

## 4 Diskussion

### 4.1 Inzidenz von PONV

Die Ergebnisse der Studie zeigen nach Einschluss von 40 Patientinnen keine signifikante Reduktion der Inzidenz von PONV bei Verzicht auf N<sub>2</sub>O.

Dabei müssen die Ergebnisse nach Einschluss von 40 Patientinnen als erste Stufe einer zweistufigen Studie angesehen werden und erlauben aufgrund der Auswahl eines adaptiven statistischen Verfahrens jetzt die konkrete Berechnung der Fallzahl, nämlich 58 weitere Patientinnen pro Gruppe, der notwendigen zweiten Stufe.

Als Studienpopulation wurden bewusst Frauen ausgewählt, bei denen die Indikation zu einer gynäkologischen Laparoskopie gestellt wurde. Somit war eine hohe Inzidenz des zu untersuchenden Merkmals, der postoperativen Übelkeit und dem postoperativen Erbrechen, zu erwarten, welche sich mit 65% auch bestätigte. Die Literatur im Bezug auf PONV beschreibt hier verschiedene Risikofaktoren. Schlüssig dargestellt ist, dass Frauen häufiger als Männer erbrechen. Art und Lokalisation der Operation, hier die gynäkologische Laparoskopie, werden nach wie vor kontrovers als Ursache für PONV diskutiert. Zumindest für die Laparoskopie gibt es Hinweise auf einen Zusammenhang (Lindgren et al 1995). Aus diesen Gründen wurden einzig Patientinnen in die Studie eingeschlossen, die für eine geplante 60 bis 90 Minuten lange gynäkologische Laparoskopie vorgesehen waren. Die Art des operativen Vorgehens sowie die Narkosedauer unterschieden sich in den zu vergleichenden Gruppen nicht. Somit konnte der mögliche Einfluss dieser Faktoren ausgegrenzt werden. Eine weitere Selektion der Studienpopulation im Bezug auf Risikofaktoren, wie sie durch einzigen Einschluss von Frauen und die Auswahl einer Operation mit einer vermutlich höheren Inzidenz für PONV geschehen war, wurde bei Studienplanung als nicht sinnvoll angesehen. Möglich wäre der einzige Einschluss von Nichtraucherinnen sowie Patientinnen mit bekannter Anamnese von bereits aufgetretenem PONV oder aber einer Reiseerkrankung gewesen, was aber zu einer starken Einschränkung der Zahl einzuschließender Patientinnen geführt hätte.

Auffallend ist in der durchgeführten Untersuchung die deutlich höhere Inzidenz des PONV im Vergleich zu anderen Untersuchungen. Lonie verglich Patientinnen, bei denen eine gynäkologische Laparoskopie durchgeführt wurde, im Bezug auf postoperative Übelkeit und Erbrechen (Lonie et al 1986). Während die vorliegenden Daten eine Inzidenz (Übelkeit und Erbrechen) für die N<sub>2</sub>O Gruppe von 68,4% und für

die N<sub>2</sub>O-freie Gruppe von 61,9% aufzeigen, fand sich bei Lonie für Übelkeit eine Inzidenz von 49% (N<sub>2</sub>O) bzw. 46% (kein N<sub>2</sub>O). Signifikant unterschieden sich die Patientinnen nur bezüglich des Auftretens von Erbrechen (49% mit N<sub>2</sub>O und 17% ohne N<sub>2</sub>O), nicht aber im Bezug auf das Auftreten von Übelkeit. Die Daten von Lonie sind unter Vorbehalt zu beurteilen, da die postoperative Datenerfassung nur teils geblindet und nicht mittels eindeutiger Skalen zu festgelegten Meßzeitpunkten erfolgte. Die von Lonie beschriebene Verwendung von Enfluran als Hypnotikum würde eine höhere Inzidenz für PONV erwarten lassen. Allerdings wurden hier auch Risikofaktoren wie der Nichtraucherstatus oder aber eine positive Anamnese für PONV/Reisekrankheit nicht erfasst, sodass trotz einzigem Einschluss von Frauen möglicherweise eher Probandinnen mit einem niedrigen Risiko für PONV eingeschlossen wurden, welches sich dann in einer niedrigeren Inzidenz widerspiegelte.

Auch Sukhani verzichtete auf die Dokumentation von Risikofaktoren der eingeschlossenen Patientinnen, zeigte aber bei sorgfältig festgelegten Meßzeitpunkten einen fehlenden Einfluss durch N<sub>2</sub>O auf das Auftreten von PONV (29% mit N<sub>2</sub>O und 25% ohne N<sub>2</sub>O), was zumindest bezüglich des Einflusses von N<sub>2</sub>O, wenn auch nicht bezüglich der Inzidenz, den vorläufigen Daten der vorliegenden Arbeit entspricht (Sukhani et al 1994). Eine mögliche Erklärung für die deutlich höhere Inzidenz in der vorliegenden Arbeit im Vergleich zu Lonie und Sukhani ist die dort kürzere Anästhesiedauer im Sinne einer kürzeren Konfrontation der Patientinnen mit emetogenen Substanzen, was aber aufgrund der geringfügigen Unterschiede der Anästhesiedauer nicht schlüssig erscheint.

Arellano untersuchte als sekundäre Fragestellung die Inzidenz postanästhetischer Nebenwirkungen und fand bei Verzicht auf N<sub>2</sub>O in der einen Gruppe auch keinen signifikanten Unterschied im Bezug auf PONV (Arellano et al 2000).

Arellano und Sukhani untersuchten Patientinnen im Rahmen einer ambulanten Versorgung, die nur mittels Telefoninterview nach 24 h erfasst werden konnten. Lonie erfasste postoperativ die Daten unter anderem mittels eines freien Gesprächs am Morgen des ersten postoperativen Tages. Diese möglicherweise nicht so sorgfältige Datenerfassung kann eine Erklärung für die niedrigen Inzidenzen von PONV in diesen Studien sein.

Bei der vorliegenden Studie fiel im Rahmen der postoperativen Datenerfassung auf, dass einzelne Patientinnen schwerwiegende Übelkeit am OP-Tag am ersten

postoperativen Tag als nicht mehr so dramatisch erinnerten. Eine einmalige Erfassung der gesamten postoperativen Symptomatik nach 24 h scheint problematisch. Sinnvoll scheint eine engmaschige Abfrage der Symptomatik zu definierten postoperativen Zeitpunkten zu sein.

Felts zeigte einen signifikanten Einfluss durch Verzicht auf  $N_2O$  auf postoperative Übelkeit und Erbrechen (Felts et al 1990). Auffällig ist auch hier eine im Vergleich zur durchgeführten Studie sehr niedrige Inzidenz von PONV ( $N_2O$  frei 9,3 % vs.  $N_2O$  29,2 %), die möglicherweise durch Felts bewussten intraoperativen Verzicht auf Opioiden erklärt werden kann. Der Verzicht auf die Gabe von Opioiden, insbesondere zur Intubation und zum laparoskopisch intraabdominell operativen Vorgehen scheint im Studienprotokoll der durchgeführten Studie nicht sinnvoll. Felts schloss einzig laparoskopisch durchgeführte Tubenligaturen mit einer zwischen den untersuchten Gruppen vergleichbaren, aber nicht konkret genannten Operationsdauer ein. Die Reduktion der vorhandenen Risikofaktoren ist heute im Umgang mit dem Problem PONV ein etabliertes Vorgehen. Der Verzicht auf den Risikofaktor Opioid geht aber mit dem Fehlen einer adäquaten Analgesie im Rahmen der Allgemeinanästhesie einher und sollte heute einzig bei Kombination mit oder alternativer Verwendung eines Regionalanästhesieverfahrens angewandt werden.

Myles untersuchte als primäre Fragestellung den Einfluss durch Verzicht auf  $N_2O$  auf die Krankenhausverweildauer sowie sekundär die Inzidenz postoperativer Komplikationen bei Verzicht auf  $N_2O$  (Myles et al 2007). Dargestellt wurde in der Gruppe mit Verwendung von  $N_2O$  ein signifikant gehäuftes Auftreten schwerer Übelkeit oder schweren Erbrechens. Während in der vorliegenden Studie ein Studiendesign gewählt wurde, dass die inspiratorische  $N_2O$ -Fraktion als einzigen Unterschied der beiden zu vergleichenden Gruppen vorsieht ( $FIN_2O$  0 % vs. 65-70 %) und in beiden Gruppen eine inspiratorische Sauerstofffraktion von 30-35 % verwendet, beschreibt Myles in der  $N_2O$ -freien Gruppe eine inspiratorische Sauerstofffraktion von 80 %, so dass unklar bleibt, ob die gesehenen Effekte auf den Verzicht von  $N_2O$  oder aber das supplementierende Angebot von Sauerstoff zurückzuführen sind. Auch Eger wählte 1990 ein Studiendesign, in dem er eine Gruppe mit einem inspiratorischen Gasgemisch vom 40% Sauerstoff und 60%  $N_2O$  mit einer Gruppe von sogar 100% Sauerstoff verglich (Eger et al 1990). Im Gegensatz zu Myles fand er keinen Unterschied im Bezug auf postoperative unerwünschte Ereignisse wie unter anderem Übelkeit und Erbrechen.

Kritisch zu beurteilen sind bei Myles wie auch schon bei anderen Studien die fehlende Festlegung von Meßzeitpunkten sowie die teilweise Datenerfassung mittels Telefoninterview.

#### **4.2 Ausprägung von PONV**

Viele Autoren wie auch Myles untersuchten die Inzidenz von PONV, verzichteten aber auf eine Untersuchung der Ausprägung der Symptomatik. Apfel und Kollegen schlagen hier zur Quantifizierung der Symptomatik die auch in der Schmerztherapie genutzte visuelle Analogskala (0-10 oder 0-100) oder aber eine numerische 11-Punkt Skala (0-10) vor (Apfel et al 2002, Boogaerts et al 2000). In der vorliegenden Arbeit zeigt sich keine signifikante Reduktion des Schweregrads von PONV bei Verzicht auf N<sub>2</sub>O mittels Erfassung mit einer numerischen Skala. Erneut muss dieses Ergebnis als erste Stufe einer zweistufigen Studie angesehen werden.

Bei der Erfassung der postoperativen Daten, insbesondere dem Score 2 als numerischer Skala (0-10) und der Einstufung der PONV-Symptomatik mittels Score 1, fiel bei 5 Patientinnen ein zeitlicher Zusammenhang mit der ersten postoperativen Nahrungsaufnahme auf. Teils bis dahin ohne jegliche PONV-Symptomatik, kam es dann zu einmaligem oder mehrfachem Erbrechen. Die postoperative Flüssigkeits- und Nahrungskarenz lag in der Verantwortung des Operateurs und wurde auf der Station individuell gehandhabt. Der Zusammenhang zwischen der ersten postoperativen Speisenaufnahme und Übelkeit und Erbrechen ist aber systematisch bisher nicht untersucht. Jin fand keinen Zusammenhang zwischen der postoperativen oralen Flüssigkeitsaufnahme und PONV (Jin et al 1998). Andere Autoren nennen einen Zusammenhang zwischen mangelnder Hydratation und PONV (Kovac et al 2000).

#### **4.3 Demographische und perioperative Daten der Patientinnen**

Zur Darstellung der Vergleichbarkeit der randomisierten Gruppen wurde in der vorliegenden Arbeit neben demographischen und weiteren perioperativen Daten der von Apfel beschriebene Score zur Erfassung des Risikos eines PONV genutzt. Dabei wurde präoperativ von einer nicht notwendigen postoperativen Opioidtherapie ausgegangen, so dass dieser Risikofaktor zunächst nicht in den Score einging.

Präoperativ betrachtet zeigte sich für die N<sub>2</sub>O Gruppe ein vorhergesagtes Risiko von 36% und für die N<sub>2</sub>O-freie Gruppe von 43%. Es bestand kein signifikanter Unterschied.

Postoperativ wurde der Score erneut mit Berücksichtigung der erfolgten Opioidtherapie erhoben. Sowohl bezüglich des Opioidgebrauchs als auch bezüglich des Apfel Scores gab es keinen signifikanten Unterschied.

Postoperativ betrachtet zeigte sich für die N<sub>2</sub>O Gruppe ein vorhergesagtes Risiko von 53% und für die N<sub>2</sub>O-freie Gruppe von 61%. Bei in der Studie aufgetretenen Inzidenzen von 68,4% (N<sub>2</sub>O) und 61,9% (kein N<sub>2</sub>O) konnte der Apfel Score das PONV Risiko für die untersuchte Studienpopulation genau vorhersagen. Bei Betrachtung der einzelnen Patientinnen zeigt sich aber, dass es nach wie vor schwierig ist, mittels eines Scores die PONV-Wahrscheinlichkeit hervorzusagen, da auch bei den untersuchten Patientinnen solche mit geringem vorhergesagtem Risiko an postoperativer Übelkeit litten oder gar erbrachen als auch solche Patientinnen mit hohem Risiko keine Symptome zeigten. Tramèr betont dies in seiner Übersichtsarbeit (Tramèr 2007) und verweist auf die Arbeit von Kranke, der als einzigen gut korrelierbaren Faktor zum Auftreten postoperativer Übelkeit die Anzahl der prophylaktisch verabreichten Antiemetika darstellt (Kranke et al 2007).

In der vorliegenden Studie erhielten 31 der 40 Patientinnen (77,5%) postoperativ nach Ermessen des Aufwachraumarztes aufgrund eines postoperativen Zittern Pethidin (25-50 mg iv). Da die postoperative Opioidtherapie als ein Risikofaktor validiert ist, sollte hier im Sinne eine Risikoreduktion ein alternatives Vorgehen gewählt werden. Neben einer Wärmezufuhr wird die Gabe von Clonidin als eine medikamentöse Option bei postoperativem Zittern beschrieben.

Einige Patientinnen erhielten aufgrund postoperativer Schmerzen (NRS  $\geq$  3-4) Morphin. Insgesamt zeigte sich zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied im Bezug auf die Opioidtherapie. Sicherlich handelt es sich bei Übelkeit und Erbrechen um eine dosisabhängige unerwünschte Nebenwirkung. Ob sich Opioide, hier Pethidin und Morphin, in ihrem emetogenen Potential und als Risikofaktor für PONV unterscheiden, ist bisher kontrovers beschrieben (van den Berg et al 1999, Bellville et al 1960).

Die Auswahl von Patientinnen mit potentiell hohem Risiko für PONV, die sich in der vorliegenden Studie mit 65% bestätigt, wirft die Frage auf, ob bei dem heutigen Wissenstand ein Studiendesign mit bewusstem Verzicht auf eine antiemetische

Prophylaxe vertretbar ist. Die präoperative Gabe von Steroiden (z.B. Dexamethason) als auch die intraoperative Gabe von Dopamin-D<sub>2</sub>-Antagonisten (z.B. Droperidol) als auch Serotonin-(5HT<sub>3</sub>-) Antagonisten (z.B. Ondansetron) ist in ihrer einzelnen als auch kombinierten sogar additiven prophylaktischen Wirkung mehrfach beschrieben worden und erlaubt heute nach Identifikation risikobehafteter Patienten eine gezielte Prophylaxe einer insbesondere aus Patientensicht sehr belastenden Symptomatik. Da eine solche Prophylaxe in der klinischen Arbeit heute zur Routine gehört, ist eine Fortführung der Studie ohne antiemetische Prophylaxe mit Einschluss weiterer Patientinnen für ein valides Ergebnis sicherlich zu diskutieren.

In der vorliegenden Studie war bei Auftreten von Übelkeit oder Erbrechen ein standardisiertes medikamentöses Vorgehen festgelegt. Zwischen den untersuchten Gruppen gab es im Bezug auf Anzahl und Zeitpunkte keine signifikanten Unterschiede. Auffällig ist die Anzahl antiemetischer Medikationen im Vergleich zur Anzahl der Zeitpunkte, an denen Patientinnen unter Übelkeit oder Erbrechen litten. So werden mehrfach Episoden mit Übelkeit und Erbrechen dokumentiert, gehen aber nicht zeitgleich mit einer antiemetischen Therapie einher. Obwohl das die Patientinnen betreuende pflegerische sowie ärztliche Personal über klar formulierte Anordnungen im Verordnungsbogen der Patientenakte instruiert war, zeigte sich häufig eine fehlende oder aber vom Studienprotokoll abweichende und teils nicht sinnvolle Therapie der Symptomatik. Möglicherweise wird PONV vom behandelnden ärztlichen wie auch pflegerischen Personal nach wie vor als eine harmlose, da meist selbstlimitierende Problematik gesehen und entsprechend zurückhaltend therapiert. Die demographischen Daten wie Alter, Gewicht, Größe, Nichtraucherstatus sowie eine positive Anamnese auf PONV oder Reisekrankheit unterschieden sich zwischen den untersuchten Gruppen nicht. Auch die perioperativen Daten wie Anästhesiedauer und Menge der angewendeten Medikation ergaben keinen Unterschied.

In der vorliegenden Arbeit wurde ein Studiendesign gewählt, welches im Ablauf einzig die Verwendung von N<sub>2</sub>O als Variable vorsieht. Durch Verzicht auf die hypnotische und analgetische Wirkung in der Gruppe ohne Verwendung von N<sub>2</sub>O muss hier sichergestellt sein, dass mittels der verwendeten Anästhetika eine ausreichende Anästhesie gewährleistet ist. Für Remifentanil und Propofol als kontinuierlich intravenös zugeführte Anästhetika wurde Dosierungen gewählt, die nach klinischer Erfahrung sowohl mit als auch ohne Anwendung von Lachgas

ausreichen. Zudem war es dem narkoseführenden Anästhesisten jederzeit möglich, die vorgeschlagenen Dosierungen nach klinischen Zeichen anzupassen. Die letztlich gewählten Dosierungen ergaben keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

Das Problem der verschiedenen Variablen bei der Untersuchung von Lachgaseinflüssen wird von verschiedenen Autoren diskutiert. Zunächst einmal gibt es eine Vielzahl von Untersuchungen, die diverse Anästhetikakombinationen mit verschiedenen Variablen miteinander vergleichen und Aussagen zur Ursächlichkeit von PONV treffen. Verschiedene Untersuchungen nutzen die Kombination eines Opioids mit einem inhalativen Hypnotikum mit oder ohne N<sub>2</sub>O zur Untersuchung der postoperativen Übelkeit. Zwecks Gewährleistung einer ausreichenden Anästhesie wird in der Gruppe mit Verzicht auf N<sub>2</sub>O das volatile Hypnotikum auf eine entsprechende mittlere alveoläre Konzentration nach oben angepasst und sorgt mit seiner dosisabhängigen emetogenen Potenz wiederum für eine fragliche Aussage (Kortilla et al 1987).

#### **4.4 Intraoperative Wachheit bei Verzicht auf N<sub>2</sub>O**

Tramèr wies in seiner Metaanalyse auf das mögliche Problem einer intraoperativen Wachheit bei Verzicht auf N<sub>2</sub>O hin (Tramèr 1996). In der durchgeführten Studie wurde dieser Parameter nicht systematisch erfasst. Allerdings berichtete keine der Patientinnen postoperativ über Erfahrungen im Bezug auf eine intraoperative Wachheit. Eger fand in seiner Arbeit (O<sub>2</sub> 40%/N<sub>2</sub>O 60% vs. O<sub>2</sub> 100%) zwar keinen Unterschied im Bezug auf die Zufriedenheit, die er am zweiten postoperativen Tag abfragte, jedoch fanden sich in der N<sub>2</sub>O-freien Gruppe signifikant mehr Patienten, die auf Nachfrage ein teils beängstigendes Ereignis während der Narkose erinnerten (Eger et al 1990). Apfel äußert sich bezüglich des Verzichts auf N<sub>2</sub>O dahin, dass der Gebrauch einer total intravenösen Anästhesie und sinnvolle Antiemetika das relative Risiko für das Auftreten von Erbrechen und Übelkeit zu einem ähnlichen Grad beeinflussen. Seine Konsequenz ist hier die Anwendung eines kostengünstigen und sicheren Verfahrens mit einem Antiemetikum anstatt einer kostengünstigeren Verwendung von kontinuierlichem Propofol mit Verzicht auf N<sub>2</sub>O. Die Verwendung von N<sub>2</sub>O bei Beachtung der bekannten Kontraindikationen erlaubt dabei die Reduktion der Wahrscheinlichkeit von intraoperativer Wachheit (Apfel et al 2004).

#### **4.5 Operationsbedingungen bei Verwendung von N<sub>2</sub>O**

Häufig wird bei intraabdominellen Eingriffen, insbesondere bei Darmchirurgie, auf die Verschlechterung der operativen Bedingungen durch Anwendung von N<sub>2</sub>O aufgrund vermehrter Darm-Distensionen hingewiesen (Akça et al 2004). Bezüglich der Gruppenzugehörigkeit geblindete Operateure konnten aber in verschiedenen Studien intraoperativ anhand des Situs nicht erkennen, ob die Patienten N<sub>2</sub>O erhielten oder nicht (Taylor et al 1992). In der vorliegenden Studie gab es, ohne das allerdings die Operationsbedingungen systematisch erfasst wurden, keinen Hinweis auf eingeschränkte operative Bedingungen unter Verwendung von N<sub>2</sub>O. Die bei Taylor genannten Operationsdauern lagen bei 72 bis 82 min und sind somit geringfügig kürzer als in dem hier untersuchten Patientenkollektiv (90 bis 107 min). Vermutlich führen aber deutlich längere abdominalchirurgische Prozeduren zu einer ausgedehnteren Äquilibration zwischen Darmgasen und N<sub>2</sub>O und verursachen somit ein größeres gastrointestinales Volumen mit daraus resultierender Verschlechterung des Situs.

#### **4.6 Methode der Arbeit**

Die methodische Stärke der Arbeit liegt in der Art des Studiendesigns. Die zu vergleichenden Gruppen unterscheiden sich einzig in der Verwendung von N<sub>2</sub>O. Es gibt keine weiteren Variablen, wie es Myles in seiner Arbeit darstellte, in dem die untersuchte Gruppe ohne Verwendung von N<sub>2</sub>O mit einer FIO<sub>2</sub> von 80% anästhesiert wurde. Wie schon unter 4.1 diskutiert, lässt somit Myles offen, ob der beschriebene Effekt auf den Verzicht von N<sub>2</sub>O oder aber die deutlich erhöhte inspiratorische Sauerstofffraktion zurückzuführen ist.

Weiterhin findet sich nach Abschluss der Datenerfassung ein nahezu vollständiger Datensatz. Patientinnen und das perioperativ betreuende Personal waren durchgehend bis zum Abschluss der jeweiligen Datenerhebung für die Gruppenzuordnung geblindet. Die postoperativen Daten wurden bei allen Patientinnen von einem einzigen Untersucher, der jeweils auch bis zum Abschluss der Datenerhebung für das Anästhesieverfahren geblindet war, durchgeführt.

Problematisch ist der Abbruch der Studie nach erfolgter erster Stufe, so dass das Ergebnis nur unter Vorbehalt zu sehen ist. Ursächlich für die Nicht-Fortführung der zweiten Stufe war bei notwendiger Fallzahl von weiteren 116 Patientinnen bei gleich bleibender Einschlussfrequenz ein abzusehender Zeitaufwand von circa 3 Jahren.

Gleichzeitig musste aufgrund struktureller Änderungen der Gynäkologischen Klinik eher mit einer Reduktion der Anzahl einzuschließender Patientinnen gerechnet werden. Möglich wäre die Fortführung der Studie, nämlich die 2. Stufe, im Rahmen einer gynäkologischen Klinik, die aufgrund der auf dem OP-Plan gelisteten Laparoskopien mit einer geplanten Dauer von 60 bis 90 Minuten eine höhere Einschlussfrequenz zulässt.

Im perioperativen Ablauf zeigten sich nach Darstellung der durchgeführten antiemetischen Therapie häufige Abweichungen vom Studienprotokoll bei Art des Wirkstoffs und Indikation, obwohl dies im Studienprotokoll klar festgelegt war. Diese uneinheitliche Vorgehensweise stellt die Vergleichbarkeit der Gruppen in Frage.

Wie schon unter 4.3 dargestellt, ist nach heutigem Wissenstand, die Frage der fehlenden antiemetischen Prophylaxe bei bekannter sehr hoher Inzidenz zu diskutieren und stellt hier im Interesse der einzuschließenden Patientinnen sicher ein gewichtiges Argument gegen die Fortführung der Studie.