

3 Ergebnisse

3.1 Erfasste Patientinnen

In einem Zeitraum vom 23. Oktober 2003 bis zum 28. Juli 2004 wurden 99 Patientinnen konsekutiv erfasst, die von der Klinik für Gynäkologie auf dem OP-Plan für eine Laparoskopie mit einer voraussichtlichen OP-Dauer von 90 min. geplant elektiv gelistet wurden.

Nach dem 28. Juli 2004 wurden die OP-Pläne des oben genannten Zeitraums auf die erfassten Eingriffe überprüft. Es wurden 8 Patientinnen konsekutiv nicht erfasst und erfüllten in der retrospektiven Eruiierung das Ausschlusskriterium „Notfallindikation“.

12 Patientinnen konnten präoperativ bezüglich der Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie nicht erreicht werden. Ursächlich war hier in den meisten Fällen eine vorstationäre OP-Vorbereitung mit stationärer Aufnahme am OP-Tag, die eine Aufklärung zur Studienteilnahme am Nachmittag des OP-Vortags nicht möglich machte.

20 Patientinnen lehnten eine Studienteilnahme ab. Trotz sorgfältiger Aufklärung über Zweck und Ablauf der Studie wurde in den meisten Fällen eine generelle Ablehnung der Teilnahme an medizinischen Studien als Grund genannt.

3 Patientinnen sprachen nicht ausreichend deutsch, so dass eine Aufklärung zur Studie mit nachfolgender Einverständniserklärung sowie eine postoperative Datenerhebung durch Selbsteinschätzung auf der Numerischen Skala und Abfrage der PONV-Symptomatik nicht möglich gewesen wäre.

10 Patientinnen wurden bei geplanter Laparoskopie mit hoher Wahrscheinlichkeit (>80 %) einer Laparotomie nicht eingeschlossen. Hierzu wurde am OP-Vortag der für die Durchführung der OP vorgesehene Operateur befragt.

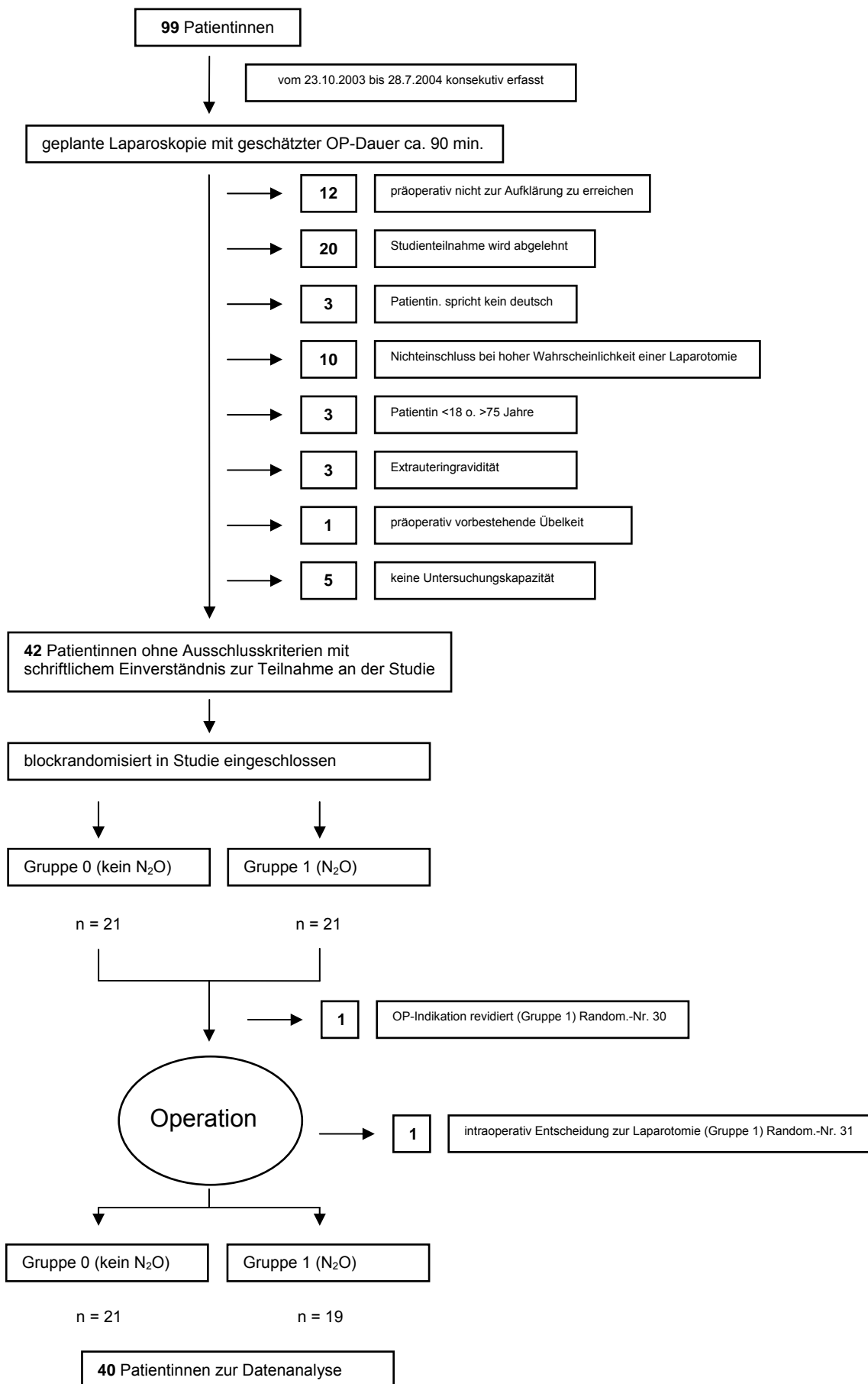
3 Patientinnen wurden aufgrund des Alters mit einmal unter 18 und zweimal über 75 Jahren nicht eingeschlossen.

Bei 3 Patientinnen wurde die Indikation zur Laparoskopie aufgrund einer Extrauterin gravidität gestellt. Diese Patientinnen wurden aufgrund des Ausschlusskriteriums Gravidität nicht eingeschlossen.

Bei einer Patientin bestand präoperativ eine Übelkeit.

Bei 5 Patientinnen bestand durch das Studienpersonal keine Untersuchungskapazität.

Abbildung 4: Flussdiagramm zum Studienablauf



Bei einer Patientin wurde nach Studieneinschluss am OP-Tag die Indikation zur OP durch den Operateur revidiert. Bei einer weiteren Patientin entschied man sich intraoperativ zur Laparotomie. Beide Patientinnen wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Schlussendlich wurden die Daten von 40 Patientinnen analysiert.

3.2 Eingeschlossene Patientinnen

Letztlich standen 40 Patientinnen zur Datenerfassung zur Verfügung.

Dies entsprach der zur Fallzahl-Berechnung der zweiten Stufe genannten Anzahl von Patientinnen, so dass hier eine erste Auswertung der erfassten Daten erfolgte.

3.2.1 Demografische Daten der Patientinnen

Die demografischen Daten der beiden Gruppen unterschieden sich nicht in den erfassten Parametern. Körperbezogene Daten wie Alter in Jahren, Körpergewicht in Kilogramm und Größe in Zentimetern waren ohne signifikanten Unterschied.

Auch die erhobenen Risikofaktoren im Bezug auf PONV, nämlich Nichtraucherstatus und bekannte postoperative Übelkeit oder Reisekrankheit in der Anamnese, unterschieden sich nicht signifikant in der einzelnen Auswertung.

Durch alleinigen Einschluss von Frauen war dieser Risikofaktor bei jeder Patientin gegeben und ergab somit keinen Unterschied zwischen den Gruppen.

In Bezug auf die postoperative Opioidtherapie wurde bei der präoperativen Einschätzung zunächst von einer nicht notwendigen opioidgestützten Schmerztherapie ausgegangen. Somit wurde präoperativ individuell ein maximaler Apfel-Score von 3 (Risiko für PONV 60%) erhoben. Zwischen beiden Gruppen gab es keinen signifikanten Unterschied bei der Betrachtung des Apfel-Scores.

Die demografischen Daten sind der folgenden Tabelle zu entnehmen.

Tabelle 1: Demografische Daten der Patientinnen

	Gruppe 0	Gruppe 1	p
n	21	19	
Alter [Jahre]	34 (27/42)	34 (27/38)	0,606 [†]
Median (25.Perzentil /75.Perzentil)			
Gewicht [kg]	62 (54/67)	64 (57/71)	0,151 [†]
Median (25.Perzentil /75.Perzentil)			
Größe [cm]	168 (161/173)	168 (163/172)	0,674 [†]
Median (25.Perzentil /75.Perzentil)			
Nichtraucherstatus n (%)	14 (66,67)	11 (57,89)	0,567 [‡]
anamnestisch PONV n (%)	9 (42,86)	3 (15,79)	0,62 [‡]
anamnestisch Reisekrankheit n (%)	2 (9,5)	2 (10,5)	0,916 [‡]
Zahl der Patientinnen mit 1,2,3 oder 4 Risikofaktoren [#] nach Apfel (%)			
1 (Risiko für PONV 21 %)	4 (19,05)	8 (42,11)	
2 (39 %)	10 (47,62)	7 (36,84)	
3 (61 %)	7 (33,33)	4 (21,05)	
4 (79 %)	##	##	
präoperativ berechnetes durchschnittliches Risiko (Mittelwert) für PONV (%)	43	36	0,144 [†]

[#] bei ausschließlichem Einschluss von Frauen war mindestens ein Risikofaktor gegeben.

^{##} bei präoperativer Erhebung des Apfel-Scores wurde von einer nicht notwendigen postoperativen Opioidtherapie ausgegangen, so dass maximal 3 Risikofaktoren zu erheben waren.

[†] p-Werte wurden mit Mann-Whitney-U Test berechnet

[‡] p-Werte wurden mit Chi-Quadrat-Test berechnet

3.2.2 Abweichungen vom Studienprotokoll

Während der präoperativen Phase kam es zu keinen Abweichungen vom Studienprotokoll. Alle Anästhesien wurden nach Vorgabe des Randomisierungs-Umschlags mit dem genannten Gasgemisch durchgeführt. Auch alle Narkoseeinleitungen wurden nach Vorgabe des Studienprotokolls durchgeführt. Insbesondere schwer durchzuführende Maskenbeatmungen oder aber erschwerte

Atemwege als Ursache für eine mögliche unvorhergesehene gastrale Luftinsufflation traten nicht auf.

Intraoperativ war bei 4 Patientinnen in Rücksprache mit dem Operateur nach klinischer Einschätzung des narkoseführenden Anästhesisten eine Muskelrelaxierung notwendig. Bei 2 Patientinnen wurden 30 bzw. 40 mg Succinylcholin iv gegeben. Bei zwei weiteren Patientinnen wurden 40 mg Rocuronium iv gegeben. Bei einer dieser Patientinnen war vor Ausleitung eine Antagonisierung des Muskelrelaxans mit Pyridostigmin 10 mg iv in Kombination mit Atropin 0,5 mg iv notwendig. Im Aufwachraum erhielten 3 Patientinnen nach klinischer Einschätzung durch den betreuenden Anästhesisten bei postoperativem Zittern Clonidin (*Clonidin-ratiopharm*[®]) 30 bzw. 45 µg iv.

Nach Verlegung aus dem Aufwachraum wurde zwei Patientinnen bei bestehender Übelkeit und Erbrechen im Verlauf abweichend vom Studienprotokoll Metoclopramid (*Paspertin*[®]) 20 mg iv bzw. 6,6 mg po gegeben.

2 Patientinnen erhielten bei postoperativ geblähtem Abdomen Simeicon (*Sab-simplex*[®] Suspension) po.

Eine Patientin erhielt in der ersten postoperativen Nacht Lormetazepam (*Noctamid*[®]) 1 mg po.

Eine Patientin erhielt in der ersten postoperativen Nacht Diclofenac 100 mg rektal.

Bei einer weiteren Patientin war das Narkoseprotokoll für den Zeitraum der Aufwachraumbetreuung nicht mehr aufzufinden, sodass die Medikation für diesen Zeitraum nicht dokumentiert werden konnte.

Alle ergänzenden Therapien oder Abweichungen vom Studienprotokoll verteilten sich auf beide Gruppen und wurden als nicht bedeutsam in ihrem Einfluss auf das zu untersuchende Ergebnis eingestuft, so dass hier kein Ausschluss von Patientinnen zur Datenanalyse notwendig wurde.

3.2.3 Nicht erfasste Daten der Patientinnen

Zum ersten Meßzeitpunkt waren 7 von 40 Patientinnen aufgrund der postoperativen Vigilanzminderung noch nicht in der Lage, sich auf der NRS (Score 2) einzuordnen.

Eine Patientin war zum sechsten Meßzeitpunkt nicht anzutreffen. Eine weitere Patientin lehnte zu diesem Zeitpunkt die weitere Studienteilnahme aufgrund nicht mit der Studie zusammenhängender Umstände ab.

3.2.4 Perioperative Daten der Patientinnen

Die perioperativen Daten der beiden Gruppen unterschieden sich nicht in den erfassten Parametern.

Die Dosierungen der Anästhetika, nämlich Propofol und Remifentanyl in Milligramm waren ohne signifikanten Unterschied.

Bei den eingeschlossenen Patientinnen wurden operativ zunächst diagnostische Laparaskopien durchgeführt.

Abhängig vom Befund wurden im Weiteren unter anderem ovarielle Zystenexzisionen, lokale Destruktionen und Exzisionen von endometriotischem Gewebe und Chromopertubationen der Tubae uterinae durchgeführt. Bei keiner Patientin kam es zu einem operativen Vorgehen am Darmgewebe. Auf beide Gruppen gleich verteilt, wurde bei einigen Patientinnen vor Beginn oder im Anschluss an die Laparaskopie eine Hysteroskopie und Mikrokürettage durchgeführt. Die Anästhesiezeiten (Induktion bis Extubation) waren im Vergleich der beiden Gruppen ohne signifikanten Unterschied.

Die postoperative Anwendung von Opioiden zur Schmerztherapie unterschied sich ebenfalls nicht signifikant zwischen den Gruppen 0 und 1 und wird unter 3.5 nochmals detailliert dargestellt.

Eine erneute Erfassung des zunächst präoperativ erhobenen Apfelscores mit jetziger Berücksichtigung der postoperativen Opioidtherapie ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

Die entsprechenden Daten hierzu sind der folgenden Tabelle zu entnehmen:

Tabelle 2: Perioperative Daten der Patientinnen

	Gruppe 0	Gruppe 1	p
n	21	19	
Anästhesie-Dauer [min] Median (25.Perzentil /75.Perzentil)	90 (80/112)	107 (88/145)	0,129 [†]
Propofol [mg] Median (25.Perzentil /75.Perzentil)	650 (600/805)	750 (627/800)	0,393 [†]
Remifentanyl [mg] Median (25.Perzentil /75.Perzentil)	1,8 (1,5/2,6)	2,0 (1,6/2,5)	0,597 [†]
postoperativ Opiode n (%)	19 (90,5)	16 (84,2)	0,550 [‡]
postoperativ Morphin n (%)	6 (28,6)	10 (52,6)	0,121 [‡]
postoperativ Pethidin n (%)	17 (81)	14 (73,7)	0,583 [‡]
Zahl der Patientinnen mit 1,2,3 oder 4 Risikofaktoren nach Apfel (%)			
1 (Risiko für PONV 20 %)	1 (4,76)	1 (5,26)	
2 (40 %)	4 (19,05)	8 (42,11)	
3 (60 %)	9 (42,86)	7 (36,84)	
4 (80 %)	7 (33,33)	3 (15,79)	
postoperativ berechnetes durchschnittliches (Mittelwert) Risiko für PONV (%)	61	53	0,142 [†]

[†] p-Wert wurden mit Mann-Whitney-U Test berechnet

[‡] p-Werte wurden mit Chi-Quadrat-Test berechnet

3.3 Auswertung der Scores

3.3.1 Score 1

Mit dem Score 1 mit 5 Kategorien des Patientinnenzustands (0 = keine Übelkeit, Würgen oder Erbrechen, 1 = Übelkeit, kein Würgen oder Erbrechen, 2 = Würgen, kein Erbrechen, 3 = einmaliges Erbrechen, 4 = mehrfaches Erbrechen) konnte der postoperative Zustand jeder Patientin durch den Untersucher eingeschätzt werden.

Von 40 untersuchten Patientinnen wiesen 26 (65 %) Symptome von PONV wie Übelkeit, Würgen, einmaligem Erbrechen oder mehrmaligem Erbrechen auf. Über

postoperative Übelkeit klagten 11 (27,5 %) Patientinnen. Übelkeit und Würgen trat bei 3 (7,5%) Patientinnen auf. 3 (7,5 %) Patientinnen erbrachen postoperativ einmalig. Bei 9 (22,5 %) Patientinnen kam es postoperativ zu mehrfachem Erbrechen.

In Gruppe 0 (kein N₂O) zeigten 13 Patientinnen (61,9 %) Symptome eines PONV. In Gruppe 1 (N₂O) beklagten 13 Patientinnen (68,4 %) Symptome eines PONV.

Die verschiedenen Symptome des PONV zeigten sich wie folgt:

In Gruppe 0 (kein N₂O) klagten über postoperative Übelkeit 6 Patientinnen (28,57 %); Übelkeit und Würgen trat bei 2 Patientinnen (9,52 %) auf; 2 Patientinnen (9,52 %) erbrachen postoperativ einmalig; Bei 3 Patientinnen (14,29 %) kam es postoperativ zu mehrfachem Erbrechen.

In Gruppe 1 (N₂O) klagten 5 Patientinnen (26,31 %) über postoperative Übelkeit. Übelkeit und Würgen trat bei 1 Patientin (5,26 %) auf. 1 Patientin (5,26 %) erbrach postoperativ einmalig. Bei 6 Patientinnen (31,57 %) kam es postoperativ zu mehrfachem Erbrechen.

Tabelle 3: Detaillierte Erfassung der Häufigkeit von PONV-Symptomen

	Gruppe 0	Gruppe 1
n	21 (%)	19 (%)
keine Übelkeit, Würgen oder Erbrechen	8 (38,1)	6 (31,58)
0 – 1,5 h	17 (80,95)	13 (68,42)
1,5 – 24 h	9 (42,86)	9 (47,37)
Übelkeit, kein Würgen oder Erbrechen	6 (28,57)	5 (26,32)
0 – 1,5 h	4 (19,05)	6 (31,58)
1,5 – 24 h	5 (23,81)	2 (10,53)
Würgen, kein Erbrechen	2 (9,52)	1 (5,26)
0 – 1,5 h	0	0
1,5 – 24 h	2 (9,52)	1 (5,26)
einmaliges Erbrechen	2 (9,52)	1 (5,26)
0 – 1,5 h	0	0
1,5 – 24 h	2 (9,52)	1 (5,26)
mehrfaches Erbrechen	3 (14,29)	6 (31,58)
0 – 1,5 h	0	0
1,5 – 24 h	3 (14,29)	6 (31,57)

mittels Chi-Quadrat-Test zeigten sich keine signifikanten Unterschiede

Von 40 untersuchten Patientinnen wiesen 10 (25 %) Symptome von PONV in den ersten 1,5 Stunden (Meßzeitpunkt 1 – 4) auf. 22 Patientinnen (55 %) zeigten Symptome des PONV nach 1,5 –24 Stunden (Meßzeitpunkt 5 – 6).

In Gruppe 0 (kein N₂O) zeigten 4 Patientinnen (19,0 %) Symptome des PONV früh und 12 Patientinnen (57,1 %) Symptome des PONV spät.

In Gruppe 1 (1 N₂O) zeigten 6 Patientinnen (31,6 %) Symptome des PONV früh und 10 Patientinnen (52,6 %) Symptome des PONV spät.

Tabelle 4: Häufigkeit von frühen und späten PONV-Ereignissen

	Gruppe 0	Gruppe 1
n	21 (%)	19 (%)
frühes PONV (Meßzeitpunkt 1 – 4)	4 (19,0)	6 (31,6)
spätes PONV (Meßzeitpunkt 5 – 6)	12 (57,1)	10 (52,6)

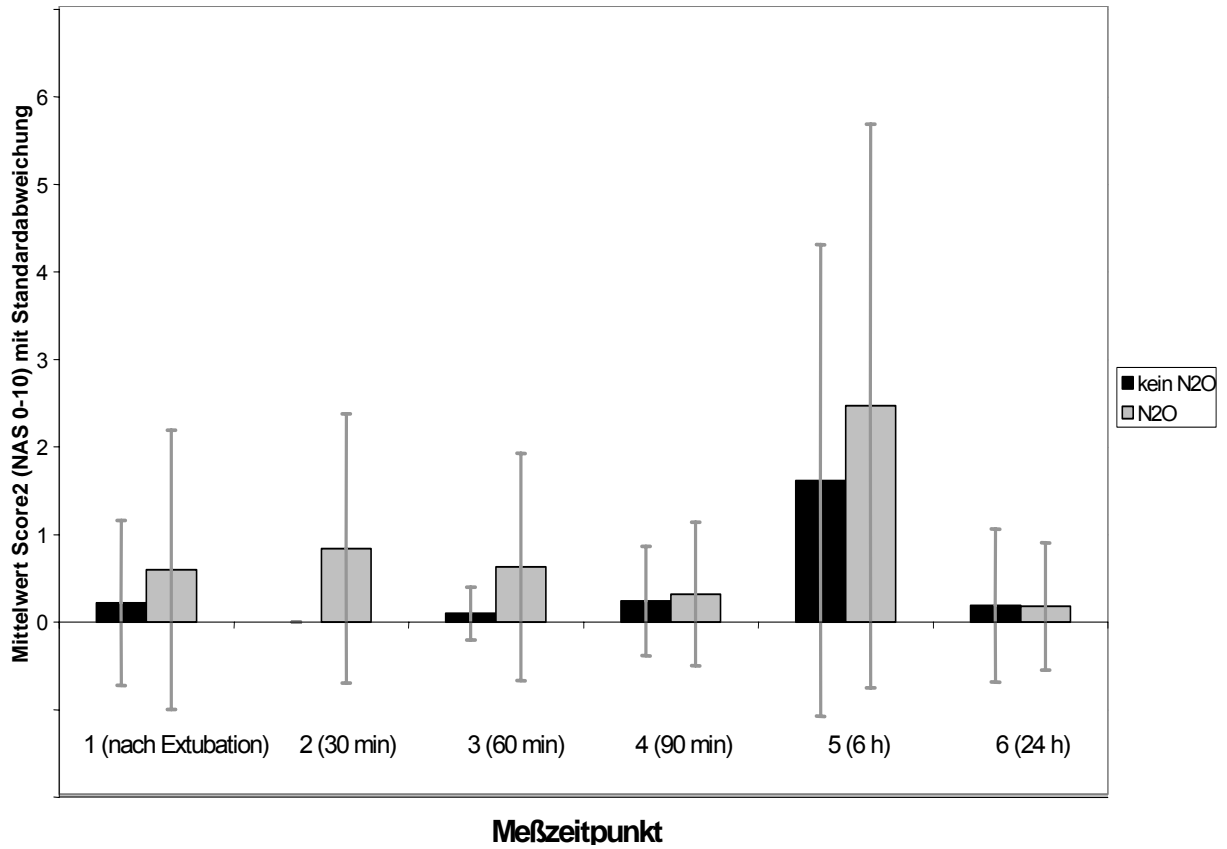
mittels Chi-Quadrat-Test zeigten sich keine signifikanten Unterschiede

Zwischen den Gruppen zeigte sich bei der Testung der Daten des Score 1 kein signifikanter Unterschied.

3.3.2 Score 2

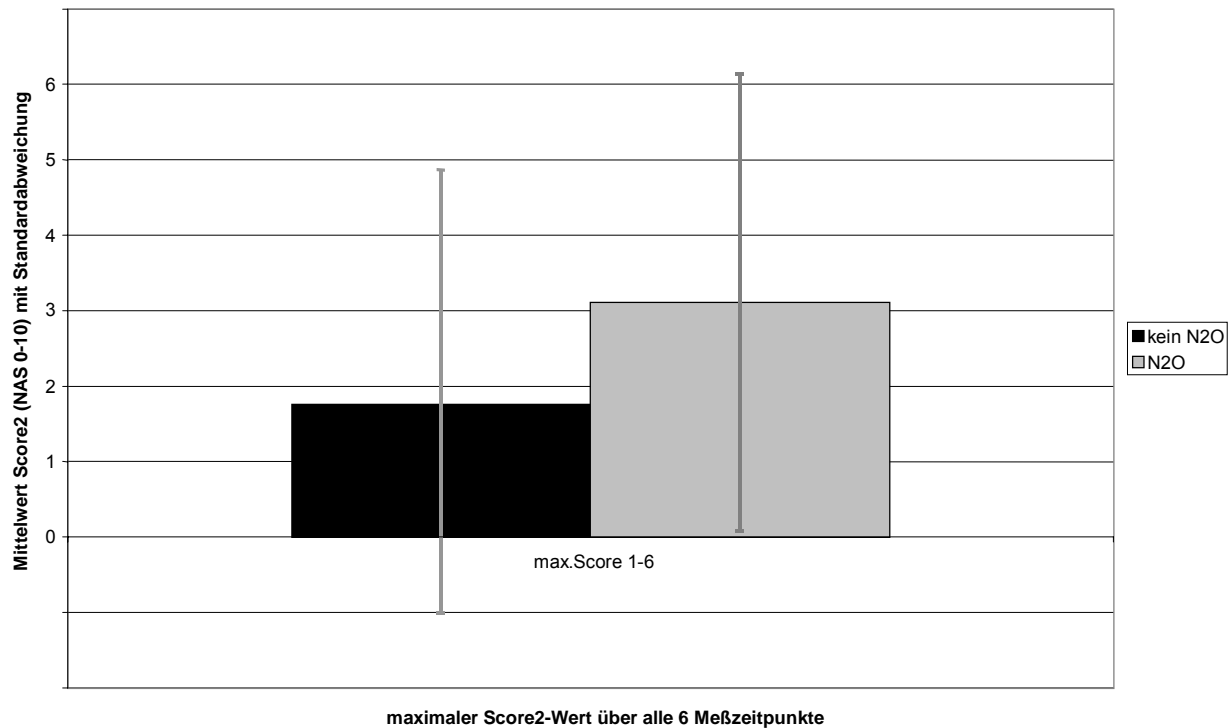
Mittels Score 2, einer numerischen 11-Punkt *rating scale* (0 –10), wurde die postoperative Selbsteinschätzung der Patientin untersucht. Auf die Frage „Wie stark ist ihr Missempfinden durch Übelkeit auf einer Skala von 0-10 ?“ sollten sich die Patientinnen zum jeweiligen Meßzeitpunkt entsprechend einordnen. Die rein grafische Darstellung ist der folgenden Abbildung zu entnehmen:

Abbildung 5: Mittelwerte Score 2 über 6 Meßzeitpunkte und Standardabweichung



Erfasst wurde zur statistischen Auswertung der maximale Score 2 aller Meßzeitpunkte 1 bis 6, wie er in der folgenden Abbildung dargestellt ist:

Abbildung 6: Mittelwert maximaler Score 2-Wert über alle 6 Meßzeitpunkte und Standardabweichung



mittels t-Test zeigt sich kein signifikanter Unterschied (weitere Auswertung siehe im Text)

Anhand der Ergebnisse von Score 2 konnte die primäre Forschungshypothese der Studie untersucht werden.

Hierzu war bei Studienplanung ein Vorgehen mittels zweistufigem adaptiven Verfahren nach Bauer und Köhne festgelegt worden. Als Signifikanz-Niveau wurde $\alpha = 0,05$ sowie eine Anzahl von 40 Patientinnen für die erste Stufe festgelegt.

Mit den maximalen Score 2 Werten über alle 6 Meßzeitpunkte errechnete sich mit 0,085 ein p_1 -Wert zwischen den festgelegten Grenzen von $\alpha_1 = 0,0233$ und $\alpha_0 = 0,50$, so dass die Fortführung der Studie mit der zweiten Stufe notwendig wurde. Mittels einseitigen t-Tests ergab sich bei einer *power* von 80 % eine notwendige Fallzahl für die zweite Stufe von 58 Patientinnen für jede Gruppe.

3.4 Auswertung der antiemetische Intervention

Bei 40 untersuchten Patientinnen wurde bei 19 (47,5 %) postoperativ antiemetisch interveniert.

In Gruppe 0 (kein N₂O) wurde bei 11 Patientinnen (52,4 %) ein- oder mehrmals ein Antiemetikum gegeben. Insgesamt kam es in dieser Gruppe zu 21 antiemetischen Interventionen.

In Gruppe 1 (N₂O) wurde bei 8 Patientinnen (42,1 %) ein- oder mehrmals ein Antiemetikum gegeben. Hier wurden insgesamt 12-mal Antiemetika verabreicht.

Eine frühe antiemetische Intervention wurde in Gruppe 0 (kein N₂O) bei 4 Patientinnen (19,04 %) durchgeführt. Es wurden insgesamt 4-mal Antiemetika verabreicht. In Gruppe 1 (N₂O) war früh keine antiemetische Therapie notwendig.

Späte antiemetische Interventionen wurden in Gruppe 0 (kein N₂O) bei 9 Patientinnen (42,9 %) (16 Medikamentengaben) und in Gruppe 1 (N₂O) auch bei 9 Patientinnen (47,4 %) (13 Medikamentengaben) durchgeführt.

Tabelle 5: Häufigkeit und Zeitpunkte antiemetischer Medikation

	Gruppe 0	Gruppe 1	p
n	21 (%)	19 (%)	
Anzahl der antiemetischen Medikationen			
früh und spät	21	12	0,636 [†]
früh	4	0	0,048 [†]
spät	16	13	0,928 [†]
Anzahl der Patientinnen mit antiemetischer Medikation	11 (52,4)	8 (42,1)	0,516 [‡]
früh und spät			
früh	5 (23,8)	0	0,023 [‡]
spät	9 (42,9)	9 (47,4)	0,775 [‡]

[†] p-Werte wurden mit Mann-Whitney-U Test berechnet

[‡] p-Werte wurden mit Chi-Quadrat-Test berechnet

3.5 Auswertung der postoperativen Opioidtherapie

Bei 40 untersuchten Patientinnen wurde bei 35 (87,5 %) postoperativ eine Therapie mit einem Opioid notwendig.

31 (77,5 %) Patientinnen erhielten Pethidin im Rahmen eines postoperativen Zitterns. In Gruppe 0 (kein N₂O) wurde bei 17 Patientinnen (81 %) aufgrund eines

postoperativen Zitterns Pethidin gegeben. In Gruppe 1 (N₂O) erhielten 14 Patientinnen (73,7 %) Pethidin.

16 (40 %) Patientinnen erhielten Morphin im Rahmen einer notwendigen postoperativen Schmerztherapie bei einer Schmerzeinschätzung auf der numerischen *rating scale* $\geq 3-4$. In Gruppe 0 (kein N₂O) wurde bei 6 Patientinnen (28,6 %) Morphin gegeben. In Gruppe 1 (N₂O) erhielten 10 Patientinnen (52,6 %) Morphin.