796–7.
94. Gan T, Sloan F, Dear GL de, El-Moalem HE, Lubarsky DA. How much are patients willing to pay to avoid postoperative nausea and vomiting? *Anesth Analg* 2001; 92(2):393–400.
95. OLG Koblenz. Urteil vom 20.06.2012 – 5 U 1450/11: OLG Koblenz; 2012 [Stand: 10.12.2018]. Verfügbar unter: <https://www.iww.de/quellenmaterial/id/86322>.
96. Apfel CC, Kranke P, Eberhart LHJ. Comparison of surgical site and patient's history with a simplified risk score for the prediction of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia* 2004; 59(11):1078–82. doi: 10.1111/j.1365-2044.2004.03875.x.
97. 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; 88(5):659–68.

98. Ortiz AC, Atallah AN, Matos D, da Silva EMK. Intravenous versus inhalational anaesthesia for paediatric outpatient surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (2):CD009015. doi: 10.1002/14651858.CD009015.pub2.
99. Kooij FO, Klok T, Hollmann MW, Kal JE. Decision support increases guideline adherence for prescribing postoperative nausea and vomiting prophylaxis. *Anesth Analg* 2008; 106(3):893-8, table of contents. doi: 10.1213/ane.0b013e31816194fb.
100. Schwenk W. SOP Prophylaxe und Therapie von postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV). *Allgemein- und Viszeralchirurgie up2date* 2018; 12(04):326–8. doi: 10.1055/a-0644-3913.
101. Hines S, Steels E, Chang A, Gibbons K. Aromatherapy for treatment of postoperative nausea and vomiting. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (4):CD007598. doi: 10.1002/14651858.CD007598.pub2.
102. Apfel CC, Meyer A, Orhan-Sungur M, Jalota L, Whelan RP, Jukar-Rao S. Supplemental intravenous crystalloids for the prevention of postoperative nausea and vomiting: quantitative review. *Br J Anaesth* 2012; 108(6):893–902. doi: 10.1093/bja/aes138.
103. Ashok V, Bala I, Bharti N, Jain D, Samujh R. Effects of intraoperative liberal fluid therapy on postoperative nausea and vomiting in children-A randomized controlled trial. *Paediatr Anaesth* 2017; 27(8):810–5. doi: 10.1111/pan.13179.