

Aus der Klinik für Anästhesie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin,
Campus Virchow-Klinikum und Campus Charité Mitte
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Einfluss von Patient-Empowerment auf postoperative Übelkeit und Erbrechen
- eine prospektive, randomisierte, kontrollierte Interventionsstudie bei
Krebspatienten über 65 Jahren

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Saskia Mohr geb. Hennig

aus Berlin

Datum der Promotion: 10.03.2017

Inhaltsverzeichnis

1. Abkürzungsverzeichnis	4
2. Zusammenfassung	5
3. Einleitung	7
3.1. Übelkeit und Erbrechen in der Anästhesie	7
3.2. Risikofaktoren von PONV	7
3.2.1. Patientenbedingte Faktoren	7
3.2.2. Operationsbedingte Faktoren	8
3.2.3. Narkosebedingte Faktoren	8
3.2.4. Postoperative Faktoren	9
3.3. PONV-Risikoscores	9
3.4. Multimodales Therapiekonzept	10
3.5. PONV bei Krebspatienten	12
3.6. Definition Patienten-Empowerment	12
3.7. Einfluss präoperativer Patientenschulung auf postoperative Outcome-Parameter	13
3.8. Fragestellung und Ziel dieser Untersuchung	13
4. Methoden	14
4.1. Ethikvotum und Registrierung	14
4.2. Studiendesign	14
4.3. Datenerhebung	14
4.3.1. Einschlusskriterien	15
4.3.2. Ausschlusskriterien	15
4.3.3. Intervention	15
4.3.4. Präoperative Visite	16
4.3.5. Perioperative Visite	16
4.3.6. Postoperative Visite	17
4.4. Fehlende Daten	18
4.5. Statistik	18

5. Ergebnisse	20
5.1. Patienteneinschluss	20
5.2. Basisdaten des Patientenkollektivs	21
5.3. Primäres Endziel: Einfluss der Intervention auf PONV	24
5.4. Häufigkeit von PONV	24
5.4.1. Häufigkeit von PONV auf der Normalstation	25
5.4.2. Häufigkeit von PONV auf der Intensivstation	26
5.5. Dauer von PONV	27
5.6. Suffiziente Therapie von PONV	27
5.7. Einflussfaktoren von PONV	29
5.7.1. Univariate Regression	32
5.7.2. Multivariate Regression	34
6. Diskussion	36
6.1. Hauptergebnis	36
6.2. Auftreten von PONV	37
6.3. Risikofaktoren von PONV	39
6.4. Therapie von PONV	41
6.5. Limitationen	42
6.6. Perspektiven	43
7. Literaturverzeichnis	45
8. Anhang	49
8.1. Danksagung	49
8.2. Lebenslauf	50
8.3. Erklärung an Eides Statt	52

1. Abkürzungsverzeichnis

PONV	Postoperative Übelkeit und Erbrechen (postoperative nausea and vomiting)
TIVA	Total intravenöse Anästhesie
PCA	Patient-controlled Anesthesia
SOP	Standard Operating Procedure
CRF	Case Report Form
ASA	American Society of Anesthesiologists
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
MMSE	Mini-Mental State Estate
MNA	Mini Nutritional Assessment
BMI	Body Mass Index
NRS	Numeric Rating Scale
POSSUM	Physiological and operative Severity Scoring System for Enumeration of Mortality and Morbidity
AWR	Aufwachraum
NS	Normalstation
ICU /ITS	Intensivstation
SD	Standardabweichung
IQR	Interquartilsabstand

2. Zusammenfassung

Einleitung: Postoperative Übelkeit und Erbrechen (PONV) ist trotz etablierter Prophylaxe eine der häufigsten Komplikationen nach einer Allgemeinanästhesie. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, ob das Auftreten von postoperativer Übelkeit und Erbrechen durch eine perioperative Patientenschulung bei Krebspatienten über 65 Jahren gesenkt werden kann und welche Risikofaktoren das Auftreten von PONV in dieser Studienpopulation beeinflussen.

Methoden: Wir führten eine prospektive randomisierte kontrollierte Studie an zwei Universitätskliniken durch. 1451 Patienten, die sich einer elektiven gynäkologischen, urologischen, gastrointestinalen oder thorakalen Tumoroperation unterzogen, wurden präoperativ gescreent. Die Patienten der Interventionsgruppe erhielten ein Tagebuch und eine Informationsbroschüre, die über den perioperativen Ablauf und postoperative Komplikationen aufklärte. Die Kontrollgruppe erhielt die Standardtherapie in der jeweiligen Klinik. Am OP-Tag und an den fünf folgenden postoperativen Tagen wurden die Patienten täglich durch das Studienpersonal visitiert und das Vorhandensein von Übelkeit und Erbrechen und deren suffiziente Therapie dokumentiert. Mithilfe einer logistischen Regressionsanalyse konnten die Faktoren identifiziert werden, die mit dem Auftreten von PONV assoziiert waren.

Ergebnisse: Von insgesamt 652 eingeschlossenen Patienten konnten 650 hinsichtlich PONV analysiert werden. Innerhalb der ersten 24 postoperativen Stunden gaben 34,8 % der Patienten postoperative Übelkeit und/oder Erbrechen an, innerhalb der ersten 200 Stunden hingegen 54,6 %. Die Inzidenz von PONV unterschied sich nicht signifikant zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe unabhängig vom Krankheitstag ($p=0,386$). Als Risikofaktoren für PONV konnten weibliches Geschlecht, Nichtraucherstatus, eine lange Anästhesiedauer und die postoperative Opioidtherapie identifiziert werden. Nur zwei Drittel der Patienten erhielten postoperativ eine suffiziente PONV-Therapie.

Diskussion: Die vorliegende Arbeit zeigt, dass in der zugrundeliegenden Studie das Patienten-Empowerment mithilfe einer Patientenbroschüre und eines Patiententagebuchs die Häufigkeit von postoperativer Übelkeit und Erbrechen bei Krebspatienten über 65 Jahren nicht signifikant senken konnte. Dennoch sollte weiterhin angestrebt werden, eine perioperative Schulung von Patienten zu fördern, damit Patienten aktiv am Entscheidungsfindungsprozess ihrer Behandlung teilnehmen können. Ein an unser Patientenkollektiv angepasster Algorithmus zur PONV-

Prophylaxe wird genauso dringend benötigt wie ein höheres Bewusstsein für die postoperativen Komplikationen Übelkeit und Erbrechen auf peripher behandelnden Stationen.

Abstract:

Introduction: Postoperative nausea and vomiting (PONV) is despite a well-established prophylaxis one of the most common complications after anesthesia. Aim of this study was to identify, whether the occurrence of PONV in cancer patients of 65 years and older may be diminished through perioperative patient education and which risk factors influence the incidence of postoperative nausea and vomiting.

Methods: We conducted a randomised, controlled trial at two university hospitals in Germany. 1451 patients, which underwent elective gynecological, urological, gastrointestinal or thoracal tumor surgery, were screened preoperatively. Patients in the intervention group were given a patient diary and patient information leaflet, that informed about the perioperative processes and possible complications of their surgery. Anesthesia and surgery were performed by means of the standards of the participating clinics. Patients were seen by the study staff on the day of the surgery and the five following days to document the occurrence of postoperative nausea and vomiting and the sufficiency of the therapy. With the aid of logistic regression analysis, we could quantify factors, that increase the incidence of PONV.

Results: 652 patients were included into the study. Data of 650 patients were analysed, of which 324 were treated with the intervention. Within the first 24 hours postoperatively 34,8 per cent of the patients suffered from nausea and/or vomiting, within the first 200 hours 54,6 per cent respectively. Patients in the intervention group did not suffer significantly less from PONV than patients of the control group. Besides that, we could identify female gender, non-smoking-status, duration of anesthesia and postoperative opioid therapy as risk factors for the occurrence of postoperative nausea and vomiting. Only two thirds of the patients received a sufficient PONV-therapy postoperatively.

Discussion: Patient empowerment by means of a patient information leaflet and a patient diary does not significantly decrease the incidence of PONV of cancer patients older than 65 years. However, it should be continued to promote patient education to encourage patients to take part in the decision-making progress of their treatment. We urgently need an algorithm of PONV prophylaxis which is adapted to our special patient collective as well as a higher awareness for the postoperative complication nausea and vomiting on peripheral wards.

3. Einleitung

3.1. Übelkeit und Erbrechen in der Anästhesie

Der Begriff PONV stammt aus dem Englischen und steht für “postoperative nausea and vomiting”, übersetzt: postoperative Übelkeit und Erbrechen. Die Inzidenz ist seit der Zeit, in der Äther als Narkotikum benutzt wurde, von 75-80% [2] auf 25-30% [3] zurückgegangen, dennoch ist es weiterhin die zweithäufigste postoperative Komplikation nach Schmerzen [2, 4-7]. Viele Patienten empfinden postoperative Übelkeit neben Schmerzen als störendste Komplikation nach einer Narkose [8]. Durch PONV kann es zu schwerwiegenden Folgen wie Elektrolytstörungen, Aspiration von Mageninhalt, Ösophagusrupturen, Blutungen oder Nahtinsuffizienzen [3, 9] kommen. Längere Aufwachraumzeiten und zusätzliche medikamentöse Therapie auf der Normalstation verursachen außerdem höhere Behandlungskosten [10, 11]. Meistens ist postoperative Übelkeit und Erbrechen jedoch selbstlimitierend und klingt komplikationslos wieder ab [12]. Postoperative Übelkeit kann Minuten, Stunden oder Tage anhalten. Man unterscheidet zwischen early- (zwei bis sechs Stunden nach Ende der Operation) und late-onset (24 bis 48 Stunden nach Operation) PONV, wobei jede Studie eigene Zeiträume festlegt [12]. Es sind bisher keine Studien veröffentlicht worden, die die postoperative Übelkeit über mehr als 72 Stunden verfolgt haben.

3.2. Risikofaktoren von PONV

In zahlreichen prospektiven Studien konnte mithilfe von logistischen Regressionsanalysen ermittelt werden, welche Variablen das Risiko für ein späteres Auftreten von PONV beeinflussen [12].

3.2.1. Patientenbedingte Faktoren

Der einflussreichste Faktor ist das Geschlecht. Frauen nach der Pubertät haben ein zwei- bis vierfach höheres Risiko an postoperativer Übelkeit zu leiden als Männer [5, 13, 14]. Weitere unabhängige Risikofaktoren sind der Nichtraucherstatus, eine bekannte Reisekrankheit oder eine PONV-Anamnese in der Vergangenheit [13, 15]. Einige Studien konnten zeigen, dass das Alter ebenfalls eine Rolle spielt. Junge Erwachsene und Kinder über drei Jahren sind besonders betroffen, wohingegen pro Lebensjahrzent die Wahrscheinlichkeit unter postoperativer Übelkeit und Erbrechen zu leiden, um mindestens 10% sinkt [15-17].

3.2.2. Operationsbedingte Faktoren

Das PONV-Risiko steigt mit zunehmender Dauer der Operation stetig [15, 18], da mehr Anästhetika eingesetzt werden müssen und somit auch die Zeit bis zur Elimination des Anästhetikums verlängert wird. Die Art der Operation und die behandelnde Fachabteilung haben ebenfalls einen Einfluss auf das Risiko. Das PONV-Risiko variiert je nach Studie jedoch sehr stark und wird kontrovers diskutiert [7, 12].

3.2.3. Narkosebedingte Faktoren

Volatile Anästhetika und Lachgas (Distickstoffmonoxid) erhöhen dosisabhängig das Risiko für postoperative Übelkeit, unabhängig davon ob Sevofluran, Desfluran oder Isofluran verwendet werden [19, 20]. Wenn deren Einsatz vermieden wird und stattdessen eine total intravenöse Anästhesie (TIVA) mit Propofol durchgeführt wird, sinkt die PONV-Rate um 19% [20].

Ebenso können Cholinesterasehemmer in hohen Dosierungen (z.B. Neostigmin > 2,5 mg) das Risiko für PONV erhöhen [21]. Dieser Effekt wird jedoch reduziert, wenn zur Antagonisierung ein antiemetisch wirkendes Anticholinergikum (wie z.B. Atropin) eingesetzt wird [22].

Auch bei der Anwendung regionalanästhesiologischer Verfahren mittels spinaler oder periduraler Katheter tritt Übelkeit und Erbrechen mit einer Inzidenz von 10-20% auf [23]. Ursächlich hierfür ist die systemische Hypotension ausgelöst durch Vasodilation, die zu einem verminderten zerebralen Blutfluss und somit zu einer Minderversorgung der Area postrema führt [2]. Sinclair et al. [15] konnten jedoch zeigen, dass Patienten, die eine Regionalanästhesie erhalten haben, ein neunfach niedrigeres Risiko haben unter PONV zu leiden als Patienten nach einer Allgemeinanästhesie.

Ein weiterer Risikofaktor für das postoperative Auftreten von Übelkeit ist die intraoperative Opioiddosis. Morino et al. [24] zeigten, dass mit steigender Dosis, sowohl von Fentanyl als auch von Remifentanyl, die Prävalenz von PONV steigt.

3.2.4. Postoperative Faktoren

Schmerz ist ein sehr häufiger Grund von postoperativer Übelkeit [25]. Die postoperative Verabreichung von Opioiden zur Schmerzlinderung verursacht aber als Nebenwirkung verstärkte Übelkeit [5], wobei Morphin und Piritramid jeweils ähnlich stark emetogen wirken [26]. Fentanyl und Remifentanyl lösen weniger Übelkeit aus als Morphin, Tramadol hingegen vermehrt [27]. Opioide hemmen die Ausschüttung von Acetylcholin am Plexus myentericus und stimulieren μ -Rezeptoren, was den Muskeltonus und die peristaltische Aktivität im Magen und Darm senkt. Dies wiederum löst mittels viszeraler Chemo- und Mechanorezeptoren über einen serotonergen Signalweg Übelkeit und Erbrechen aus [7]. Dabei besteht eine starke Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen Opioidgabe und dem Auftreten von PONV. Je höher die Dosis der Opioide ist, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit unter PONV zu leiden unabhängig davon, ob sie über eine intravenöse PCA (Patient-controlled anesthesia) oder einen Periduralkatheter verabreicht werden [28]. Alternativ zu Opioiden könnten Nichtopioid-Analgetika oder regionalanästhesiologische Verfahren mit Lokalanästhetika verwendet werden [6].

3.3. PONV-Risikoscores

Auf Grundlage der bekannten Risikofaktoren wurden verschiedene Prognosescores entwickelt [5, 14, 18, 29, 30]. Sie haben in etwa eine Vorhersagekraft von 70% [13], wobei die vereinfachten Prognosescores von Apfel [5] und Koivuranta [18] den komplexeren Scores ebenbürtig in der Vorhersagekraft bezüglich PONV erscheinen [13, 31]. Aus Praktikabilitätsgründen sind daher die vereinfachten Scores zu bevorzugen [20, 27].

Der PONV-Score nach Apfel [5] setzt sich aus vier Merkmalen zusammen:

- Weibliches Geschlecht
- Nichtraucher
- Positive PONV-Anamnese oder Reisekrankheit
- Postoperative Opioide

Für jedes dieser Merkmale wird ein Punkt vergeben. Es konnte gezeigt werden, dass sich die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von PONV bei Erwachsenen je nach Punkteanzahl wie folgt erhöht [5, 32]:

- 0 Punkte: 10% Risiko
- 1 Punkt: 21% Risiko
- 2 Punkte: 39% Risiko
- 3 Punkte: 61% Risiko
- 4 Punkte: 79% Risiko

3.4. Multimodales Therapiekonzept

Auf Grundlage der oben beschriebenen Risikofaktoren wurde ein multimodales, evidenzbasiertes Therapiekonzept zur Vermeidung von PONV entwickelt, welches sich in den Leitlinien des PONV-Managements [33] widerspiegelt (Abbildung 1).

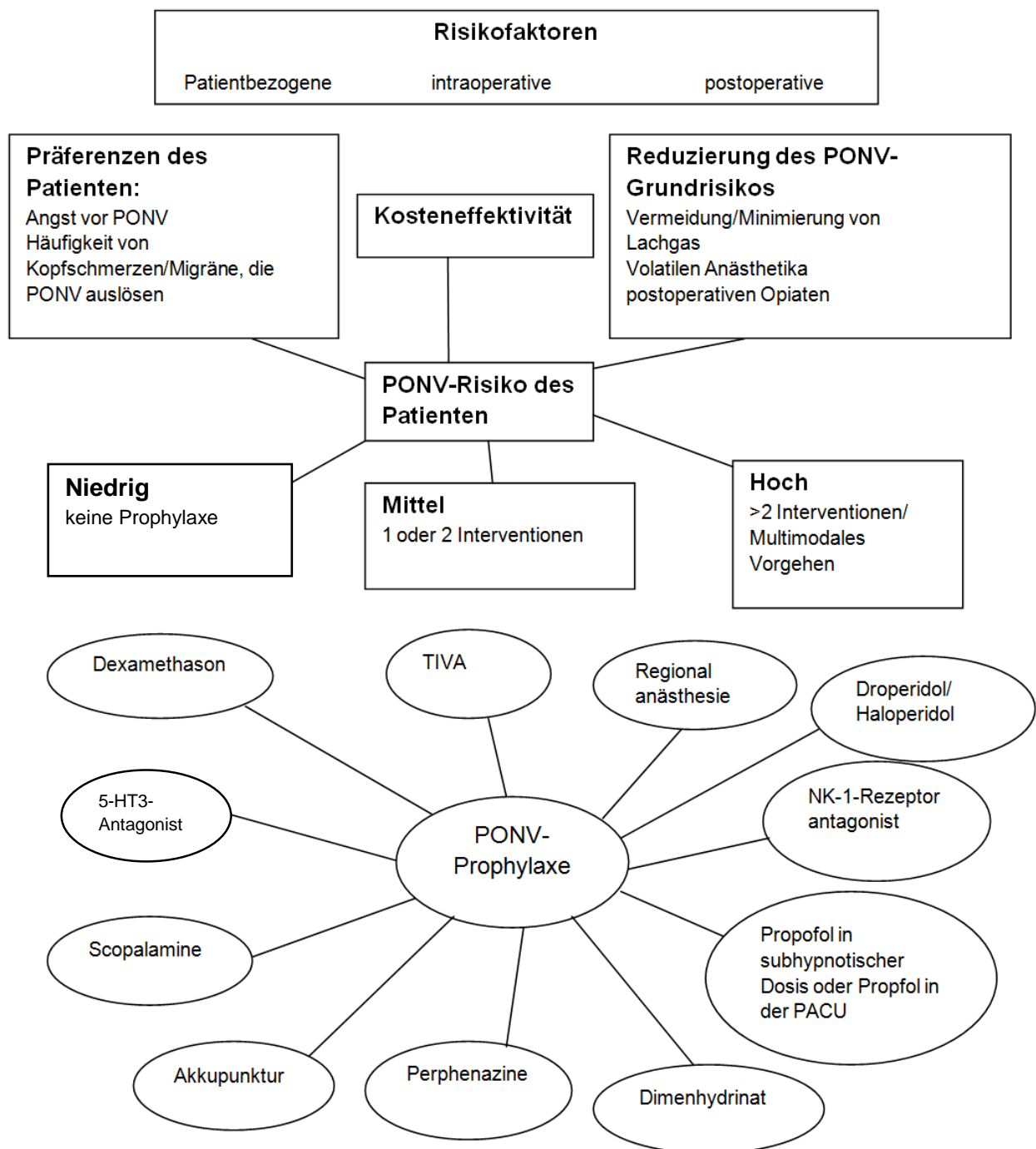


Abbildung 1: Multimodales Therapiekonzept der PONV-Prophylaxe, modifiziert nach [33]

Für Dexamethason, Ondansetron und Droperidol konnte eine vergleichbare antiemetische Wirkung mit einer relativen Risikoreduktion von 26% nachgewiesen werden [20]. Es gibt keine Hinweise darauf, dass ein bestimmtes Medikament für eine spezifische Patientengruppe oder Operation von Vorteil ist [19]. Eine Kombination mehrerer Medikamente zur Prophylaxe sollte einer Einzeltherapie vorgezogen werden [20].

Des Weiteren kann eine adäquate intravenöse Hydratation des Patienten das PONV-Risiko senken [34]. Tritt trotz einer Prophylaxe Übelkeit auf, sollte vor allem in der unmittelbar postoperativen Phase ein Antiemetikum einer anderen pharmakologischen Gruppe als der in der Prophylaxe eingesetzten verwendet werden, um eine stärkere antiemetische Wirkung zu erzielen [35, 36].

3.5. PONV bei Krebspatienten

Das Auftreten von postoperativer Übelkeit und Erbrechen bei Patienten, die an einem malignen Tumor operiert werden, wurde bisher nur für Tumoren der Mamma [37, 38], der Schilddrüse [39] und des Gehirns [40] untersucht, da bei Operationen in diesem Bereich die Rate an PONV besonders hoch ist. Morino et al. [24] führten erstmals eine Studie durch, die sich speziell mit der Häufigkeit und den Risikofaktoren für PONV bei Krebspatienten beschäftigt hat. Dabei schlossen sie neben Patienten mit Brusttumoren auch andere gynäkologische, gastrointestinale und thorakale Tumore ein. Jedoch wurden in diese Untersuchung Patienten allen Alters eingeschlossen und der Median des Alters lag bei 59 Jahren (Range 11-94). Es zeigte sich eine Inzidenz von postoperativer Übelkeit von 40% und für postoperatives Erbrechen von 22% innerhalb der ersten 24 postoperativen Stunden, ohne dass intraoperativ eine PONV-Prophylaxe durchgeführt worden ist. In dieser Studie konnte das Alter ≥ 50 Jahren nicht als signifikanter Einflussfaktor für ein geringeres Auftreten von PONV gefunden werden [24].

3.6. Definition Patienten-Empowerment

Der Begriff Patienten-Empowerment umfasst die Aspekte Einbeziehung des Patienten bei der Entscheidungsfindung, Befähigung zur Selbstmedikation und Patientenfortbildung [41]. Die Termini Patientenkooperation, Einbeziehung des Patienten, Partnerschaft oder Patienten-bezogene Versorgung werden häufig als Synonyme verwendet.

3.7. Einfluss präoperativer Patientenschulung auf postoperative Outcome-Parameter

Zahlreiche Studien haben sich bereits damit beschäftigt, ob eine intensivere präoperative Patienteninformation in Form einer Broschüre, eines Films oder eines Gesprächs das postoperative Outcome verbessern kann. Bereits in den 70er Jahren des letzten Jahrhunderts postulierten Boore [42] und Hayward [43], dass Patienten, die präoperativ Informationen über ihre bevorstehende allgemeinchirurgische Operation erhielten, postoperativ weniger häufig unter Schmerzen, Stress und Angst litten.

Meta-Analysen von Devine und Cook [44, 45] ergaben einen positiven Einfluss von präoperativer Psychoedukation auf postoperative Schmerzen, psychisches Wohlbefinden und Zufriedenheit mit der Behandlung. Weiterhin konnten sie eine Reduktion von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen bei Tumorpatienten durch Psychoedukation feststellen [46]. Es gibt jedoch bisher keine eindeutigen Ergebnisse, ob präoperative Patienteninformation postoperative Übelkeit und Erbrechen reduziert.

3.8. Fragestellung und Ziel dieser Untersuchung

Aufgrund des demografischen Wandels stellen Patienten über 65 Jahren einen immer größeren Anteil in der Bevölkerung dar. Etwa zwei Drittel der neu diagnostizierten Krebserkrankungen treten bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter auf [47]. Barak et al. [48] konnten durch den Einsatz eines Patiententagebuchs bei Patienten, die unter Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen litten, zeigen, dass die antiemetische Therapie anhand der Tagebuchdaten effektiv war, das Vertrauen der Patienten in die Behandlung durch das Personal gestärkt wurde und die Patienten ihre Ängste und Sorgen im Tagebuch ausdrücken konnten.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, ob durch ein Patienten-Empowerment mithilfe einer Informationsbroschüre und eines Patiententagebuchs das Auftreten von postoperativer Übelkeit und Erbrechen bei Krebspatienten über 65 Jahren vermindert werden kann. Nach bisherigem Kenntnisstand ist die vorliegende Untersuchung die erste Studie zum Einfluss des Patienten-Empowerment auf das Auftreten von postoperativer Übelkeit und Erbrechen bei Patienten der genannten Bevölkerung. Sekundär soll analysiert werden, wie häufig PONV ist, zu welchem Zeitpunkt es auftritt, wie lange es anhält, wie suffizient die Therapie ist und ob die bisher bekannten Risikofaktoren auch für die oben erwähnte Patientengruppe zutreffend sind.

4. Methoden

4.1. Ethikvotum und Registrierung

Die PERATECS-Studie (“Patient empowerment and risk-assessed treatment to improve outcome in the elderly after gastrointestinal, thoracic or urogenitary cancer surgery”) [1] wurde durch die Ethikkommission der Charité (EA1/241/08) genehmigt und unter Beachtung der ethischen Grundsätze der Deklaration von Helsinki [49] durchgeführt. Die Registrierung erfolgte bei ClinicalTrials.gov unter der Registrierungsnummer NCT01278537.

4.2. Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine prospektive, multizentrische und randomisierte Interventionsstudie im Paralleldesign, die an zwei Universitätskliniken (Charité Universitätsmedizin Berlin und Klinikum der Universität München) durchgeführt wurde. Das primäre Outcome der PERATECS-Studie war 1.) die postoperative Krankenhausverweildauer und 2.) die Lebensqualität nach einem Jahr [1]. Durch die PERATECS-Studie [1] konnte gezeigt werden, dass die postoperative Krankenhausverweildauer bei Krebspatienten über 65 Jahren nicht signifikant kürzer wird durch eine Intervention aus einer Informationsbroschüre und einem Patiententagebuch. Ebenso wenig unterschieden sich die Interventions- und die Standardgruppe signifikant bezogen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (health-related Quality of Life, HRQoL) nach 12 Monaten, welche mittels des für Krebspatienten validierten EORTC QLQ-C30- Fragebogens [50] gemessen worden ist. Sekundäre Outcome-Parameter waren postoperative Übelkeit und Erbrechen.

4.3. Datenerhebung

Zwischen dem 1.1.2011 und dem 20.9.2012 wurden alle Patienten, die elektiv an einem gastrointestinalen, gynäkologischen, thorakalen oder urologischem Karzinom operiert werden sollten, gescreent.

Die Befragung der Patienten erfolgte prä- und postoperativ durch geschultes Studienpersonal. Die Ergebnisse wurden auf speziellen dafür konzipierten Papierbögen, sogenannten case report forms (CRFs), festgehalten und kontinuierlich während der Beobachtungsphase in eine Datenbank übertragen.

4.3.1. Einschlusskriterien

Alle Patienten, die über 65 Jahre alt waren und aufgrund einer malignen Erkrankung mit gastrointestinaler, thorakaler oder urogenitaler Lokalisation operiert werden sollten, wurden eingeschlossen. Außerdem musste eine Patientenaufklärung mit anschließender schriftlicher Einwilligung erfolgt sein. Das Mini-Mental State Test-Ergebnis musste mindestens 24 Punkte betragen und die Lebenserwartung größer als zwei Monate sein.

4.3.2. Ausschlusskriterien

Von der Untersuchung ausgeschlossen waren Patienten mit Notfalleingriffen oder ambulanten Operationen. Weiterhin durften die Patienten nicht unter zwei konkurrierenden Tumoren leiden und an keiner anderen Studie nach dem Arzneimittelgesetz/ Medizinproduktegesetz teilnehmen. Weitere Ausschlusskriterien waren mangelndes deutsches Sprachverständnis und fehlende Bereitschaft zur Weitergabe und Speicherung von Daten. Mitarbeiter der Charité durften ebenfalls nicht teilnehmen.

4.3.3. Intervention

Nachdem die Patienten gescreent worden waren und die Einschlusskriterien erfüllt hatten, wurden sie zufällig auf zwei Gruppen nach dem Prinzip der Blockrandomisierung verteilt. Dabei erhielt die Interventionsgruppe jeweils eine 32-seitige, illustrierte Informationsbroschüre und ein Patiententagebuch [1].

Die Informationsbroschüre erläuterte den Patienten das präoperative Vorgehen wie die Einhaltung der Nüchternheit vor einer Operation und die Prämedikation. Weiterhin wurde die postoperative Schmerz- und PONV-Therapie und der Einfluss von Mobilisation und Ernährung auf die eigene postoperative Genesung erklärt. Auch für den Zeitraum nach der Entlassung aus dem Krankenhaus wurden konkrete Informationen zu ambulanten Hilfseinrichtungen wie Selbsthilfegruppen, Ernährungsberatung oder ambulanter Krankenpflege vermittelt. Die Patienten wurden wiederholt dazu ermutigt, am Entscheidungsprozess über ihre Behandlung aktiv teilzunehmen und jegliche Fragen bei Unklarheiten oder Unsicherheiten sofort zu stellen.

Im Tagebuch konnten die Patienten am Tag vor der Operation, am OP-Tag selbst und an den ersten fünf postoperativen Tagen ihr aktuelles Befinden, sowie auftretende Probleme wie Schmerzen, Übelkeit, aber auch Daten zu Ernährung und Trinkverhalten selbst festhalten. Sie

konnten den Erfolg der Therapie von Schmerzen und Übelkeit aufschreiben und wurden dazu aufgefordert, bei insuffizienter Behandlung gegebenenfalls nach weiterer Medikation zu fragen.

Diese Informationsbroschüre und das Patiententagebuch wurden von Psychologen, Anästhesisten, Geriatern und Krankenpflegepersonal entwickelt und bereits in einer Pilotstudie von Patienten evaluiert [51].

Die Patienten in der Interventionsgruppe haben das Material nicht nur erhalten. Es ist ihnen mit besonderer Zuwendung erklärt worden und sie sind mehrfach dazu aufgefordert worden, sowohl die Informationsbroschüre als auch das Tagebuch während ihres stationären Aufenthaltes und der folgenden ambulanten Weiterbetreuung zu verwenden. Dabei wurde insbesondere auf Fragen, Probleme und Besonderheiten von Krebspatienten über 65 Jahren, welche sich einer operativen Therapie unterziehen, eingegangen.

Patienten in der Kontrollgruppe erhielten die Standardtherapie der beteiligten Kliniken.

4.3.4. Präoperative Visite

Präoperativ wurden demographische Daten wie Alter, Geschlecht, Raucherstatus, sowie der soziodemographische Status erhoben. Weiterhin wurden klinische Daten wie Tumorart, behandelnde Fachabteilung, Komorbiditäten und präoperative Medikation erfasst.

Komorbiditäten wurden mithilfe des Charlsson Comorbidity Scores (CCS) [52] näher klassifiziert. Das perioperative Risiko wurde durch den American Society of Anesthesiologists (ASA)-Performance Status [53] und den physiological and operative Severity Scoring System for Enumeration of mortality and morbidity (POSSUM)-Score [54] abgeschätzt.

Der Ernährungszustand der Patienten wurde mithilfe des Mini Nutritional Assessments (MNA) [55] und der kognitive Status durch den Folstein Minimal State Estate (MMSE)-Test [56] ermittelt.

Im präoperativen anästhesiologischen Aufklärungsgespräch schätzte der aufklärende Anästhesist das PONV-Risiko anhand des Apfel-Scores [5] ein. Außerdem wurde dokumentiert, ob die Patienten präoperativ eine Chemo- oder Radiotherapie erhalten hatten.

4.3.5. Perioperative Visite

Die Durchführung der Anästhesie und der Operation erfolgte nach den Standards der beteiligten Kliniken [57]. Dabei wurden Daten zur Anästhesie (Art der Narkose, Dauer der Operation, Anästhesiedauer, etc.) festgehalten.

Mithilfe des Scores nach Apfel wurde das PONV-Risiko erneut durch das Studienpersonal ermittelt und mit dem aus dem anästhesiologischen Aufklärungsgespräch dokumentierten verglichen. Bei einem PONV-Score von 0-1 Punkt sollte keine PONV-Prophylaxe erfolgen. Bei 2 Punkten wurde eine Prophylaxe mit 4mg Dexamethason i.v zur Einleitung oder eine TIVA empfohlen. Wenn der PONV-Score 3 oder 4 betrug, sollte eine Therapie mit Dexamethason zur Einleitung und eine TIVA durchgeführt werden. Sollte eine Kontraindikation für eine TIVA bestehen, konnte zusätzlich ein zweites Antiemetikum (Ondansetron 4mg i.v. oder Droperidol 0,625-1,25 mg) 30 bis 60 Minuten vor Ausleitung appliziert werden. Solch ein Vorgehen kann die Inzidenz von PONV signifikant senken [20]. Wurde nicht nach diesem Standard verfahren, wurde dies als nicht korrekt durchgeführte PONV-Prophylaxe gewertet.

4.3.6. Postoperative Visite

Nach der Operation wurden die Patienten noch am selben Tag im Aufwachraum, auf der Normalstation oder auf der Intensivstation nach dem Vorhandensein von Übelkeit und Erbrechen befragt (ja/nein). Weiterhin wurde erfasst, ob eine suffiziente Therapie der Übelkeit oder des Erbrechens erfolgt war. Eine suffiziente Therapie der Übelkeit oder des Erbrechens bestand dann, wenn der Patient keine Übelkeit mehr verspürte, unabhängig davon, welche Art von Therapie durchgeführt worden war. Wenn die Therapie der Übelkeit und/oder des Erbrechens als insuffizient angegeben worden ist, wurde dies als nicht suffiziente Therapie gewertet.

An den fünf folgenden postoperativen Tagen wurden die Patienten erneut täglich visitiert und nach dem erstmaligen oder erneuten Auftreten von Übelkeit und Erbrechen befragt. Die suffiziente Therapie wurde ebenfalls dokumentiert. Daraus konnte ermittelt werden, an wie vielen postoperativen Tagen bei den Patienten PONV auftrat. Dabei war die Dauer von PONV unabhängig davon, ob Übelkeit und Erbrechen an aufeinander folgenden Tagen oder mit Unterbrechung von einer oder zwei Tagen ohne Übelkeit auftrat. Es wurde eine Summe aus den Tagen mit PONV gebildet.

Wenn der Patient am OP-Tag und/oder am ersten postoperativen Tag unter Übelkeit oder Erbrechen litt, wurde dies als early-onset PONV klassifiziert. Wenn die Übelkeit erstmals nach dem ersten postoperativen Tag aufgetreten war, wurde dies als late-onset PONV eingestuft.

Außerdem wurde dokumentiert, ob der Patient postoperativ am OP-Tag und an den fünf folgenden Tagen mobilisiert worden war. Eine Frühmobilisation bestand dann, wenn der Patient am OP-Tag und/oder am ersten postoperativen Tag mindestens an der Bettkante gestanden hatte.

Weiterhin wurden die Patienten jeden Tag befragt, ob sie unter Schmerzen litten und sie schätzten den Schweregrad der Schmerzen anhand der Numeric Rating Scale (NRS) [58] ein.

Es wurde jeden Tag erfasst, ob Komplikationen aufgetreten waren, eine weitere Operation notwendig geworden war und ob der Patient auf der Intensivstation behandelt werden musste. Eine perioperative Komplikation bestand dann, wenn sie während des Krankenhausaufenthaltes innerhalb der ersten 30 Tage nach der Operation aufgetreten war und eine Behandlung erforderte, die nicht routinemäßig nach jeder Tumoroperation durchgeführt wird. Die Komplikation wurde mithilfe der Clavien-Klassifikation eingeteilt in die Grade 1-5 [59].

Die Patienten wurden außerdem am achten postoperativen und am Entlassungstag visitiert. Des Weiteren fand eine Nachbefragung nach drei und nach zwölf Monaten statt.

4.4. Fehlende Daten

Wenn der Patient nicht visitiert werden konnte, wurden die Daten bei der Befragung am folgenden Tag nacherhoben. Sofern das nicht möglich war, wurden die Daten mithilfe der Patientenakte nacherhoben. Wenn der Patient ein Antiemetikum erhalten hat oder im Pflegebericht Übelkeit vermerkt war, wurde das als „Übelkeit ja“ gewertet. Wenn im Feld Erbrechen ein Vermerk war, wurde dies als „Erbrechen ja“ gewertet, wenn nicht, dann wurde es als „Erbrechen nein“ gewertet. Es konnte im Nachhinein keine Aussage zur suffizienten Therapie getroffen werden.

4.5. Statistik

Das primäre Ziel dieser Untersuchung stellte das Auftreten von postoperativer Übelkeit und/oder Erbrechen am OP-Tag und/oder in den ersten fünf postoperativen Tagen in der Interventionsgruppe verglichen mit der Standardtherapiegruppe dar. Sobald der Patient an einem der fünf postoperativen Tage oder am OP-Tag PONV angab, wurde dies als PONV „ja“ gewertet. Unterschiede zwischen den Gruppen wurden bei dichotomen, kategorialen Variablen mithilfe des exakten Tests nach Fisher getestet. Sobald kategoriale Variablen mit mehr als zwei Kategorien miteinander verglichen wurden, wurde entweder der exakte Chi-Quadrat-Test oder der (exakte) Mantel-Haenszel-Test verwendet, falls die Kategorien geordnet waren.

Unterschiede zwischen kontinuierlichen Variablen der beiden Gruppen wurden mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests analysiert.

Kontinuierliche, normalverteilte Variablen wurden als arithmetischer Mittelwert \pm Standardabweichung dargestellt. Nicht-normalverteilte Parameter hingegen wurden als Median mit 25. und 75. Perzentilen präsentiert. Kategoriale Variablen wurden als absolute Zahlen und relative Häufigkeiten in % dargestellt.

Um Risikofaktoren für das Auftreten von postoperativer Übelkeit zu ermitteln, wurden univariate und multivariate logistische Regressionsanalysen durchgeführt.

Im Ergebnis der univariaten logistischen Regression wurden alle Variablen, die einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Eintreten von PONV (PONV gegen keine PONV) zeigten, in die multivariate logistische Regressionsanalyse einbezogen. Dabei wurden allgemeine klinische Merkmale wie Alter, BMI, ASA-Status (dichotomisiert als I/II und III/IV), OP-Schwere (dichotomisiert als moderat/major gegen major plus), PONV-Score (dichotomisiert als ≤ 2 und >2) und die Tumorart (unterteilt in thorako-abdominale und uro-genitale Tumoren) mit der Zielgröße PONV in univariaten logistischen Regressionen analysiert.

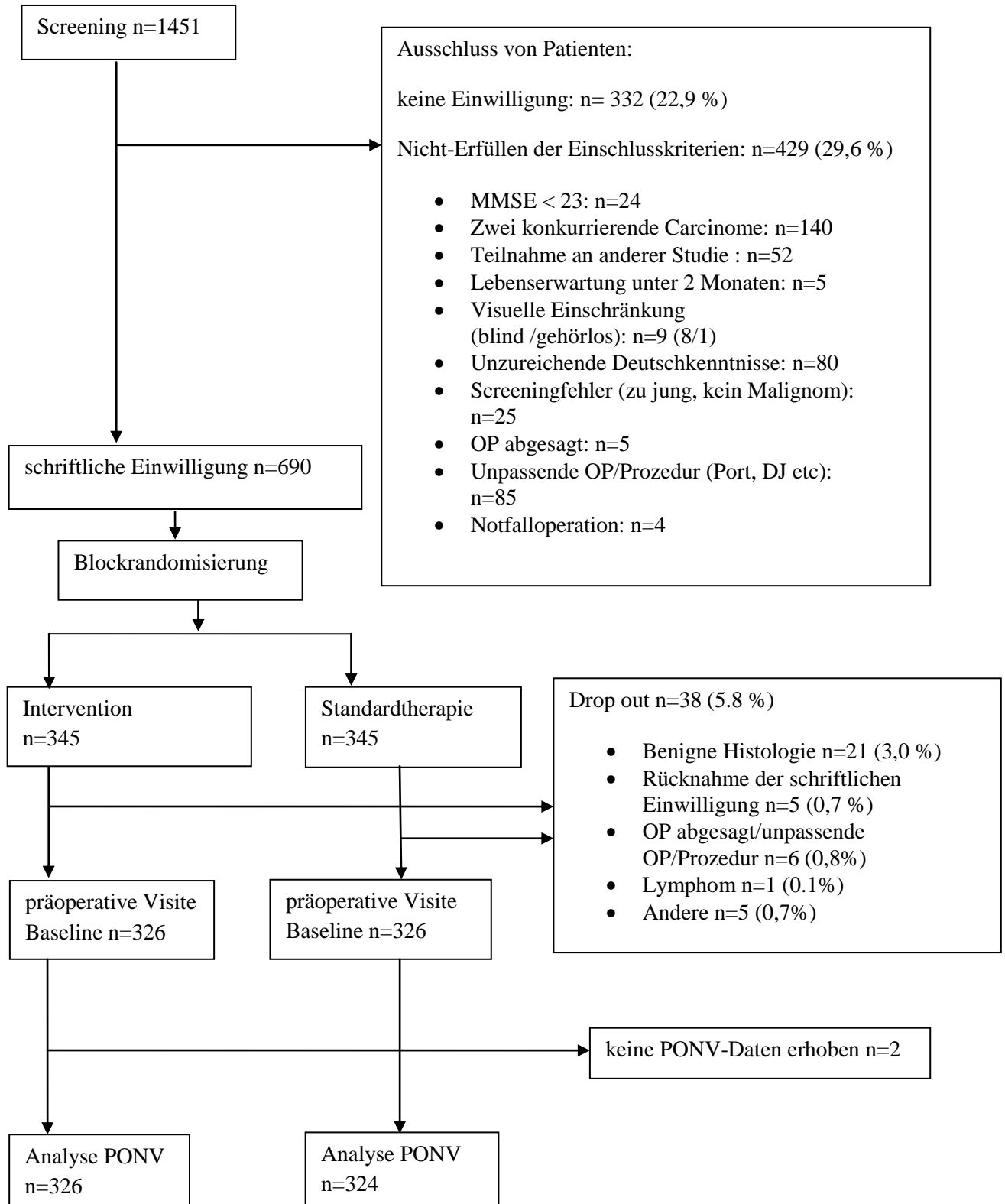
Die Variablen Geschlecht, Nichtraucherstatus, postoperative Opioidtherapie und Anamnese einer Reisekrankheit wurden zu einem Faktor "PONV-Score kontinuierlich" zusammengefasst in die multivariate Regression inkludiert. Der Einfluss der Parameter auf die postoperative Übelkeit wurde als Odds Ratio (OR) mit einem 95%- Konfidenzintervall und dem entsprechenden p-Wert dargestellt.

Ergebnisse wurden als statistisch signifikant ab $p < 0,05$ betrachtet. Wegen des explorativen Charakters dieser Untersuchung erfolgte keine Adjustierung für multiples Testen. Alle Berechnungen wurden mithilfe der Software IBM SPSS Statistics 21; SPSS, Inc., Chicago, IL, USA durchgeführt. Balkendiagramme wurden mithilfe von Microsoft Excel 2007 erstellt.

5. Ergebnisse

5.1. Patienteneinschluss

Abbildung 2: CONSORT-Diagramm des Patienteneinschlusses, modifiziert nach [1]



Der Einschluss des Patientenkollektivs ist in Abbildung 2 dargestellt. Insgesamt konnten die Daten von 650 der 652 in die Studie eingeschlossenen Patienten in Bezug auf PONV analysiert werden. Bei zwei Patienten wurden keine Daten erhoben. Von den Patienten waren 324 in der Interventionsgruppe und 326 Patienten in der Standardtherapiegruppe.

5.2. Basisdaten des Patientenkollektivs

Tabelle 1: Präoperative soziodemographische und klinische Parameter, sowie postoperative Outcome-Parameter

	Intervention n=324	Keine Intervention n=326	p
Alter, Median (25., 75. Perzentile)	71 (68; 74)	71 (68; 75)	0,432 ¹
Weibliches Geschlecht	110 (34,0%)	95 (29,1%)	0,206 ²
BMI, Median (25., 75. Perzentile)	26 (23; 28)	26 (24; 28)	0,538 ¹
Tumorlokalisation			0,612 ²
urogenital	226 (69,8%)	221 (67,8%)	
abdominothorakal	98 (30,2%)	105 (32,2%)	
OP-Schwere nach POSSUM			0,873 ²
Moderate / major	191 (59,0%)	195 (59,8%)	
Major plus	133 (41,0%)	131 (40,2%)	
Präoperative Chemotherapie	40 (12,3%)	34 (10,4%)	0,461 ²
Präoperative Radiotherapie	11 (3,4%)	16 (4,9%)	0,432 ²
MMSE, Median (25.,75. Perzentile)	29 (28; 30)	29 (28; 30)	0,497 ¹
ASA I+II	219 (67,6%)	206 (63,2%)	0,249 ²
ASA III+IV	105 (32,4%)	120 (36,8%)	
Raucher	25 (7,7%)	25 (7,7%)	>0,999 ²
Raucher + Ex-Raucher	153 (47,7%)	176 (54,0%)	0,099 ²

PONV-Score dichotom			0,334 ²
<2	229 (70,7%)	242 (74,3%)	
>2	95 (29,3%)	84 (25,8%)	
MNA			> 0,99 ²
Normal	97 (68,8%)	99 (68,7%)	
Risiko für Mangelernährung/ Mangelernährung	214 (31,2%)	217 (31,3%)	
Komorbiditäten nach CCS, Median (25., 75. Perzentile)	2 (2; 4)	2 (2; 4)	0,385 ¹
PONV-Prophylaxe	122 (37,8%)	95 (29,1%)	0,020 ²
Korrekte PONV-Prophylaxe	146 (45,1%)	123 (37,7%)	0,141 ³
Nicht ausreichende Prophylaxe	147 (45,4%)	172 (52,8%)	
Übertherapie	31 (9,6%)	31 (9,5%)	
Anästhesiedauer in Minuten, Median (25., 75. Perzentile)	215 (140; 330)	220 (150; 326)	0,557 ¹
TIVA	79 (24,4%)	89 (27,3%)	0,421 ²
Xenon-Narkose	10 (3,1%)	11 (3,4%)	> 0,999 ²
Schmerzen am 1. postoperativen Tag, NRS >5	108 (35,1%)	125 (39,8%)	0,246 ²
Postoperative Opioidtherapie	285 (88,0%)	290 (89,0%)	0,714 ²
Frühmobilisation	219 (69,3%)	224 (70,4%)	0,795 ²
Re-OP-Rate	36 (11,1%)	39 (12,0%)	0,806 ²
Intensivstationsaufenthalt > 1 Tag	93 (29,3%)	89 (27,8%)	0,726 ²
Komplikationsrate, Claviengrad 3-5	82 (25,3%)	74 (22,7%)	0,463 ²

Postoperativer Aufenthalt in Tagen, Median (25., 75. Perzentile)	9,5 (7; 14)	9 (6; 15)	0,884 ¹
30-Tage-Mortalität	3 (0,9%)	3 (0,9%)	> 0,999 ²

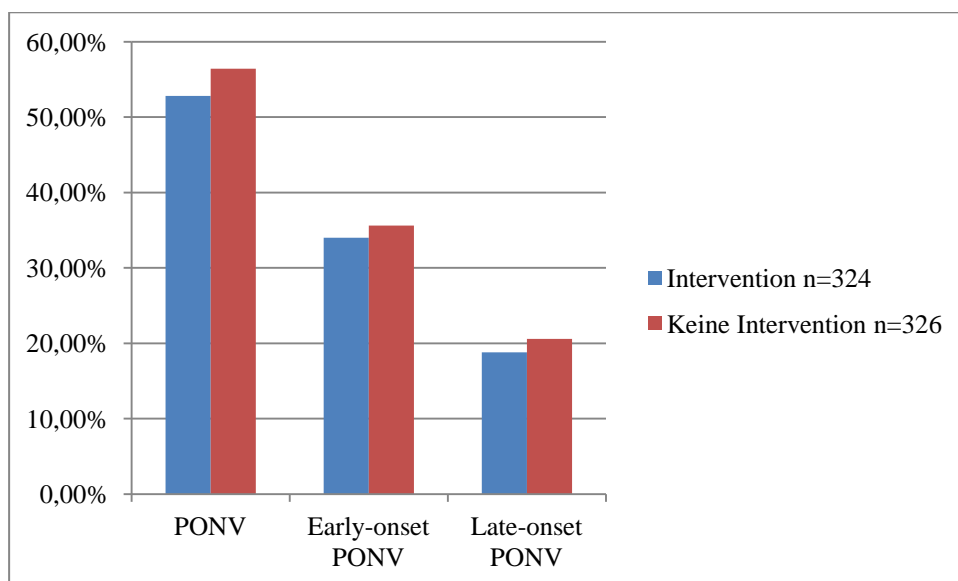
BMI= body mass index, MMSE = Mini Mental State Estate, ASA = American Society of Anesthesiologists, POSSUM: Physiological and Operative Severity Score for Enumeration of Mortality and Morbidity, CCS= Charlson Comorbidity Score, PONV = postoperative nausea and vomiting, MNA = mini nutritional assessment, TIVA = Total intravenöse Anästhesie, NRS = Numeric Rating Scale, ¹: Mann Whitney U-Test, ²: exakter Test nach Fisher, ³: exakter Chi-Quadrat-Test

Tabelle 1 verdeutlicht, dass sich die beiden Vergleichsgruppen weder in soziodemographischen Daten wie Alter, BMI oder Geschlecht noch in klinischen Daten wie Tumorlokalisation, OP-Schwere, präoperativer Chemo- oder Radiotherapie, Komorbiditäten, MMSE-, MNA oder ASA-Status statistisch signifikant unterscheiden. In der Interventionsgruppe wurde jedoch signifikant häufiger eine PONV-Prophylaxe durchgeführt ($p=0,02$). Die Häufigkeit der korrekten bzw. unzureichenden Durchführung der PONV-Prophylaxe war jedoch nicht signifikant unterschiedlich. ($p=0,14$). Die Patienten waren im Median 71 Jahre (25.,75. Perzentile: 68, 74) alt, wobei die größte Altersgruppe die 70-79-Jährigen stellten. 31,5% der eingeschlossenen Patienten waren Frauen. Im Median lag der ASA-Score bei 2 (25.;75. Perzentile: 2; 3), der CCS bei 2 (25.;75. Perzentile: 2; 4) und die Mehrheit der Patienten (56,8%) unterzog sich einer Operation mit einer OP-Schwere "major" nach dem POSSUM-Score. Ebenso wenig lassen sich signifikante Unterschiede zwischen der Interventionsgruppe und der Standardtherapiegruppe hinsichtlich der postoperativen Outcome-Parameter feststellen (siehe Tabelle 1). In beiden Gruppen sind innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage drei Patienten verstorben ($p>0,99$). Die postoperative Krankenhausverweildauer lag im Median bei 9,5 (25.;75. Perzentile: 7; 14) in der Interventionsgruppe und bei 9 (25.;75. Perzentile: 6; 15) in der Standardtherapiegruppe ($p=0,88$).

5.3. Primäres Endziel: Einfluss der Intervention auf PONV

PONV trat in der Interventionsgruppe bei 52,8% der Patienten und in der Kontrollgruppe bei 56,4% der Patienten auf (siehe Abbildung 3). Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant ($p=0,39$); PONV tritt in der Interventionsgruppe in den ersten 24 Stunden nach der Operation (early-onset) nicht signifikant weniger auf als in der Nicht-Interventionsgruppe ($p = 0,68$).

Abbildung 2: Relative Häufigkeit von PONV in der Interventions- sowie in der Standardtherapiegruppe



Bei 52,8% der Patienten in der Interventionsgruppe und bei 56,4% der Patienten in der Standardtherapiegruppe trat am OP-Tag und in den ersten fünf postoperativen Tagen PONV auf, die Häufigkeit des Auftretens war in beiden Gruppen vergleichbar ($p=0,39$). Dies wurde mithilfe des exakten Tests nach Fisher berechnet. Über PONV am OP – und am ersten postoperativen Tag (= Early onset PONV) klagten in der Interventionsgruppe 34,0% und in der Standardtherapiegruppe 35,6 %. Unter Late-Onset-PONV (PONV nur an den postoperativen Tagen 2-5) litten 18,8% der Patienten in der Interventions- und 20,6% der Patienten in der Vergleichsgruppe. Der Unterschied zwischen den Gruppen war nicht signifikant ($p= 0,68$, exakter Chi-Quadrat-Test)

5.4. Häufigkeit von PONV

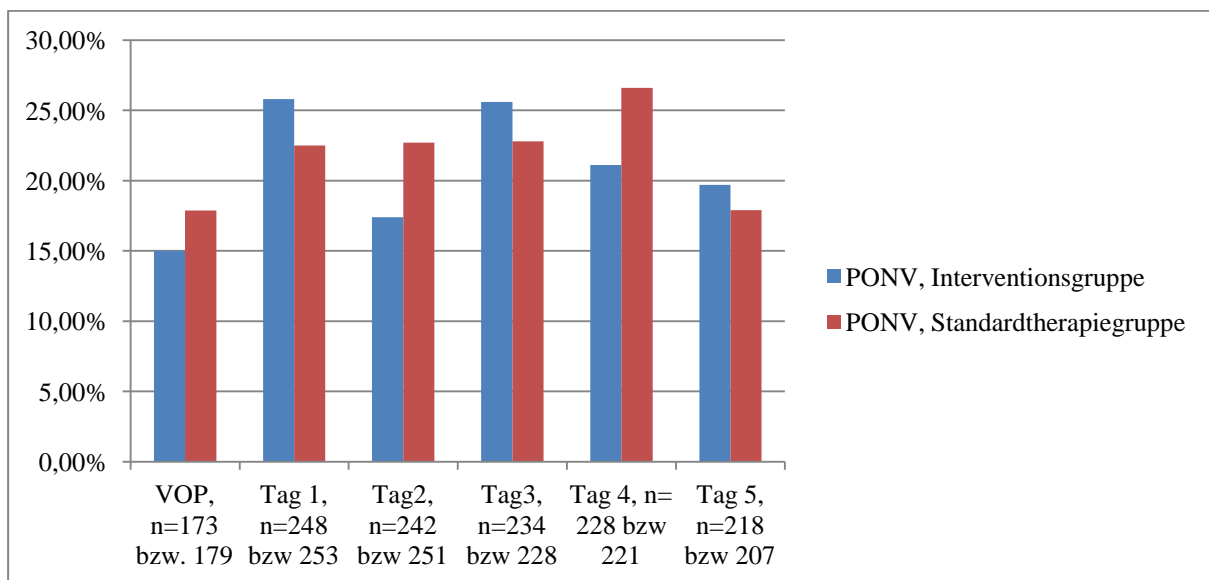
Insgesamt litten 355 (54,6%) der Patienten an Übelkeit und/oder Erbrechen innerhalb der ersten fünf postoperativen Tage, von denen 226 (34,8%) am OP-Tag selbst und/oder am ersten postoperativen Tag Übelkeit angaben und 128 (19,7%) unter postoperativer Übelkeit und Erbrechen an den postoperativen Tagen 2-5 litten.

5.4.1. Häufigkeit von PONV auf der Normalstation

In der Interventionsgruppe lag das Maximum des Auftretens von PONV an Tag 1 (25,4%) und Tag 3 (25,6%) und fiel an Tag 4 und 5 dann kontinuierlich ab. Am OP-Tag und an Tag 2 litten 15,0% bzw. 17,8% der Patienten unter PONV. Im Gegensatz dazu blieb die Häufigkeit von PONV in der Standardtherapiegruppe an den Tagen 1-3 in etwa bei 22,5% und stieg dann an Tag 4 auf 26,2% an. Am OP-Tag und an Tag 5 berichteten nur 17,8% bzw. 18,0% der Patienten in der Standardtherapiegruppe über postoperative Übelkeit oder Erbrechen (siehe Abbildung 4).

Diese Unterschiede zeigen jedoch an keinem Tag eine statistische Signifikanz zwischen den Vergleichsgruppen (Abbildung 4).

Abbildung 3: Relative Häufigkeit von PONV auf der Normalstation

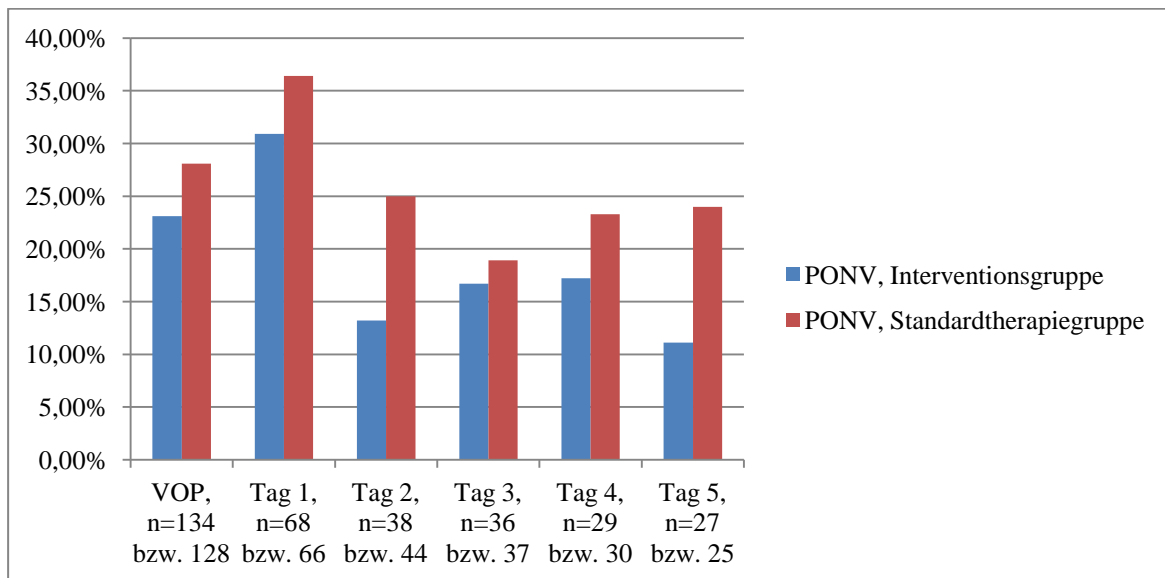


Am OP-Tag litten in der Interventionsgruppe 15,0% gegenüber 17,87% der Patienten in der Standardtherapiegruppe unter postoperativer Übelkeit und Erbrechen. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p = 0,75$). Am ersten postoperativen Tag trat bei 25,8% der Patienten in der Interventionsgruppe sowie bei 22,5% der Patienten in der Vergleichsgruppe PONV auf. Die Häufigkeit des Auftretens war in beiden Gruppen vergleichbar ($p=0,41$). In der Interventionsgruppe trat bei 17,4% der Patienten am zweiten postoperativen Tag PONV auf, in der Standardtherapiegruppe hingegen bei 22,7%, es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens ($p=0,15$). Am dritten postoperativen Tag litten 25,6% der Patienten in der Interventions- und 22,8% der Patienten in der Vergleichsgruppe unter postoperativer Übelkeit und Erbrechen, die Häufigkeit des Auftretens war in den Gruppen vergleichbar ($p=0,52$). Am vierten postoperativen Tag trat bei 21,1% der Patienten in der Interventionsgruppe sowie bei 26,6% der Patienten in der Vergleichsgruppe PONV auf. Dieser Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens war statistisch nicht signifikant ($p=0,19$). In der Interventionsgruppe trat bei 19,7% der Patienten am fünften postoperativen Tag PONV auf, in der Standardtherapiegruppe hingegen bei 17,9%, es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens ($p=0,71$). Die Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens von PONV wurden mithilfe des exakten Tests nach Fisher (ohne Adjustierung für multiples Testen) bestimmt.

5.4.2. Häufigkeit von PONV auf der Intensivstation

Die relative Häufigkeit von PONV auf der Intensivstation war erwartungsgemäß am OP-Tag und ersten postoperativen Tag am höchsten, fiel danach ab und stieg in der Interventionsgruppe am dritten und in der Vergleichsgruppe am vierten postoperativen Tag wieder an. An allen Tagen tritt in der Interventionsgruppe stets weniger postoperative Übelkeit und Erbrechen auf als in der Standardtherapiegruppe (siehe Abbildung 5). Dieser Unterschied war jedoch an keinem Tag statistisch signifikant.

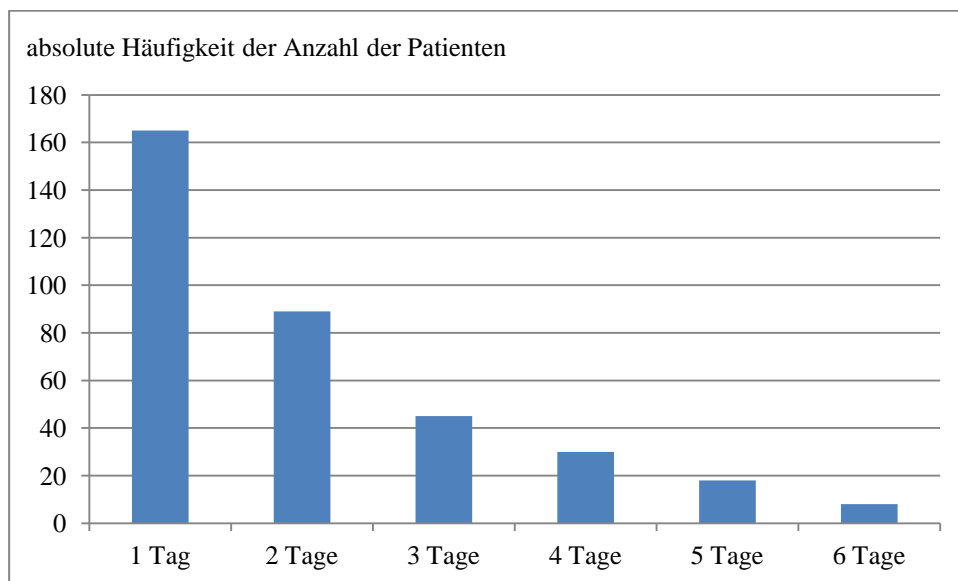
Abbildung 4: Relative Häufigkeit von PONV auf der Intensivstation



Am OP-Tag litten in der Interventionsgruppe 23,1% gegenüber 28,1% der Patienten in der Standardtherapiegruppe unter postoperativer Übelkeit und Erbrechen. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p=0,40$). Am ersten postoperativen Tag trat bei 30,9% der Patienten in der Interventionsgruppe sowie bei 36,4% der Patienten in der Vergleichsgruppe PONV auf. Die Häufigkeit des Auftretens war in beiden Gruppen vergleichbar ($p=0,58$). In der Interventionsgruppe trat bei 13,2% der Patienten am zweiten postoperativen Tag PONV auf, in der Standardtherapiegruppe hingegen bei 25,0%, es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens ($p=0,26$). Am dritten postoperativen Tag litten 16,7% der Patienten in der Interventions- und 18,9% der Patienten in der Vergleichsgruppe unter postoperativer Übelkeit und Erbrechen, die Häufigkeit des Auftretens war in den Gruppen vergleichbar ($p>0,99$). Am vierten postoperativen Tag trat bei 17,2% der Patienten in der Interventionsgruppe sowie bei 23,3% der Patienten in der Vergleichsgruppe PONV auf. Dieser Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens war statistisch nicht signifikant ($p=0,75$). In der Interventionsgruppe trat bei 11,1% der Patienten am fünften postoperativen Tag PONV auf, in der Standardtherapiegruppe hingegen bei 24,0%, es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens ($p=0,28$). Die Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens von PONV wurden mithilfe des exakten Tests nach Fisher (ohne Adjustierung für multiples Testen) bestimmt.

5.5. Dauer von PONV

Abbildung 5: Dauer von PONV



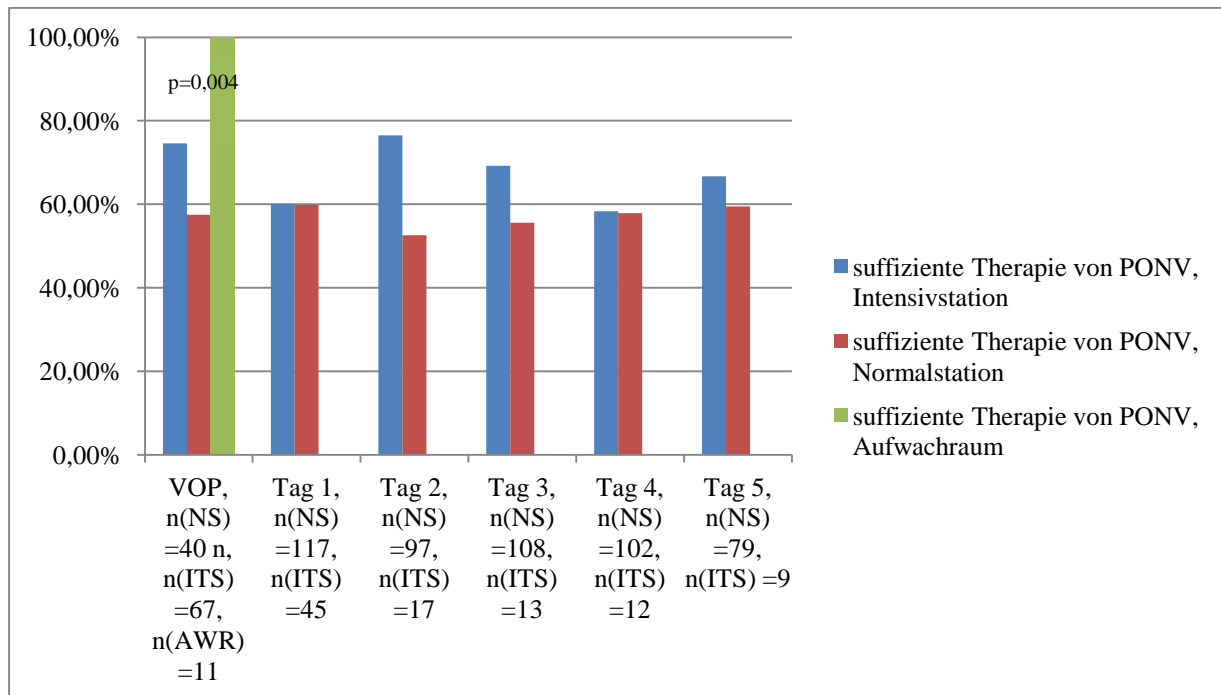
Anzahl der Patienten, die am OP-Tag und innerhalb der ersten fünf postoperativen Tage über 1-6 Tage unter PONV gelitten haben in absoluten Zahlen

Der Großteil (46,5%) der Patienten litt an nur einem der erfassten Tage unter PONV (siehe Abbildung 6). Die Zahl der Patienten, die unter PONV litten, nahm mit zunehmender Dauer kontinuierlich ab, sodass nur 2,3% der Patienten über alle sechs Tage unter postoperativer Übelkeit und Erbrechen litten. Der Median der Dauer von PONV lag bei zwei Tagen (25.; 75. Perzentile: 1;3).

5.6. Suffiziente Therapie von PONV

In Abbildung 7 wird deutlich, dass die Therapie von Übelkeit und Erbrechens am OP-Tag im Aufwachraum (100%) signifikant effektiver war, als auf der Intensiv (74,6%) - oder Normalstation (57,5%) ($p=0,004$). Auf der Normalstation waren die Patienten an den fünf folgenden Tagen zu 52,6% (Tag 1) bis 59,8% (Tag 2) suffizient therapiert. Auf der Intensivstation hingegen waren prozentual mehr Patienten suffizient therapiert, als auf der Normalstation. Hier variierte der Anteil der ausreichenden PONV-Therapie zwischen minimal 58,3% am vierten postoperativen Tag und maximal 76,5% am ersten postoperativen Tag. Dieser Unterschied war jedoch an keinem Tag signifikant, trotz einer Tendenz am zweiten postoperativen Tag ($p < 0,1$).

Abbildung 6: Vergleich der suffizienten Therapie von PONV im Aufwachraum, auf der Intensiv- und Normalstation



Am OP-Tag erhielten 74,62% der Patienten auf der Intensivstation, 57,5% der Patienten auf der Normalstation und 100% der Patienten im Aufwachraum, die unter postoperativer Übelkeit und Erbrechen litten, eine suffiziente Therapie. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p=0,004$). Dieser Unterschied wurde mithilfe des exakten Chi-Quadrat-Tests berechnet. Am ersten postoperativen Tag wurden auf der Intensivstation 60,0% der PONV-Patienten suffizient therapiert und 59,83% der Patienten auf der Normalstation. Die Häufigkeit des Auftretens ist in beiden Gruppen vergleichbar ($p>0,99$). Auf der Intensivstation erfolgte bei 76,47% der Patienten, die unter PONV am zweiten postoperativen Tag litten, eine suffiziente Therapie und bei 52,58% der Patienten auf der Normalstation, es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied in der Häufigkeit der suffizienten Therapie zwischen den Gruppen, jedoch eine statistische Tendenz ($p=0,06$). Am dritten postoperativen Tag erhielten 69,2% der Patienten auf der Intensiv- und 55,56% der Patienten auf der Normalstation, die unter postoperativer Übelkeit und Erbrechen litten, eine suffiziente Therapie. Dieser Unterschied in der Häufigkeit der suffizient durchgeführten Therapie war statistisch nicht signifikant ($p=0,39$). Am vierten postoperativen Tag wurden 58,33% der PONV-Patienten auf der Intensivstation und 57,82% der Patienten auf der Normalstation suffizient therapiert. Die Häufigkeit der suffizient durchgeführten Therapie war in den Gruppen vergleichbar ($p>0,99$). Auf der Intensivstation erhielten 66,66% der PONV-Patienten und auf der Normalstation 59,5% der Patienten eine suffiziente Therapie, es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied in der Häufigkeit der suffizient durchgeführten PONV-Therapie ($p>0,99$). Die Unterschiede in der Häufigkeit der suffizient durchgeführten PONV-Therapie wurden an den fünf postoperativen Tagen mithilfe des exakten Tests nach Fisher bestimmt. Fehlende Angaben: VOP: $n=7$, Tag 1: $n=4$, Tag 2: $n=4$, Tag 3: $n=4$, Tag 4: $n=5$, Tag 5: $n=2$

5.7. Einflussfaktoren von PONV

Vergleicht man die Patientengruppe, in der PONV aufgetreten ist, mit den Patienten, die nicht unter postoperativer Übelkeit und Erbrechen gelitten haben, unabhängig ob sie in der Interventionsgruppe waren oder in der Standardtherapiegruppe, traten einige signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen auf (siehe Tabelle 5). In der PONV-Gruppe befanden sich mehr Frauen ($p < 0,001$), es lag häufiger der ASA-Status III und IV vor ($p = 0,013$), die Tumorklassifikation lag häufiger im thorakoabdominellen Bereich ($p = 0,027$) und es wurde häufiger eine Operation mit einer OP-Schwere Major plus durchgeführt ($p < 0,001$). Der Median des Alters lag in der PONV-Gruppe bei 71 (25%; 75% Perzentile: 68; 75) und in der kein-PONV-Gruppe bei 71 (25%; 75% Perzentile: 68; 74) ($p = 0,027$). In der PONV-Gruppe wurde präoperativ signifikant häufiger eine Chemotherapie durchgeführt ($p = 0,002$) und der PONV-Score lag häufiger bei > 2 ($p < 0,001$), sodass häufiger eine PONV-Prophylaxe gegeben worden ist ($p < 0,001$). Weiterhin gab es in der kein-PONV-Gruppe mehr Raucher und Ex-Raucher ($p = 0,004$) und es wurde seltener eine Xenonnarkose durchgeführt ($p = 0,047$). Im Median dauerte die Narkose in der PONV-Gruppe mit 255 Minuten (25%; 75% Perzentile: 175; 360) wesentlich länger gegenüber 180 Minuten (25%; 75% Perzentile: 130; 275) in der Gruppe ohne PONV ($p < 0,001$). Außerdem wurden in der PONV-Gruppe häufiger postoperativ Opioide verabreicht ($p < 0,001$) und eine Frühmobilisation konnte seltener erfolgen ($p = 0,005$). Die postoperativen Outcome-Parameter Intensivstationsaufenthalt > 1 Tag ($p < 0,001$), Komplikationen Clavien 3-5 ($p < 0,001$) und eine Re-OP ($p = 0,007$) traten signifikant häufiger in der PONV-Gruppe auf. Die postoperative Krankenhausverweildauer von Patienten, die unter PONV gelitten haben, war signifikant höher ($p < 0,001$).

Tabelle 2: Vergleich PONV versus kein PONV hinsichtlich soziodemographischer und klinischer Parameter

	PONV n= 355	Kein PONV n=295	p
Intervention	171 (48,2%)	153 (51,9%)	0,386 ²
Weibliches Geschlecht	157 (44,2%)	48 (16,3%)	<0,001 ²
Alter, Median (25.; 75. Perzentile)	71 (68; 75)	71 (68; 74)	0,027 ¹
BMI, Median (25.; 75. Perzentile)	26 (23; 28)	26 (24; 28)	0,171 ¹
ASA-Status binär			0,013 ²

I und II	217 (61,1%)	208 (70,5%)	
III und IV	138 (38,9%)	87 (29,5%)	
OP-Schwere nach POSSUM dichotomisiert			<0,001 ²
Moderat/major	173 (48,7%)	213 (72,2%)	
Major plus	182 (51,3%)	82 (27,8%)	
Tumorlokalisation			0,027 ²
abdominothorakal	124 (34,9%)	79 (26,8%)	
urogenital	231 (65,1%)	216 (73,2%)	
Präoperative Chemotherapie	53 (14,9%)	21 (7,1%)	0,002 ²
Präoperative Radiotherapie	18 (5,1%)	9 (3,1%)	0,238 ²
Raucher	24 (6,8%)	26 (8,8%)	0,376 ²
Raucher + Ex-Raucher	161 (45,4%)	168 (56,9%)	0,004 ²
PONV-Score dichotom			<0,001 ²
≤2	214 (60,3%)	257 (87,1%)	
>2	141 (39,7%)	38 (12,9%)	
PONV-Prophylaxe	147 (41,4%)	70 (23,8%)	<0,001 ²
Korrekte PONV-Prophylaxe	143 (40,3%)	126 (42,7%)	0,511 ³
Unzureichende PONV-Prophylaxe	181 (51,0%)	138 (46,8%)	
Übertherapie	31 (8,7%)	31 (10,5%)	
Anästhesiedauer in Minuten, Median (25.; 75. Perzentile)	255 (175; 360)	180 (130; 275)	<0,001 ¹
TIVA	90 (25,4%)	78 (26,4%)	0,787 ²
Xenon-Narkose	16 (4,5%)	5 (1,7%)	0,047 ²

Schmerzen am 1. postoperativen Tag, NRS >5	138 (40,4%)	95 (33,9%)	0,114 ²
Postoperative Opioidtherapie	329 (92,7%)	246 (83,4%)	<0,001 ²
Frühmobilisation	226 (65,1%)	217 (75,6%)	0,005 ²
Intensivstationsaufenthalt > 1 Tag	123 (35,3%)	59 (20,4%)	<0,001 ²
Komplikationen, Claviengrad 3-5	108 (30,4%)	48 (16,3%)	<0,001 ²
Re-OP-Rate	52 (14,6%)	23 (7,8%)	0,007 ²
Postoperative Krankenhausverweildauer in Tagen, Median (25.; 75. Perzentile)	12 (8; 18)	8 (4; 12)	0,000 ¹

BMI: Body Mass Index, NRS: Numeric Rating Scale, PONV: postoperative Nausea and Vomiting, ASA = American Society of Anesthesiologists, POSSUM: Physiological and Operative Severity Score for Enumeration of Mortality and Morbidity, TIVA = total intravenöse Anästhesie, ¹: Mann Whitney U-Test, ²: exakter Test nach Fisher, ³: exakter Chi-Quadrat-Test

5.7.1. Univariate Regression

Mittels univariater Regressionsanalyse (siehe Tabelle 6) konnte nachgewiesen werden, dass eine signifikante Abhängigkeit von PONV von folgenden Faktoren besteht: Alter, Geschlecht, präoperativer Chemotherapie, ASA dichotom, Tumorlokalisierung, PONV-Score dichotom, PONV-Prophylaxe, Raucher+Ex-Raucher, Anästhesiedauer, Frühmobilisation, Re-OP-Rate, OP-Schwere dichotom, Intensivstationsaufenthalt > 1 Tag, postoperativer Opioidtherapie und der Komplikationsrate (jeweils $p < 0,05$). Dabei erhöhen das Geschlecht, die präoperative Chemotherapie, die PONV-Prophylaxe, der Intensivstationsaufenthalt > 1 Tag, eine Re-OP, Komplikationen Claviengrad 3-5 und die postoperative Opioidtherapie in dieser Analyse das Risiko für PONV am meisten ($OR > 2$), wohingegen eine niedrige OP-Schwere das Risiko am stärksten senkt ($OR < 0,5$).

Tabelle 3: Univariate logistische Regression mit PONV versus kein PONV als abhängiger Variablen

	p-Wert	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall
Alter pro Jahr	0,011	1,043	1,010-1,078
Weibliches gegen männliches Geschlecht	<0,001	4,080	2,809-5,927
Intervention ja gegen nein	0,348	0,863	0,633-1,175
Tumorlokalisierung urogenital gegen thorakoabdominal	0,026	0,681	0,486-0,955
Raucher+Ex-Raucher gegen Nichtraucher	0,003	0,627	0,460-0,856
Präoperative Chemotherapie ja gegen nein	0,002	2,290	1,346-3,895
ASA I+II gegen III+IV	0,013	0,658	0,473-0,914

PONV-Prophylaxe ja gegen nein	<0,001	2,262	1,607-3,182
Xenonnarkose ja gegen nein	0,052	2,737	0,991-7,564
Anästhesiedauer pro Minute	<0,001	1,004	1,003-1,006
Frühmobilisation ja gegen nein	0,004	0,603	0,425-0,854
Re-OP ja gegen nein	0,007	2,030	1,210-3,405
Operationsschwere nach POSSUM moderat/major gegen major plus	<0,001	0,366	0,263-0,508
Postoperative Opioidtherapie ja gegen nein	< 0,001	2,520	1,524-4,170
Komplikationen, Claviengrad 3-5 gegen 1-2	<0,001	2,250	1,534-3,300
Intensivstationsaufenthalt > 1 Tag gegen < 1Tag	<0,001	2,131	1,486-3,057

ASA = American Society of Anesthesiologists, POSSUM: Physiological and Operative Severity Score for Enumeration of Mortality and Morbidity

5.7.2. Multivariate Regression

In der multivariaten logistischen Regressionsanalyse mit den Kovariaten Alter, Intervention, Tumorlokalisation, OP-Schwere dichotom, PONV-Score dichotom, präoperative Chemotherapie, ASA binär, Re-OP-Rate, Anästhesiedauer, PONV-Prophylaxe, Frühmobilisation, Intensivstationsaufenthalt > 1 Tag und Komplikationsrate (siehe Tabelle 7) mit der Zielgröße PONV ja/nein als abhängiger Variable blieben bei einer Variablenselektion im Abbauverfahren im letzten Schritt noch die Variablen PONV-Score kontinuierlich, ASA binär und Anästhesiedauer übrig.

Tabelle 4: Erster Schritt der multivariaten logistischen Regressionsanalyse mit PONV versus kein PONV als abhängiger Variablen

	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Signifikanz	Odds Ratio	95% Konfidenzintervall für Odds Ratio	
					Unterer Wert	Oberer Wert
PONV-Score kontinuierlich	,848	,158	,000	2,334	1,713	3,181
Intervention nein gegen ja	,213	,174	,221	1,238	,879	1,742
Alter pro Jahr	,015	,019	,436	1,015	,978	1,053
Tumorlokalisation urogenital gegen thorakoabdominal	-,290	,236	,218	,748	,471	1,188
Präoperative Chemotherapie nein gegen ja	-,336	,312	,280	,714	,388	1,316
OP-Schwere ¹ major plus gegen moderat/major	,258	,260	,323	1,294	,777	2,155
ASA III+IV gegen I+II	,266	,196	,174	1,305	,889	1,914
Anästhesiedauer pro Minute	,003	,001	,011	1,003	1,001	1,005
ITS-Aufenthalt > 1 Tag gegen < 1Tag	,424	,280	,130	1,529	,883	2,647
Re-OP nein gegen ja	-,324	,332	,329	,723	,377	1,387
Frühmobilisation nein gegen ja	,087	,208	,675	1,091	,726	1,641
Komplikationen ² 1-2 gegen 3-5	-,383	,266	,150	,682	,405	1,149
Konstante	-2,960	1,758	,092	,052		

ASA = American Society of Anesthesiologists, ¹ POSSUM: Physiological and Operative Severity Score for Enumeration of Mortality and Morbidity, ² Major plus Komplikation nach Clavien Grad 3-5

Tabelle 5: Einflussfaktoren auf das Auftreten von PONV nach Variablenselektion

Letzter Schritt der multivariaten Regression mit PONV versus kein PONV als abhängiger Variablen

	Regressions koeffizientB	Standard fehler	Signifikanz	Odds Ratio	95% Konfidenzintervall für Odds Ratio	
					Unterer Wert	Oberer Wert
PONV-Score kontinuierlich	,910	,150	,000	2,484	1,850	3,335
ASA ¹ III+IV gegen I+II	,310	,185	,094	1,364	,948	1,961
Anästhesiedauer pro Minute	,003	,001	,000	1,003	1,001	1,005
Konstante	-2,924	,420	,000	,054		

¹ASA = American Society of Anesthesiologists

Tabelle 8 zeigt, dass die postoperative Übelkeit signifikant vom PONV-Score abhängig ist, welcher das weibliche Geschlecht, eine Raucheranamnese, die postoperative Opioidgabe sowie die Anamnese einer Reisekrankheit bzw. PONV bei vorherigen Operationen umfasst. Hierbei zeigt sich pro weiterem Punkt des PONV-Scores ein 2,48-fach höheres Risiko unter PONV zu leiden. Pro Anästhesieminute nimmt das Risiko für postoperative Übelkeit und Erbrechen um 0,3% zu (pro 30 Anästhesieminuten um 9%). Ein ASA-Status ≥ 3 verfehlte die statistische Signifikanz. Es zeigte sich jedoch eine statistische Tendenz ($p=0,094$), dass Patienten mit ASA-Status ≥ 3 häufiger unter PONV litten als Patienten mit einem ASA-Status ≤ 2 .

6. Diskussion

6.1. Hauptergebnis

Durch perioperatives Patienten-Empowerment in Form einer Informationsbroschüre und eines Patiententagebuchs konnte in unserer randomisierten Untersuchung an einer Population von Krebspatienten über 65 Jahren keine signifikante Reduktion von PONV gezeigt werden. Ronca et al. [60] untersuchten in einem systematischen Review 19 Studien zwischen 2004 und 2010 an insgesamt 3994 Patienten. Von den am häufigsten untersuchten Outcome-Parametern Schmerz, Angst, Wissenszuwachs und Krankenhausverweildauer konnte nur der Wissenszuwachs nach der Patientenschulung objektiviert werden und sie schlussfolgerten, dass eine möglichst frühe und wiederholte Patientenschulung von Vorteil sei. Shuldham [61] kritisiert, dass Studien, die zwischen 1950 und 1990 durchgeführt worden seien, nicht den heutigen Standards bezüglich Randomisierung, Homogenität der Gruppen und genügender Patientenzahlen entsprächen. In einer von ihr durchgeführten Studie an Patienten, die sich einer koronaren Bypass-Operation unterzogen, konnte sie zeigen, dass präoperative Patientenedukation keinen positiven Einfluss auf postoperative Outcome-Parameter hat und die Krankenhausverweildauer sogar verlängert [62]. In einer randomisierten, kontrollierten Studie konnten Ihedioha et al. [63] keine Verbesserung der postoperativen Outcome-Parameter Schmerz, Übelkeit und Krankenhausverweildauer durch ein Patientenvideo für Patienten, die sich einer kolorektalen Operation unterzogen, feststellen.

Diese Daten stehen im Einklang mit den Ergebnissen der PERATECS-Studie [1], in der ebenfalls kein signifikanter Unterschied in den zu vergleichenden Gruppen hinsichtlich postoperativer Krankenhausverweildauer, gesundheitsbezogener Lebensqualität und 30-Tagesmortalität auftraten. Lediglich Schmerzen am ersten postoperativen Tag traten in der Interventionsgruppe signifikant weniger auf [1].

Der Aufbau der PERATECS Studie ist mit dem Design der Studie von Ihedioha et al. [63] vergleichbar. In der letztgenannten Studie erhielten die Patienten in der Interventionsgruppe eine Psychoedukation mit einem Patientenvideo und einer Informationsbroschüre, während die Vergleichsgruppe nur eine Informationsbroschüre bekam. Wesentliche Unterschiede lagen in der deutlich niedrigeren Patientenzahl, einem jüngeren Patientenkollektiv (Median des Alters 65), einer Beobachtungsdauer von nur drei Tagen postoperativ bezüglich des Auftretens von PONV und dem Einschluss von Tumoren mit maligner und benigner Histologie bei Ihedioha et al. [63]. Genauere Daten zur Anästhesie wie Dauer und Art der Anästhesie, PONV-Prophylaxe, PONV-

Score wurden von Ihedioha et al. [63] nicht veröffentlicht, was Yang et al. [64] unter anderem an dieser Studie kritisieren.

Die Ursachen dafür, dass in unserer Analyse die Intervention keinen Einfluss auf die Häufigkeit des Auftretens von postoperativer Übelkeit und Erbrechen gehabt hat, können vielfältig sein. In der Metaanalyse von Devine et. al. [46] wurden viele Studien eingeschlossen, bei denen behaviorale oder nicht-behaviorale Psychotherapie, progressive Muskelrelaxation, Hypnose oder andere Entspannungstechniken zur Reduktion von Chemotherapie-induzierter Übelkeit angewendet worden sind. Eventuell haben diese auch einen stärkeren Einfluss auf postoperative Übelkeit und Erbrechen als eine Informationsbroschüre und ein Tagebuch. Wurde eine alleinige Intervention als Patientenedukation durchgeführt, war eine schriftliche Form, wie sie auch in der PERATEC Studie durchgeführt wurde, deutlich effektiver als eine ausschließlich mündliche [46]. Ein weiterer Grund für die fehlende Effektivität des Patienten-Empowerment könnte gleichzeitig in der in beiden Gruppen eingesetzten PONV-Prophylaxe und PONV-Therapie liegen, welche bekanntermaßen bereits stark antiemetogen wirken. Somit könnte der geringere Effekt des Patienten-Empowerments in dieser Studienkonstellation nicht zum Tragen gekommen sein. Da auf die etablierte PONV-Therapie jedoch auch in Zukunft nicht verzichtet werden kann, wird es schwerfallen den vollen Effekt von Patienten-Empowerment alleine zu untersuchen. Weiterhin konstatierten Devine et al. [46], dass eine besonders starke Reduktion von Chemotherapie-induzierter Übelkeit durch Psychoedukation zu verzeichnen war am Ende von mehreren Chemotherapiezyklen. Möglicherweise hat Psychoedukation auf Übelkeit eher einen langsam wirkenden Effekt und ist somit in Bereichen, bei denen eine kurzfristige, schnell wirkende Therapie von Nöten ist, nicht sinnvoll einsetzbar.

Weitere Studien sind notwendig um herauszufinden, ob beispielsweise Verhaltenstherapie, Hypnotherapie oder progressive Muskelrelaxation einen Einfluss auf postoperative Übelkeit und Erbrechen haben können und in welchem zeitlichem Abstand diese zur Operation durchgeführt werden sollten.

6.2. Auftreten von PONV

Durch diese Studie konnte erstmals die Häufigkeit von postoperativer Übelkeit und Erbrechen bei Patienten, die mindestens 65 Jahre alt waren und sich einer großen Tumoroperation unterzogen, über einen Zeitraum, der länger als 72 Stunden betrug, verfolgt werden. Bisher ist noch keine Studie zu postoperativer Übelkeit und Erbrechen durchgeführt worden, deren

Patientenkollektiv hinsichtlich soziodemographischen und klinischen Daten mit unserem vergleichbar war.

Die Häufigkeit von PONV innerhalb der ersten 24 Stunden postoperativ ist jedoch in etwa vergleichbar mit den Daten von Morino et al. [24], die die Häufigkeit von PONV bei Krebspatienten in Japan untersuchten. Die Inzidenz von postoperativer Übelkeit bei Morino et al. lag ohne PONV-Prophylaxe bei 40% und für postoperatives Erbrechen bei 22%. Wir konnten hingegen ein Auftreten von PONV trotz Prophylaxe von 34,8% innerhalb der ersten 24 Stunden und 54,6% innerhalb der ersten 200 Stunden verzeichnen. Erstaunlich ist somit, dass wir durch die Durchführung einer Prophylaxe lediglich eine absolute Risikoreduktion von 5,2% erreichen konnten. Dies ist am ehesten durch eine etwas längere Anästhesiedauer (Median der Anästhesiedauer 220 Minuten, 25.; 75. Perzentile 145; 330) bei unseren Patienten als bei Morino et al. [24] (Anästhesiedauer 204 Minuten) zu erklären. Weiterhin wurden bei Morino et al. [24] alle Patienten ausgeschlossen, die postoperativ auf einer Intensivstation behandelt werden mussten und somit vermutlich auch diejenigen Patienten, die sich einer besonders schweren Operation mit anschließend notwendiger intensivmedizinischer Überwachung unterzogen haben. Der Altersmedian lag mit lediglich 59 Jahren mehr als zehn Jahre unter dem Altersmedian bei unseren Patienten (71, 25; 75. Perzentile: 68; 74). Die beiden zuletzt genannten Faktoren lassen annehmen, dass bei Morino et al. ein Patientenkollektiv untersucht worden ist, welches ein geringeres Risiko für das Auftreten von postoperativer Übelkeit und Erbrechen als das unsrige gehabt hat.

Die größte randomisierte, kontrollierte Untersuchung, die sich bisher mit dem Auftreten von postoperativer Übelkeit und Erbrechen beschäftigt hat, stammt von Apfel et al. [20]. Hier konnte an 5161 Patienten, von denen 81,5% Frauen waren, gezeigt werden, dass ohne Prophylaxe 52% der Patienten und nur 37%, 28% und 22% der Patienten bei einem, zwei oder drei intraoperativen Antiemetika unter PONV litten. In der Studienpopulation von Apfel et al. [20] lag der Nichtraucheranteil bei 81,2%, 78,1% der Patienten erhielten postoperativ Opioide und 54,5% hatten eine PONV-Anamnese oder Reisekrankheit. In der PERATECS-Studie lag der Frauenanteil lediglich bei 31,5%, der Nichtraucheranteil hingegen bei 92,3% und 88,5% der Patienten wurden postoperativ mit Opioiden therapiert. Die deutlich längere Anästhesiedauer in unserer Studienpopulation (Median der Anästhesiedauer 220 Minuten, 25.; 75. Perzentile 145; 330) im Vergleich zu Apfel et al. mit etwa 109 Minuten könnte erklären, wieso die Rate an postoperativer Übelkeit und Erbrechen nach 24 Stunden nicht niedriger liegt als 34,8%, denn der

niedrigere Frauenanteil und die PONV-Prophylaxe in unserer Studie würden eine Verringerung des Risikos erwarten lassen.

Demnach ist es verwunderlich, dass in unserer Studie trotz Durchführung einer PONV-Prophylaxe der Anteil an postoperativer Übelkeit und Erbrechen bei Patienten über 65 Jahren, wobei sich ein hohes Alter in mehreren Studien als protektiv erwiesen hat [7], nicht niedriger liegt. Wir sollten uns fragen, ob dies an einer unzureichenden Wirkung der Prophylaxe, an einer unzureichend durchgeführten Prophylaxe oder an dem mangelnden Erkennen von PONV mit dementsprechend fehlender Therapie liegt.

6.3. Risikofaktoren von PONV

Durch diese Studie konnten wir zeigen, dass in unserer Studienpopulation der PONV-Score nach Apfel [5] mit den Einzelfaktoren weibliches Geschlecht, Nichtraucherstatus, postoperative Opioidtherapie und Anamnese von PONV bei einer vorherigen Operation oder einer Reisekrankheit der größte Risikofaktor für das Auftreten von postoperativer Übelkeit und Erbrechen ist. Dies ist vergleichbar mit den Ergebnissen bereits durchgeführter Studien [16, 18, 20, 65].

Zusätzlich zu diesen Studien konnten wir jedoch demonstrieren, dass nicht nur aktuell Rauchende, sondern auch Patienten, die eine Zeit lang geraucht haben und aktuell das Rauchen aufgegeben haben (Ex-Raucher), ein niedrigeres Risiko haben unter PONV zu leiden als Nichtraucher.

Eine lange Anästhesiedauer konnte bei unserem Patientenkollektiv, wie bereits zuvor in mehreren Studien [15, 18, 19], als Risikofaktor für PONV festgestellt werden. Dies spiegelt sich bisher jedoch nicht im PONV-Score nach Apfel wider, nach dem die Risikostratifizierung in unserer Klinik erfolgt. Im Risikoscore nach Koivuranta [18] findet dies jedoch Berücksichtigung. Zusammenfassend kann man festhalten, dass die bisher genannten Faktoren durch zahlreiche Studien und Patientenkollektive bereits belegt sind und nun durch unsere Untersuchungen auch für die Patientengruppe der Krebspatienten über 65 Jahren bestätigt werden können.

Beachtlich ist, dass sich die oben genannten Risikofaktoren weibliches Geschlecht, Nichtraucherstatus, Anamnese von PONV oder einer Reisekrankheit und postoperativer Opioidtherapie als wichtige Einflussfaktoren für das Auftreten von postoperativer Übelkeit und Erbrechen zeigen, obwohl in unserer Studie eine PONV-Prophylaxe anhand des Apfel-Scores durchgeführt wurde, der genau diese Faktoren umfasst. Allerdings ist zu beachten, dass 49,1% der Patienten keine ausreichende PONV-Prophylaxe erhalten haben. Außerdem ist es möglich,

dass die lange Anästhesiedauer oder die Malignität des Tumors für die Häufigkeit von postoperativer Übelkeit und Erbrechen in dieser Gruppe verantwortlich ist.

Ob maligne Tumoren eine höhere Inzidenz von PONV verursachen als benigne, können wir anhand unseres Studienprotokolls nicht beantworten, da nur Patienten mit einer malignen Histologie eingeschlossen worden sind. Jedoch konnten Ouyang et al. [40] keinen Unterschied in der Häufigkeit von PONV zwischen malignen und benignen Hirntumoren finden. Insbesondere schnell proliferierende Tumor wie Leukämien oder Lymphome können jedoch Tumorlysesynndrome auslösen, was häufig mit starker Übelkeit und Erbrechen aufgrund von starken Elektrolytverschiebungen durch einen raschen Zelltod einhergeht [66]. Selten tritt ein solches Syndrom auch bei Patienten mit soliden Tumoren auf, welche mittels aggressiver Chemotherapie behandelt werden [67]. In der Literatur sind wenige Fälle beschrieben, in denen bei Patienten mit soliden Tumoren spontan Tumorlysesynndrome aufgetreten sind [68]. In unserer Patientenkohorte, in die ausschließlich Patienten mit soliden Tumoren eingeschlossen worden sind, haben lediglich 11,4% der Patienten eine präoperative Chemotherapie erhalten und kein Patient hat während des stationären Aufenthaltes eine erneute Chemotherapie bekommen. In der univariaten Regressionsanalyse zeigte sich die präoperative Chemotherapie als signifikanter Einflussfaktor, welche vermehrt Übelkeit und Erbrechen hervorrufen kann. Dies konnte sich jedoch in der multivariaten Analyse nicht bestätigen. Offen bleibt somit, inwiefern der erhöhte Zellverfall bei Patienten mit malignen Erkrankungen generell höhere Raten von Übelkeit und Erbrechen hervorruft als bei Patienten ohne Tumorerkrankung. In den Studien von Morino et al. [24] und Ihedioha et al. [63] ist dieser Aspekt ebenfalls nicht analysiert worden, sodass diesbezüglich noch weitere Untersuchungen notwendig sein werden.

Die Art der Operation konnte sich in unserer Studie nicht als signifikanter Einflussfaktor herausstellen. Im Gegensatz zu anderen Studien handelte es sich in unserer Analyse in allen Fällen um größere chirurgische Eingriffe mit entsprechend langer Applikationsdauer von Anästhetika, was vermutlich als bekannter wichtiger Einflussfaktor von postoperativer Übelkeit und Erbrechen stärker ins Gewicht fiel, als die Art und Lokalisation des Tumors mit zugehöriger Resektionsmethode.

Ebenfalls hatte in unserem Patientenkollektiv das Alter keinen Einfluss auf das Auftreten von PONV, da aufgrund des Studienprotokolls nur Patienten über 65 Jahren eingeschlossen worden sind und somit eine geringere Altersvariabilität bestand (Median 71, 25.;75. Perzentile 68, 75).

Diskussionswürdig bleibt, inwiefern postoperative Einflussfaktoren wie Frühmobilisation, notwendige Re-Operationen oder postoperative Komplikationen wie Wunddehiszenzen, Anastomoseninsuffizienzen oder intestinale Motilitätsstörungen, welche signifikant unterschiedlich häufig in den Patientengruppen, die unter PONV oder nicht unter PONV litten, auftraten, das Auftreten von PONV beeinflussen. Postoperatives Nierenversagen, Leberversagen oder auch Darmparalyse sind von der Narkose unabhängige Faktoren, welche mit Übelkeit und Erbrechen einhergehen. Postoperative Komplikationen wie eine Anastomoseninsuffizienz kann einerseits selbst Übelkeit verursachen, andererseits wird durch eine Revisionsoperation die erneute Gabe von Anästhetika und Opioiden notwendig, welche wiederum die Dauer von postoperativer Übelkeit und Erbrechen verlängern. Starke postoperative Übelkeit mit Erbrechen kann wiederum erst Wunddehiszenzen durch starke Anstrengung der Bauchmuskulatur hervorrufen. Häufiges Erbrechen kann ebenfalls Elektrolytverschiebungen hervorrufen, welche Übelkeit aufrechterhalten können. Diese Faktoren sind besonders beim Auftreten von PONV nach mehr als 24 Stunden postoperativ (Late-Onset-PONV) zu berücksichtigen. Es gibt bis auf diese Studie bisher keine Daten zu postoperativer Übelkeit und Erbrechen, welche den Zeitraum ab 72 Stunden nach einer Operation betrachten. Es ist bisher nicht untersucht worden, ob Anästhetika nicht auch nach längerer Zeit trotz kurzer Halbwertszeit noch Übelkeit verursachen können. Weiterhin ist postoperativ bei 88,4% unserer Patienten eine postoperative Opioidgabe notwendig, welche bei postoperativen Schmerzen unabdingbar sind und bekanntermaßen starke Übelkeit hervorrufen können. Postoperative Übelkeit sollte demnach als ein Symptom multifaktorieller Genese gesehen werden, welches insbesondere einige Tage nach der Operation nicht alleine von Operation/Narkose-bedingten Faktoren abhängt. Um den Einfluss dieser vielen Faktoren genau voneinander abgrenzen zu können und um herauszufinden, ob late-onset-PONV überhaupt von einer perioperativen Prophylaxe beeinflusst werden kann, sind dringend weiterführende Studien notwendig.

6.4. Therapie von PONV

Die suffiziente Therapie von postoperativer Übelkeit und Erbrechen gelang in unserer Studie am OP-Tag und über alle fünf postoperativen Tage in weniger als zwei Drittel der Patienten. Auffällig war, dass im Aufwachraum signifikant häufiger eine suffiziente Therapie von PONV durchgeführt worden ist als später auf der Intensiv- oder der Normalstation.

Ein möglicher Grund hierfür ist, dass das Personal im Aufwachraum für das Erkennen des Auftretens von PONV geschult ist und somit Patienten, die unter postoperativer Übelkeit und

Erbrechen leiden, besser und früher identifizieren und eine dementsprechende Therapie einleiten kann. Auch ist der Personalschlüssel im Aufwachraum und auf der Intensivstation höher als auf der Normalstation. Dass das Auftreten von postoperativer Übelkeit und Erbrechen nicht ausreichend genug im klinischen Alltag erkannt wird, konnten bereits Franck et al. [69] dokumentieren. Daraus kann man schlussfolgern, dass ein höheres Augenmerk auf das Erkennen von PONV auf den Intensiv- und Normalstationen gelegt werden muss, um den Beginn einer entsprechenden Therapie einzuleiten. Denn wenn schon nicht das Auftreten von postoperativer Übelkeit und Erbrechen zu 100% verhindert werden kann, sollte anschließend zumindest eine adäquate Therapie von postoperativer Übelkeit und Erbrechen durchgeführt werden.

6.5. Limitationen

Es gibt viele Gründe, warum in einer Studie kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Behandlungsgruppen gezeigt werden kann. Der wichtigste Grund kann sein, dass sich die Gruppen in Wirklichkeit tatsächlich nicht unterscheiden. Die statistische Prüfung kann diese Wirklichkeit nicht nachweisen, sondern gibt nur an, welche Wahrscheinlichkeit eine mögliche falsche Entscheidung besitzt, nämlich sich gegen die Gleichheit (Gültigkeit der Nullhypothese) bei einem statistischen Test zu entscheiden. Ist diese sehr gering ($p < 0,05$), nimmt man den möglichen Fehler p in Kauf und lehnt die Nullhypothese ab, d.h. konstatiert (signifikante) Unterschiede zwischen den Behandlungen. Fällt dagegen $p \geq 0,05$ aus, behält man die Nullhypothese der Gleichheit aufrecht, was nicht beweist, dass diese in Wirklichkeit gilt. Eine statistische Prüfung der „Gleichheit“, besser „Vergleichbarkeit“ oder noch besser „Äquivalenz“ gelingt erst mit einem so genannten Äquivalenztest, welcher die Wahrscheinlichkeit einer anderen möglichen falschen Entscheidung angibt, nämlich sich gegen die Ungleichheit zu entscheiden und damit die Äquivalenz zu konstatieren. Gehen wir davon aus, dass in unserem Fall die Prüfung auf Unterschiede im Vordergrund steht (Gleichheit als Nullhypothese), so kann man allerdings eine weitere Wahrscheinlichkeit bestimmen, nämlich die Wahrscheinlichkeit dafür, die Nullhypothese abzulehnen, wenn diese in Wirklichkeit nicht gilt, also Unterschiede tatsächlich existieren. Das ist keine Wahrscheinlichkeit für eine Fehlentscheidung, sondern für die richtige Entscheidung, die Gleichheit abzulehnen, wenn Unterschiede vorhanden sind - und diese wird als Power eines Tests bezeichnet.

Mit den Ergebnissen $\pi_1 = 52,8\%$ ($n=324$) für die Patienten und $\pi_2 = 56,4\%$ ($n=326$) für die Kontrollen der Studie ermittelt man eine Power für den exakten Fisher-Test von 14%, womit die Studie „underpowered“ ist. Erst mit einer Patientenzahl von $n=3100$ pro Gruppe wäre mit den

genannten Eckzahlen eine ausreichende Power der Studie von 80% gesichert. Somit sind weitere Studien mit einer entsprechend großen Patientenzahl nötig, um die Frage zu beantworten, ob Patient-Empowerment tatsächlich keinen Einfluss auf postoperative Übelkeit hat.

Confounder, die das Auftreten postoperativer Übelkeit und Erbrechen beeinflussen könnten, wurden durch die Randomisierung minimiert, sodass die Interventionsgruppe mit der Standardtherapiegruppe bis auf die PONV-Prophylaxe vergleichbar war. Dass das Patient-Empowerment nicht zu einer signifikanten Reduktion von PONV geführt hat, könnte dadurch begründet sein, dass diese nicht intensiv genug durchgeführt worden ist. Weiterhin ist es möglich, dass Patienten die Informationsbroschüre gar nicht oder nur teilweise gelesen haben und das Tagebuch nicht oder nur unzureichend verwendet haben. Aufgrund unseres umfangreichen Studienprotokolls ist denkbar, dass Patienten, die sich physisch und psychisch nicht dazu im Stande fühlten, verschiedene Testungen durchzuführen und Fragebögen zu beantworten, nicht an unserer Studie teilnehmen wollten und somit ein Bias durch den häufigeren Einschluss von gesünderen Patienten in unsere Studie entstehen konnte. Es ist ferner unmöglich auszuschließen, dass die Patienten in ihren Angaben durch die enge Beziehung zum Studienpersonal durch die täglichen Visiten beeinflusst wurden, da eine doppelblinde Untersuchung in unserem Studienprotokoll nicht realisierbar war.

6.6. Perspektiven

Auch wenn postoperative Übelkeit und Erbrechen oft nur an einem Tag auftreten und sie oft auch ohne medikamentöse Therapie zu beherrschen sind, sollte dieser wichtigen Komplikation bei Patienten, die sich einer großen Tumoroperation unterziehen, mehr Aufmerksamkeit geschenkt werden. Durch unsere Studie konnten wir erstmals zeigen, dass PONV nicht nur ein Problem der ersten 72 postoperativen Stunden darstellt, sondern über mindestens fünf Tage Beachtung finden sollte. Dies könnte beispielsweise durch eine bessere Ausbildung oder Schulung des Pflege- und ärztlichen Personals geschehen, wie es bereits beim Personal des Aufwachraums realisiert worden ist. Ob dies zu einer höheren Rate an suffizienter Therapie auf Intensiv- und Normalstationen führt, sollte in weiteren Studien untersucht werden.

Um das Auftreten von postoperativer Übelkeit und Erbrechen bei Krebspatienten über 65 Jahren zu verringern, sollte durch weitere Studien untersucht werden, ob ein an diese Risikogruppe angepasstes Therapieregime sinnvoll ist und zu einer Reduktion von PONV führen kann. Dabei sollte zunächst analysiert werden, ob die bisher verwendeten Antiemetika als Prophylaxe von PONV ebenso wirksam bei Krebspatienten hohen Alters wie bei jüngeren Patientengruppen sind.

Außerdem bedarf es weiterer Studien, um herauszufinden, nach welchem Schema die PONV-Prophylaxe durchgeführt werden sollte. Dies könnte mithilfe eines risikoabhängigen Algorithmus anhand eines adaptierten PONV-Scores realisiert werden oder durch eine risikounabhängige PONV-Prophylaxe für alle Patienten, wie es zum Beispiel Rusch et al. [6] vorschlagen. Für eine risikounabhängige PONV-Prophylaxe spricht, dass sowohl in unserer Studie als auch bei Franck et al. [70] die PONV-Prophylaxe nach Apfel et al. [5] nicht ausreichend durchgeführt wurde und somit das Auftreten von PONV ungenügend verhindert werden konnte. Aufgrund der ohnehin zu erwartenden langen Anästhesiedauer bei großen Tumoroperationen erscheint es sinnvoll unabhängig vom PONV-Score älteren Patienten eine PONV-Prophylaxe zu verabreichen, da wir erneut zeigen konnten, dass die Anästhesiedauer ein wichtiger unabhängiger Einflussfaktor ist.

7. Literaturverzeichnis

1. Schmidt M, Eckardt R, Scholtz K, Neuner B, von Dossow-Hanfstingl V, Sehouli J, Stief CG, Wernecke KD, Spies CD, *Patient Empowerment Improved Perioperative Quality of Care in Cancer Patients Aged ≥ 65 Years - A Randomized Controlled Trial*. PLoS One, 2015. **10**(9): p. e0137824.
2. Kovac AL, *Prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting*. Drugs, 2000. **59**(2): p. 213-43.
3. Watcha MF, White PF, *Postoperative nausea and vomiting. Its etiology, treatment, and prevention*. Anesthesiology, 1992. **77**(1): p. 162-84.
4. Bradshaw WA, Gregory BC, Finley CR, Ross A, Wilds T, Still M, Smith CD, *Frequency of postoperative nausea and vomiting in patients undergoing laparoscopic foregut surgery*. Surg Endosc, 2002. **16**(5): p. 777-80.
5. Apfel CC, Laara 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): p. 693-700.
6. Rusch D, Becke K, Eberhart LH, Franck M, Honig A, Morin AM, Opel S, Piper S, Treiber H, Ullrich L, Wallenborn J, Kranke P, *[Postoperative nausea and vomiting (PONV) - recommendations for risk assessment, prophylaxis and therapy - results of an expert panel meeting]*. Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther, 2011. **46**(3): p. 158-70.
7. Apfel CC, Heidrich FM, Jukar-Rao S, Jalota L, Hornuss C, Whelan RP, Zhang K, Cakmakkaya OS, *Evidence-based analysis of risk factors for postoperative nausea and vomiting*. Br J Anaesth, 2012. **109**(5): p. 742-53.
8. Macario A, Weinger M, Carney S, Kim A, *Which clinical anesthesia outcomes are important to avoid? The perspective of patients*. Anesth Analg, 1999. **89**(3): p. 652-8.
9. Scuderi PE, Conlay LA, *Postoperative nausea and vomiting and outcome*. Int Anesthesiol Clin, 2003. **41**(4): p. 165-74.
10. Parra-Sanchez I, Abdallah R, You J, Fu AZ, Grady M, Cummings K, 3rd, Apfel C, Sessler DI, *A time-motion economic analysis of postoperative nausea and vomiting in ambulatory surgery*. Can J Anaesth, 2012. **59**(4): p. 366-75.
11. Myklejord DJ, Yao L, Liang H, Glurich I, *Consensus guideline adoption for managing postoperative nausea and vomiting*. WMJ, 2012. **111**(5): p. 207-13; quiz 214.
12. Gan TJ, *Risk factors for postoperative nausea and vomiting*. Anesth Analg, 2006. **102**(6): p. 1884-98.
13. Apfel CC, Eberhart LH, Roos A, Roewer N., *Comparison of predictive models for postoperative nausea and vomiting*. Br J Anaesthesia, 2002.
14. Toner CC, Broomhead CJ, Littlejohn IH, Samra GS, Powney JG, Palazzo MG, Evans SJ, Strunin L, *Prediction of postoperative nausea and vomiting using a logistic regression model*. Br J Anaesth, 1996. **76**(3): p. 347-51.
15. Sinclair DR, Chung F, Mezei G, *Can postoperative nausea and vomiting be predicted?* Anesthesiology, 1999. **91**(1): p. 109-18.
16. Apfel CC, Greim CA, Haubitz I, Goepfert C, Usadel J, Sefrin P, Roewer N, *A risk score to predict the probability of postoperative vomiting in adults*. Acta Anaesthesiol Scand, 1998. **42**(5): p. 495-501.
17. Pierre S, Benais H, Pouymayou J, *Apfel's simplified score may favourably predict the risk of postoperative nausea and vomiting*. Can J Anaesth, 2002. **49**(3): p. 237-42.
18. Koivuranta M, Laara E, Snare L, Alahuhta S, *A survey of postoperative nausea and vomiting*. Anaesthesia, 1997. **52**(5): p. 443-9.
19. Apfel CC, Kranke P, Katz MH, Goepfert C, Papenfuss T, Rauch S, Heineck R, Greim CA, Roewer N, *Volatile anaesthetics may be the main cause of early but not delayed postoperative vomiting: a randomized controlled trial of factorial design*. Br J Anaesth, 2002. **88**(5): p. 659-68.

20. Pierre S, Corno G, Benais H, Apfel CC, *A risk score-dependent antiemetic approach effectively reduces postoperative nausea and vomiting--a continuous quality improvement initiative*. Can J Anaesth, 2004. **51**(4): p. 320-5.
21. Apfel CC, Stoecklein K, Lipfert P, *PONV: a problem of inhalational anaesthesia?* Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2005. **19**(3): p. 485-500.
22. Salmenpera M, Kuoppamaki R, Salmenpera A, *Do anticholinergic agents affect the occurrence of postanaesthetic nausea?* Acta Anaesthesiol Scand, 1992. **36**(5): p. 445-8.
23. Palazzo MG, Strunin L, *Anaesthesia and emesis. I: Etiology*. Can Anaesth Soc J, 1984. **31**(2): p. 178-87.
24. Morino R, Ozaki M, Nagata O, Yokota M, *Incidence of and risk factors for postoperative nausea and vomiting at a Japanese Cancer Center: first large-scale study in Japan*. J Anesth, 2013. **27**(1): p. 18-24.
25. Andersen R, Krohg K, *Pain as a major cause of postoperative nausea*. Can Anaesth Soc J, 1976. **23**(4): p. 366-9.
26. Breitfeld C, Peters J, Vockel T, Lorenz C, Eikermann M, *Emetic effects of morphine and piritramide*. Br J Anaesth, 2003. **91**(2): p. 218-23.
27. Rusch D, Eberhart LH, 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): p. 733-41.
28. Roberts GW, Bekker TB, Carlsen HH, Moffatt CH, Slattery PJ, McClure AF, *Postoperative nausea and vomiting are strongly influenced by postoperative opioid use in a dose-related manner*. Anesth Analg, 2005. **101**(5): p. 1343-8.
29. Palazzo M, Evans R, *Logistic regression analysis of fixed patient factors for postoperative sickness: a model for risk assessment*. Br J Anaesth, 1993. **70**(2): p. 135-40.
30. Eberhart LH, Geldner G, Kranke P, Morin AM, Schaufelen A, Treiber H, Wulf H, *The development and validation of a risk score to predict the probability of postoperative vomiting in pediatric patients*. Anesth Analg, 2004. **99**(6): p. 1630-7, table of contents.
31. Eberhart LH, Hogel J, Seeling W, Staack AM, Geldner G, Georgieff M, *Evaluation of three risk scores to predict postoperative nausea and vomiting*. Acta Anaesthesiol Scand, 2000. **44**(4): p. 480-8.
32. Weilbach C, Rahe-meyer N, Raymondos K, Weissig A, Scheinichen D, Piepenbrock S, *Postoperative nausea and vomiting (PONV) : usefulness of the Apfel-score for identification of high risk patients for PONV*. Acta Anaesthesiol Belg, 2006. **57**(4): p. 361-3.
33. Gan TJ, Diemunsch P, Habib AS, Kovac A, Kranke P, Meyer TA, Watcha M, Chung F, Angus S, Apfel CC, Bergese SD, Candiotti KA, Chan MT, Davis PJ, Hooper VD, Lagoo-Deenadayalan S, Myles P, Nezat G, Philip BK, Tramer MR, *Consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting*. Anesth Analg, 2014. **118**(1): p. 85-113.
34. Maharaj CH, Kallam SR, Malik A, Hassett P, Grady D, Laffey JG, *Preoperative intravenous fluid therapy decreases postoperative nausea and pain in high risk patients*. Anesth Analg, 2005. **100**(3): p. 675-82, table of contents.
35. Habib AS, Reuveni J, Taguchi A, White WD, Gan TJ, *A comparison of ondansetron with promethazine for treating postoperative nausea and vomiting in patients who received prophylaxis with ondansetron: a retrospective database analysis*. Anesth Analg, 2007. **104**(3): p. 548-51.
36. Habib AS, Gan TJ, *The effectiveness of rescue antiemetics after failure of prophylaxis with ondansetron or droperidol: a preliminary report*. J Clin Anesth, 2005. **17**(1): p. 62-5.
37. Olanders KJ, Lundgren GAE, Johansson AMG, *Betamethasone in prevention of postoperative nausea and vomiting following breast surgery*. Journal of Clinical Anesthesia, 2014. **26**(6): p. 461-465.
38. Enqvist B, Bjorklund C, Engman M, Jakobsson J, *Preoperative hypnosis reduces postoperative vomiting after surgery of the breasts. A prospective, randomized and blinded study*. Acta Anaesthesiol Scand, 1997. **41**(8): p. 1028-32.

39. Jin W, Lu Y, Chen SD, Qin JL, Fang JQ, Wang JL, [Efficacy of preventing postoperative nausea and vomiting after thyroid tumor surgery by TAES at neiguan (P1): a clinical observation]. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi, 2013. **33**(9): p. 1199-202.
40. Ouyang MW, McDonagh DL, Phillips-Bute B, James ML, Friedman AH, Gan TJ, Comparison of postoperative nausea between benign and malignant brain tumor patients undergoing awake craniotomy: a retrospective analysis. Curr Med Res Opin, 2013. **29**(9): p. 1039-44.
41. Longtin Y, Sax H, Leape LL, Sheridan SE, Donaldson L, Pittet D, Patient participation: current knowledge and applicability to patient safety. Mayo Clin Proc, 2010. **85**(1): p. 53-62.
42. Boore J, Prescription for Recovery. 1978: London: RCN.
43. Hayward J, Information - a prescription against pain. 1975: London: RCN.
44. Devine EC, Effects of psychoeducational care for adult surgical patients: A meta-analysis of 191 studies. Patient Education and Counseling, 1992. **19**(2): p. 129-142.
45. Devine EC, Cook TD, A meta-analytic analysis of effects of psychoeducational interventions on length of postsurgical hospital stay. Nurs Res, 1983. **32**(5): p. 267-74.
46. Devine EC, Westlake SK, The effects of psychoeducational care provided to adults with cancer: meta-analysis of 116 studies. Oncol Nurs Forum, 1995. **22**(9): p. 1369-81.
47. Böhm K, Tesch-Römer C, Ziese T, Gesundheit und Krankheit im Alter. 2009, Robert-Koch-Institut: Berlin.
48. Barak F, Amoyal M, Kalichman L, Using a simple diary for management of nausea and vomiting during chemotherapy. Clin J Oncol Nurs, 2013. **17**(5): p. 479-81.
49. Sweis I, Yegiyants SS, Cohen MN, The Management of Postoperative Nausea and Vomiting: Current Thoughts and Protocols. Aesthetic Plast Surg, 2013.
50. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JC, et al., The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst, 1993. **85**(5): p. 365-76.
51. Schmidt M, Neuner B, Kindler A, Scholtz K, Eckardt R, Neuhaus P, Spies C, Prediction of long-term mortality by preoperative health-related quality-of-life in elderly onco-surgical patients. PLoS One, 2014. **9**(1): p. e85456.
52. Story DA, Postoperative complications in elderly patients and their significance for long-term prognosis. Curr Opin Anaesthesiol, 2008. **21**(3): p. 375-9.
53. Mak PH, Campbell RC, Irwin MG, The ASA Physical Status Classification: inter-observer consistency. American Society of Anesthesiologists. Anaesth Intensive Care, 2002. **30**(5): p. 633-40.
54. Copeland GP, Jones D, Walters M, POSSUM: a scoring system for surgical audit. Br J Surg, 1991. **78**(3): p. 355-60.
55. Guigoz Y, Lauque S, Vellas BJ, Identifying the elderly at risk for malnutrition. The Mini Nutritional Assessment. Clin Geriatr Med, 2002. **18**(4): p. 737-57.
56. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR, "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res, 1975. **12**(3): p. 189-98.
57. Spies C KM, Kerner T, Melzer-Gartzke C, Zielke H, Kox WJ, Horn P, SOPs in Anästhesiologie und Schmerztherapie. 2013, Stuttgart: Thieme-Verlag.
58. Williamson A, Hoggart B, Pain: a review of three commonly used pain rating scales. J Clin Nurs, 2005. **14**(7): p. 798-804.
59. Dindo D, Demartines N, Clavien PA, Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. Ann Surg, 2004. **240**(2): p. 205-13.
60. Ronco M, Iona L, Fabbro C, Bulfone G, Palese A, Patient education outcomes in surgery: a systematic review from 2004 to 2010. Int J Evid Based Healthc, 2012. **10**(4): p. 309-23.
61. Shuldham C, 2. Pre-operative education – a review of the research design. International Journal of Nursing Studies, 1999. **36**(2): p. 179-187.

62. Shuldham CM, Fleming S, Goodman H, *The impact of pre-operative education on recovery following coronary artery bypass surgery. A randomized controlled clinical trial.* Eur Heart J, 2002. **23**(8): p. 666-74.
63. Ihedioha U, Vaughan S, Mastermann J, Singh B, Chaudhri S, *Patient education videos for elective colorectal surgery: results of a randomized controlled trial.* Colorectal Dis, 2013. **15**(11): p. 1436-41.
64. Yang T, Zhang S, Jin C, Wang Z, *Comment on Ihedioha et al.: Patient education videos for elective colorectal surgery - results of a randomized controlled trial.* Colorectal Dis, 2014. **16**(4): p. 315-6.
65. Stadler M, Bardiau F, Seidel L, Albert A, Boogaerts JG, *Difference in risk factors for postoperative nausea and vomiting.* Anesthesiology, 2003. **98**(1): p. 46-52.
66. Howard SC, Jones DP, Pui CH, *The tumor lysis syndrome.* N Engl J Med, 2011. **364**(19): p. 1844-54.
67. Oztop I, Demirkan B, Yaren A, Tarhan O, Sengul B, Ulukus C, Akin D, Sen M, Yilmaz U, Alakavuklar M, *Rapid tumor lysis syndrome in a patient with metastatic colon cancer as a complication of treatment with 5-fluorouracil/leucovorin and irinotecan.* Tumori, 2004. **90**(5): p. 514-6.
68. Mehrzad R, Saito H, Krahn Z, Feinstein A, *Spontaneous tumor lysis syndrome in a patient with metastatic hepatocellular carcinoma.* Med Princ Pract, 2014. **23**(6): p. 574-6.
69. Franck M, Radtke FM, Apfel CC, Kuhly R, Baumeyer A, Brandt C, Wernecke KD, Spies CD, *Documentation of post-operative nausea and vomiting in routine clinical practice.* J Int Med Res, 2010. **38**(3): p. 1034-41.
70. Franck M, Radtke FM, Baumeyer A, Kranke P, Wernecke KD, Spies CD, *[Adherence to treatment guidelines for postoperative nausea and vomiting. How well does knowledge transfer result in improved clinical care?].* Anaesthesist, 2010. **59**(6): p. 524-8.

8. Anhang

8.1. Danksagung

Mein Dank gilt zunächst Frau Univ.-Prof. Dr. med. Claudia Spies für die freundliche Überlassung dieses interessanten Themas, für die inhaltliche und organisatorische Betreuung, sowie für die konstruktive Kritik besonders im Rahmen der regelmäßig stattfindenden Doktorandentreffen der Klinik für Anästhesiologie.

Ebenso bin ich Frau Dr. med. Maren Schmidt zu großem Dank verpflichtet, durch deren Engagement und Durchsetzungsfähigkeit die PERATECS-Studie erfolgreich durchgeführt werden konnte, deren Daten die Grundlage meiner Dissertation bilden. Der fortwährende kollegiale Austausch mit ihr war stets sehr freundlich, problemorientiert und hilfreich.

Für die umfassende statistische Beratung möchte ich mich herzlichst bei Herrn Prof. Dr. rer. nat. habil. Klaus-Dieter Wernecke bedanken.

Auch meinen Kollegen vom Studienteam der PERATECS-Studie möchte ich meinen herzlichsten Dank für die stets gute Zusammenarbeit während der Datenerhebungsphase der Studie aussprechen.

Meiner Familie danke ich für die kontinuierliche Unterstützung und Herrn Oskar Mohr für seinen Einsatz beim Korrekturlesen meiner Arbeit.

8.2. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

8.3. Erklärung an Eides Statt

„Ich, Saskia Mohr geb. Hennig, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: "Einfluss von Patient-Empowerment auf postoperative Übelkeit und Erbrechen - eine prospektive, randomisierte, kontrollierte Interventionsstudie bei Krebspatienten über 65 Jahren" selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift