

Droperidol im Vergleich zu 5-HT₃-Antagonisten zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase

- Eine Metaanalyse kontrollierter randomisierter Studien -

Droperidol compared to 5-HT₃-antagonists for prophylaxis of postoperative nausea and vomiting - A meta-analysis of controlled randomised studies

L. H. J. Eberhart, A. M. Morin, U. Bothner und M. Georgieff

Universitätsklinik für Anästhesiologie, Universität Ulm (Direktor: Prof. Dr. M. Georgieff)

Zusammenfassung:

Zielsetzung: Ziel der Untersuchung war, Droperidol mit den neuen 5-HT₃-Antagonisten (Dolasetron, Granisetron, Ondansetron, Tropisetron) bei der Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase (PONV) zu vergleichen. Dazu wurden sämtliche verfügbaren randomisierten, kontrollierten Vergleichsstudien metaanalytisch aufgearbeitet.

Material und Methoden: Es wurde eine systematische Literatursuche in den Literaturdatenbanken Medline, EMBASE und der Cochrane-Library durchgeführt. Darüber hinaus wurden die Datenbanken der Hersteller, Literaturverzeichnisse von Übersichtsarbeiten und aktuelle Ausgaben lokal verfügbarer Anästhesiejournale manuell durchsucht. Als Hauptzielgröße wurde der Anteil der Patienten extrahiert, die nach einer antiemetischen Prophylaxe mit Droperidol bzw. einem 5-HT₃-Antagonisten während des postoperativen Beobachtungszeitraums (unterteilt in "früh": 0-6 Stunden und "spät": 0-48 Stunden) komplett frei von Übelkeit und Erbrechen geblieben waren. Es wurden anhand dieser Daten die "gepoolte odds ratio" (OR) und die "numbers-needed-to-treat" (NNT) sowie die dazu gehörigen 95%-Konfidenzintervalle (jeweils in Klammern aufgeführt) mit Hilfe eines Modells der zufälligen Effekte (random effects model) berechnet.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 62 Studien mit insgesamt 7.075 Patienten (3.743 mit Droperidol- und 3.332 mit 5-HT₃-Prophylaxe) in die Analyse eingeschlossen. Werden alle 5-HT₃-Antagonisten zusammengefaßt und mit Droperidol verglichen, erweisen sie sich als signifikant effektiver sowohl für "frühes PONV" (OR: 1,51 (1,19-1,93)) als auch für "spätes PONV" (OR: 1,56 (1,28-1,90)). Es müssen 15 (19,5-36) Patienten mit einem 5-HT₃-Antagonisten behandelt werden, damit 1 Patient, der trotz Prophylaxe mit Droperidol innerhalb der ersten 6 postoperativen Stunden noch unter PONV gelitten hätte, nicht unter diesen Beschwerden leidet. Der entsprechende NNT-Wert für "spätes PONV" liegt bei 11,1 (7,7-18,9). Diese signifikanten Effekte beruhen aber nur auf Studien, die mit Ondansetron und Granisetron durchgeführt wurden

(90% aller Studien). Für Dolasetron (2 Studien) und Tropisetron (3 Studien) liegen dagegen noch keine ausreichenden Daten vor, um mögliche Vorteile gegenüber Droperidol statistisch nachweisen zu können. Unter den 5-HT₃-Antagonisten sticht besonders das Granisetron hervor, das den vorliegenden Untersuchungen zufolge deutlich effektiver ist als die anderen Vertreter aus dieser Substanzklasse ("frühes PONV" OR: 3,15 (2,19-4,54); "spätes PONV" OR: 2,96 (2,18-4,03)). Dieses Ergebnis muß aber mit Vorsicht interpretiert werden, da 19 der 20 vorliegenden Studien von einer einzigen Arbeitsgruppe publiziert wurden. Deren Ergebnisse legen den Verdacht nahe, daß es sich dabei um einen systematischen Fehler handeln könnte.

Schlußfolgerungen: Von den untersuchten Einzelsubstanzen sind nur Ondansetron und Granisetron ausreichend evaluiert und erweisen sich dem Droperidol gegenüber als überlegen. Dieser Unterschied ist aber wegen der hohen NNT von keiner besonderen klinischen Relevanz. Droperidol hat damit weiterhin seinen festen Platz in der PONV-Prophylaxe von Risikopatienten.

Einleitung

Eine Umfrage unter klinisch tätigen Anästhesisten ergab, daß Droperidol und Vertreter der 5-HT₃-Rezeptorantagonisten als die effektivsten Antiemetika in der Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase (PONV) angesehen werden (6). Sowohl für Ondansetron als auch für Droperidol liegen bereits Metaanalysen randomisierter kontrollierter Studien zur Prophylaxe von PONV im Vergleich zu Placebo vor (7, 14). Die Ergebnisse beider Analysen lassen sich aber nur bedingt direkt miteinander vergleichen, da völlig unterschiedliche Originaluntersuchungen für die Metaanalysen verwendet wurden. Mittlerweile liegen aber ausreichend viele Studien vor, in denen Droperidol direkt mit einem 5-HT₃-Antagonisten verglichen wurde. In der vorliegenden Untersuchung wurden daher mit der Technik der

Metaanalyse alle verfügbaren prospektiven, kontrollierten und randomisierten Studien analysiert, die einen solchen direkten Wirksamkeitsvergleich durchgeführt haben.

Methodik

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach randomisierten, kontrollierten Studien durchgeführt, die die Effektivität von Droperidol versus einem 5-HT₃-Antagonisten (Dolasetron, Granisetron, Ondansetron oder Tropisetron) in der Prophylaxe von PONV nach Allgemeinanästhesien untersuchten. Dazu wurde eine computergestützte Literatursuche ab dem Jahr 1990 unter Verwendung verschiedener Suchprofile ohne Spracheinschränkung in den Literaturdatenbanken Medline, EMBASE und der Cochrane-Library durchgeführt. Darüber hinaus wurden die Hersteller der verschiedenen Präparate angeschrieben und gebeten, Originalliteratur zur Verfügung zu stellen. Außerdem wurden die Literaturangaben von Originalarbeiten und Übersichtsarbeiten nach weiteren Artikeln durchsucht. Abstracts oder unveröffentlichte Beobachtungen wurden nicht berücksichtigt. Das Datum der letzten Literatur-Recherche war der 01.12.1999. Zusätzlich durchsuchten wir manuell alle lokal verfügbaren anästhesiologischen Journale bis zu den jeweiligen Dezember-Ausgaben des Jahres 1999. Retrospektive Arbeiten oder Studien, die ohne adäquate Randomisierung durchgeführt worden waren, wurden nicht berücksichtigt.

Zwei Autoren (7, 12) beurteilten die Verwertbarkeit einer Untersuchung und extrahierten unabhängig voneinander folgende Daten: Inzidenzen von PONV, Art des 5-HT₃-Antagonisten, Antiemetikadosis, Art und Zeitpunkt der Applikation, durchschnittliches Gewicht der Patienten.

Als Zielgröße wurde der Anteil der Patienten gewertet, die innerhalb des Untersuchungszeitraums komplett frei von Übelkeit und Erbrechen waren. Alle anderen Patienten, die postoperativ entweder unter Übelkeit gelitten hatten oder mindestens einmal gewürgt oder erbrochen hatten, wurden als "PONV-Patienten" gewertet. Andere Angaben zum Auftreten von PONV (z.B. PONV-Schweregrade, Gesamtzahl emetischer Episoden, Zeitdauer bis zur ersten emetischen Episode) wurden nicht berücksichtigt. Wegen der unterschiedlichen Beobachtungszeiträume in den einzelnen Studien wurde die kumulative PONV-Häufigkeit innerhalb der ersten 6 Stunden postoperativ ("frühes PONV") und die kumulative PONV-Häufigkeit innerhalb der ersten 48 Stunden postoperativ ("spätes PONV") separat erfaßt. Dieses Vorgehen orientiert sich eng an der Methodik bereits publizierter systematischer Übersichtsarbeiten zu diesem Thema (7, 14). Insbesondere die kumulative Erfassung von allen PONV-Ereignissen bei der Auswertung von "spätem PONV", d.h. PONV innerhalb der ersten 6 Stunden wurde bei dieser Auswertung mitgezählt, wurde in dieser Form von den anderen Arbeiten übernommen, um eine möglichst

gute Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten.

Statistik

Das Vorgehen bei der Auswertung der Daten wurde vor Beginn der Datenextraktion festgelegt. Die Eingabe der extrahierten Daten und die statistische Datenanalyse erfolgte mit dem Programm RevMan 4.03 (13). Da die Daten durchweg eine hohe Heterogenität aufwiesen, wurde bei allen Berechnungen der gepoolten Daten ein Modell der zufälligen Effekte (random effects model) gewählt (5). Die Zusammenfassung und relative Gewichtung der einzelnen Studien erfolgte mit dem von *Mantel-Haenszel* beschriebenen Vorgehen (Zusammenfassen mehrerer 4-Feldertafeln und deren kumulative statistische Analyse).

Folgende statistische Kenngrößen wurden mit diesem Modell mit den jeweiligen 95%-Konfidenzintervallen berechnet:

- Zuschreibbares Risiko (odds-ratio; OR)
- Relatives Risiko (RR): Ein signifikantes Ergebnis, d.h. der 5-HT₃-Antagonist ist effektiver (OR bzw. RR > 1,0) oder weniger effektiv als Droperidol (OR bzw. RR < 1,0), wird bei diesen beiden Größen dann angenommen, wenn die Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle die Zahl 1,0 selbst nicht mit einschließen.
- Numbers needed to treat (NNT): Diese Größe gibt an, wie viele Patienten mit einem 5-HT₃-Antagonisten behandelt werden müssen, damit ein Patient, der nach Prophylaxe mit Droperidol noch von PONV betroffen gewesen wäre, durch die Gabe eines 5-HT₃-Antagonisten vor PONV bewahrt werden kann. Damit stellt die NNT eine für die klinische Praxis anschauliche Größe dar, um die Effektivität einer Methode zu beurteilen (4). Rechnerisch ist die NNT der Umkehrbruch der absoluten PONV-Reduktion (1/(PONV-Inzidenz der Droperidolgruppe minus PONV-Inzidenz der 5-HT₃-Gruppe)).

Ergebnisse

Insgesamt wurden mit dem beschriebenen Vorgehen 66 Artikel identifiziert, die den Suchkriterien entsprachen. Davon wurden 4 aus nachfolgend aufgeführten Gründen nicht ausgewertet:

- aus dem Artikel waren keine nominalen Daten zu extrahieren (35, 37)
- Studie nicht randomisiert (40)
- Studie liegt als Doppelpublikation vor (49b).

Die Referenzen der analysierten sowie die der ausgeschlossenen Untersuchungen befinden sich im Anhang der Arbeit. In Tabelle 1 finden sich wichtige Informationen zu den Studien, die für die Analysen

Klinische Anästhesie

Tabelle 1: Allgemeine Daten zu den Vergleichstudien Droperidol vs. 5-HT₃-Antagonist.

	Studien mit Dolasetron	Studien mit Granisetron	Studien mit Ondansetron	Studien mit Tropisetron
Gesamte Anzahl der Studien	2	20	37	3
Anzahl der Studien mit Daten zu "frühem PONV" 1	9	20	1	
Anzahl der Studien mit Daten zu "spätem PONV" 1	14	31	3	
Zahl der Studien mit Kindern	0	4	14	0
Gesamte Patientenzahl in Studien	111	1856	4743	365
Anzahl der Patienten mit 5-HT ₃ -Antagonist	56	912	2178	186
Anzahl der Patienten mit Droperidol	55	944	2565	179
Dosis des 5-HT ₃ -Antagonisten* (µg/kg)	460 (176-744)	40 (40-48)	66 (57-111)	76 (69-84)
Droperidoldosis* (µg/kg)	22 (10-35)	23 (22-30)	21 (18-68)	50 (18-81)
Zeitpunkt der Applikation: Prämedikation	1	0	0	0
Einleitung	0	21	35	1
Ausleitung	1	0	4	1
Postoperativ	0	0	0	1

*Angabe als Median (25%-75%-Perzentile)

verwendet wurden (z.B. Anzahl der Studien, untersuchte Patientenzahlen, etc.). Ein Großteil der verfügbaren Studien wurde dabei mit Ondansetron oder Granisetron durchgeführt. Dagegen liegen für Dolasetron und Tropisetron – und damit ausgerechnet für diejenigen Substanzen, die in Deutschland für die Prophylaxe und Therapie von PONV zugelassen sind, nur vereinzelt Studienergebnisse vor.

In einem ersten analytischen Schritt wurde in einem L'Abbe-Plot (11) der prozentuale Anteil von Patienten aufgetragen, die nach prophylaktischer Applikation von Droperidol bzw. einem 5-HT₃-Antagonisten im Untersuchungszeitraum unter PONV litten. Abbildung 1 bezieht sich auf "frühes PONV", Abbildung 2 entsprechend auf "spätes PONV". Dabei entspricht jeder Punkt in dem entste-

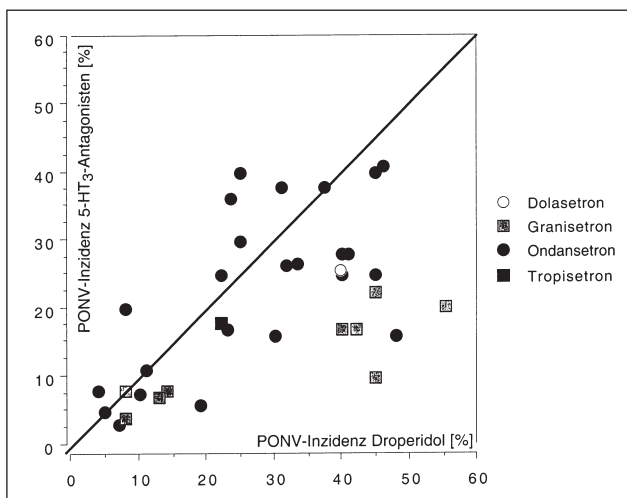


Abbildung 1: L'Abbe-Plot aller Studien mit Daten zur Inzidenz von „frühem PONV“. Punkte unterhalb der 45-Grad Winkelhalbierenden repräsentieren Studien mit einem besseren Ergebnis der 5-HT₃-Gruppe. Punkte über der Winkelhalbierenden stehen für Studien, in denen die Droperidolgruppe eine geringere PONV-Inzidenz aufwies.

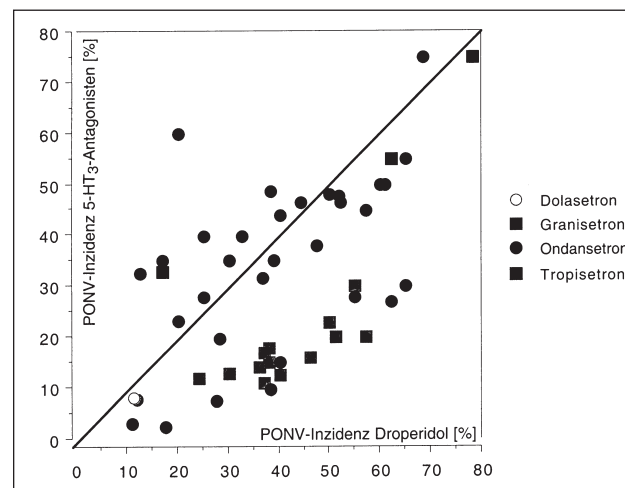


Abbildung 2: L'Abbe-Plot aller Studien mit Daten zur Inzidenz von „spätem PONV“. Punkte unterhalb der 45-Grad Winkelhalbierenden repräsentieren Studien mit einem besseren Ergebnis der 5-HT₃-Gruppe. Punkte über der Winkelhalbierenden stehen für Studien, in denen die Droperidolgruppe eine geringere PONV-Inzidenz aufwies.

Tabelle 2: Droperidol vs. Ondansetron zur Prophylaxe von PONV 0-6 Stunden postoperativ ("frühes PONV"). Übersicht und metaanalytische Auswertung von 20 Studien mit 23 Vergleichsgruppen, die nach der Größe der odds-ratio geordnet aufgeführt sind.

Studie	Droperidol: Pat. mit PONV / Gesamtpatientenzahl	Ondansetron: Pat. mit PONV / Gesamtpatientenzahl	rel. Gewicht der Studie	odds-ratio (95%- Konfidenzintervall)
55	7 / 76	16 / 80	4,5	0,41 (0,16-1,05)
45	5 / 20	8 / 20	2,8	0,50 (0,13-1,93)
26	13 / 55	21 / 58	5,3	0,55 (0,24*1,24)
60	157 / 505 (1,25 mg)	193 / 510	10,0	0,74 (0,57-0,96)
30	22 / 89	25 / 83	6,4	0,76 (0,39-1,49)
49	9 / 40	10 / 40	4,1	0,87 (0,31-2,44)
60	192 / 512 (0,625 mg)	193 / 510	10,1	0,99 (0,77-1,27)
54	2 / 40	2 / 40	1,5	1,00 (0,13-7,47)
50	21 / 193	21 / 195	6,7	1,01 (0,53-1,92)
16	10 / 22	9 / 22	3,4	1,20 (0,36-3,97)
71	9 / 20	8 / 20 (60µg)	3,1	1,23 (0,35-4,31)
72	19 / 60	15 / 57	5,5	1,30 (0,58-2,89)
80	4 / 40	3 / 40	2,3	1,37 (0,29-6,56)
18	5 / 15	4 / 15	2,2	1,38 (0,29-6,60)
58	6 / 24	4 / 21	2,6	1,42 (0,34-5,91)
44	16 / 41 (1,25 mg)	11 / 40	4,6	1,69 (0,66-4,30)
44	17 / 41 (0,625 mg)	11 / 40	4,6	1,87 (0,74-4,74)
71	9 / 20	5 / 20 (50µg)	2,9	2,45 (0,64-9,39)
33	41 / 136	21 / 140	7,1	2,45 (1,35-4,42)
25	2 / 28	1 / 33	1,0	2,46 (0,21-28,7)
29	5 / 26	2 / 31	1,9	3,45 (0,61-19,6)
19	28 / 58	10 / 61	5,1	4,76 (2,03-11,2)
43	10 / 25	2 / 25	2,1	7,67 (1,47-40,0)
Total	609 / 2086	595 / 2101	100,0	1,22 (0,94-1,59)

henden Streudiagramm einem Vergleichspaar (Droperidolgruppe versus 5-HT₃-Gruppe). In insgesamt sechs Untersuchungen wurden unterschiedliche Dosierungen von Droperidol (27, 44, 60) bzw. Ondansetron (24, 52, 71) im Vergleich zur entsprechenden Kontrollgruppe verglichen. In diesem Fall erscheint die jeweilige Kontrollgruppe doppelt in der Graphik. Punkte auf der 45 Grad Winkelhalbierenden des Diagramms zeigen an, daß in der Droperidolgruppe die PONV-Inzidenz exakt gleich hoch lag wie in der Gruppe der 5-HT₃-Antagonisten. Punkte, die überhalb dieser Geraden liegen, zeigen eine Überlegenheit der Droperidolgruppe an, Punkte darunter eine Überlegenheit des 5-HT₃-Antagonisten.

Die Abbildung 1 zeigt die Heterogenität der untersuchten Studien. Der größte Teil der Untersuchungen befindet sich unterhalb der Winkelhalbierenden des Streudiagramms. Alle diese Studien zeigen eine Überlegenheit des 5-HT₃-Antagonisten, obwohl in den wenigsten Untersuchungen das dort gewählte Signifikanzniveau erreicht worden war. Gerade Studien mit einer geringen Patientenzahl hatten oft nicht die erforderliche statistische Power, um den beobachteten Unterschied zu sichern.

In den Tabellen 2 - 4 sind die Studien aufgelistet, die Ergebnisse zur Zielgröße "PONV innerhalb der ersten

6 postoperativen Stunden (= frühes PONV)" beinhalten. Geordnet nach der odds-ratio der einzelnen Untersuchungen sind die Anzahl der Patienten mit PONV im Verhältnis zur gesamten Patientenzahl in den jeweiligen Gruppen (Droperidol bzw. Ondansetron (Tab. 2), Granisetron (Tab. 3) und Dolasetron/Tropisetron (Tab. 4) aufgeführt. Darüber hinaus findet sich das relative Gewicht (berechnet nach der Methode von *Mantel-Haenszel*), mit dem die einzelnen Untersuchungen bei der Berechnung der "gepoolten" statistischen Größen berücksichtigt wurden. Das relative Gewicht einer Studie richtet sich einerseits nach der "Vertrauenswürdigkeit" der Studienergebnisse und beruht somit zum Teil auf der Fallzahl, d.h. Studien mit vielen Patienten werden stärker gewichtet. Andererseits geht bei dieser Berechnung auch ein Abweichungsmaß mit ein (ähnlich wie bei der Berechnung der Varianz einer kontinuierlichen Variable). Dies führt dazu, daß "Außenreiterstudien" (mit besonders großen bzw. geringen Effekten) weniger stark gewichtet werden als Untersuchungen, die eher mit dem Gesamttrend übereinstimmen.

Tabelle 5 zeigt die Zusammenfassung der wichtigsten statistischen Kenngrößen der "gepoolten" Datenanalyse für "frühes PONV" (OR, RR und NNT sowie die jeweiligen 95%-Konfidenzintervalle).

Klinische Anästhesie

Tabelle 3: Droperidol vs. Granisetron zur Prophylaxe von PONV 0-6 Stunden postoperativ ("frühes PONV"). Übersicht und metaanalytische Auswertung von 9 Studien mit 10 Vergleichsgruppen, die nach der Größe der odds-ratio geordnet aufgeführt sind.

Studie	Droperidol: Pat. mit PONV / Gesamtpatientenzahl	Granisetron: Pat. mit PONV / Gesamtpatientenzahl	rel. Gewicht der Studie	odds-ratio (95%- Konfidenzintervall)
27	2 / 25 (1,25 mg)	2 / 25	3,2	1,00 (0,13-7,72)
27	2 / 25 (2,5 mg)	2 / 25	3,2	1,00 (0,13-7,72)
63	7 / 50	4 / 50	7,9	1,87 (0,51-6,85)
67	4 / 50	2 / 50	4,4	2,09 (0,36-11,6)
64	4 / 30	2 / 30	4,2	2,15 (0,36-12,8)
75	22 / 50	11 / 50	17,6	2,79 (1,17-6,66)
61	24 / 60	10 / 60	18,4	3,33 (1,42-7,82)
66	25 / 60	10 / 60	18,4	3,57 (1,52-8,37)
77	22 / 40	8 / 40	13,5	4,89 (1,81-13,2)
74	18 / 40	4 / 40	9,2	7,36 (2,20-24,6)
Total	130 / 430	55 / 430	100,0	3,15 (2,19-4,54)

Tabelle 4: Droperidol vs. Dolasetron bzw. Tropisetron zur Prophylaxe von PONV 0-6 Stunden postoperativ ("frühes PONV"). Ergebnisse jeweils einer Vergleichstudie.

Studie	Droperidol: Pat. mit PONV / Gesamtpatientenzahl	Dolasetron: Pat. mit PONV / Gesamtpatientenzahl	rel. Gewicht der Studie	odds-ratio (95%- Konfidenzintervall)
81	8 / 20	5 / 20	100,0	2,00 (0,52-7,72)
Tropisetron: Pat. mit PONV / Gesamtpatientenzahl				
79	13 / 60	11 / 60	100,0	1,23 (0,50-3,02)

Tabelle 5: "Frühes PONV" (0-6 Stunden postoperativ): Zusammenfassung der Ergebnisse der durchgeführten Analysen (random effects model). Die Zahlen in Klammern sind die jeweiligen 95%-Konfidenzintervalle.

	Zahl der Vergleichsgruppen	odds-ratio	relatives Risiko	NNT
alle 5-HT3-Antagonisten	35	1,51 (1,19-1,93)	1,33 (1,12-1,58)	15,0 (9,5-36)
Dolasetron	1	2,0 (0,52-7,72)	1,60 (0,63-4,05)	6,7 (2,3-)
Granisetron	10	3,15 (2,19-4,54)	2,34 (1,77-3,10)	6,8 (4,6-17,2)
Ondansetron	23	1,22 (0,94-1,59)	1,14 (0,95-1,37)	27,8 (12,4-115)
Tropisetron	1	1,23 (0,5-3,02)	1,18 (0,58-2,43)	30,0 (5,7-)

Analog sind in den Tabellen 6 - 8 die Studien zusammengefaßt, die eine längere postoperative Beobachtungsdauer aufwiesen. Hier sind die kumulativen PONV-Häufigkeiten für einen Zeitraum von 0-48 Stunden postoperativ aufgenommen. Tabelle 9 gibt schließlich eine Zusammenfassung der Ergebnisse aller Analysen zu "spätem PONV". Während für Granisetron und besonders für Ondansetron ausreichend viele Studien vorliegen,

fehlt für die in Deutschland für die Prophylaxe und Therapie von PONV zugelassenen Substanzen Dolasetron und Tropisetron noch eine nennenswerte Zahl an vergleichenden Untersuchungen. Dementsprechend groß sind auch die Konfidenzintervalle der statistischen Kenngrößen. Sie schließen sowohl bei der Analyse von "frühem" wie auch von "spätem" PONV die Zahl Eins mit ein, so daß kein signifikanter Unterschied in der antiemetischen Effektivität

zwischen Dolasetron und Tropisetron einerseits und Droperidol andererseits nachgewiesen werden kann.

Bei der Analyse von "spätem PONV" ergibt sich bei der Metaanalyse der drei vorliegenden Vergleichsstudien für Tropisetron sogar eine "negative" NNT - 16,7 (-5,3-∞). Das heißt, daß ausgehend von den "gepoolten" Daten Tropisetron schlechter abschneidet als Droperidol. Dieses Ergebnis ist allerdings statistisch nicht signifikant.

Ondansetron ist für die Prophylaxe von spätem PONV mit einer OR von 1,34 (1,07-1,67) signifikant effektiver

als eine entsprechende Droperidolprophylaxe. Die durchschnittliche PONV-Inzidenz in den vorliegenden 37 Vergleichsstudien (mit 40 Vergleichsgruppen) beträgt 44,4% nach Droperidol. Nach Ondansetron liegt sie bei 39,5%. Dieser an sich recht geringe Unterschied konnte somit aber als statistisch signifikant gesichert werden. Dagegen ist die Reduktion von "frühem PONV" von 29,2% (Droperidol) auf 28,3 (Ondansetron) auch mit der hohen untersuchten Patientenzahl statistisch nicht mehr nachzuweisen.

Im Gegensatz dazu fällt die Überlegenheit von Granisetron gegenüber Droperidol – rein statistisch

Tabelle 6: Droperidol vs. Ondansetron zur Prophylaxe von PONV 0-48 Stunden postoperativ ("spätes PONV"). Übersicht und metaanalytische Auswertung von 31 Studien mit 36 Vergleichsgruppen, die nach der Größe der odds-ratio geordnet aufgeführt sind.

Studie	Droperidol: Pat. mit PONV / Gesamtpatientenzahl	Ondansetron: Pat. mit PONV / Gesamtpatientenzahl	rel. Gewicht der Studie	odds-ratio (95%- Konfidenzintervall)
17	4 / 20	12 / 20	1,8	0,17 (0,04-0,69)
28	5 / 40	13 / 40	2,4	0,30 (0,09-0,93)
42	4 / 24	8 / 23	1,9	0,38 (0,09-1,48)
45	5 / 20	8 / 20	1,9	0,50 (0,13-1,93)
55	29 / 76	39 / 80	4,3	0,65 (0,34-1,23)
57	13 / 19	18 / 24	2,0	0,72 (0,19-2,75)
51	13 / 40	16 / 40	3,1	0,72 (0,29-1,80)
49	12 / 40	14 / 40	3,0	0,80 (0,31-2,03)
59	6 / 30	7 / 30	2,2	0,82 (0,24-2,81)
54	10 / 40	11 / 40	2,8	0,88 (0,32-2,38)
60	223 / 503 (1,25 mg)	235 / 505	6,1	0,92 (0,71-1,17)
21	0 / 10	0 / 10	0,3	1,00 (0,02-55,3)
52	6 / 45	7 / 49 (2mg)	2,3	0,92 (0,29-2,99)
50	96 / 193	93 / 195	5,5	1,09 (0,73-1,62)
58	9 / 24	7 / 21	2,2	1,20 (0,35-4,09)
72	22 / 60	18 / 57	3,7	1,25 (0,58-2,70)
60	265 / 509 (0,625 mg)	235 / 505	6,1	1,25 (0,98-1,60)
43	10 / 20	11 / 25	2,3	1,27 (0,39-4,14)
44	24 / 41 (1,25 mg)	20 / 40	3,3	1,41 (0,59-3,40)
20	18 / 38	16 / 42	3,2	1,46 (0,60-3,56)
71	13 / 20	11 / 20 (60µg)	2,1	1,52 (0,43-5,43)
44	25 / 41 (0,625 mg)	20 / 40	3,3	1,56 (0,65-3,77)
36	3 / 25	2 / 25	1,2	1,57 (0,24-10,3)
24	20 / 71	14 / 71 (150µg)	3,7	1,60 (0,73-3,48)
24	20 / 71	14 / 71 (75µg)	3,7	1,60 (0,73-3,48)
33	78 / 136	63 / 140	5,1	1,64 (1,02-2,65)
30	73 / 89	60 / 83	3,9	1,75 (0,85-3,61)
23	23 / 43	12 / 43	3,2	2,97 (1,21-7,28)
32	8 / 20	3 / 20	1,6	3,78 (0,83-17,3)
25	3 / 28	1 / 33	0,8	3,84 (0,38-39,2)
71	13 / 20	6 / 20 (50µg)	2,0	4,33 (1,15-16,32)
3830	36 / 58	16 / 61	3,7	4,60 (2,11-10,0)
80	11 / 40	3 / 40	1,9	4,68 (1,19-18,3)
38	6 / 33	1 / 33	0,9	7,11 (0,81-62,8)
52	6 / 45	0 / 49 (4 mg)	0,5	16,3 (0,89-298)
31	25 / 29	8 / 32	2,0	18,8 (4,99-70,5)
Total	1137 / 2561	1022 / 2587	100,0	1,34 (1,07-1,67)

Klinische Anästhesie

Tabelle 7: Droperidol vs. Granisetron zur Prophylaxe von PONV 0-48 Stunden postoperativ ("spätes PONV"). Übersicht und metaanalytische Auswertung von 14 Studien, die nach der Größe der odds-ratio geordnet aufgeführt sind.

Studie	Droperidol: Pat. mit PONV / Gesamtpatientenzahl	Granisetron: Pat. mit PONV / Gesamtpatientenzahl	rel. Gewicht der Studie	odds-ratio (95%- Konfidenzintervall)
78	71 / 137	62 / 130	17,1	1,18 (0,73-1,91)
70	6 / 25	3 / 25	3,6	2,32 (0,51-10,5)
69	9 / 30	4 / 30	4,6	2,79 (0,75-10,3)
63	19 / 50	9 / 50	8,1	2,79 (1,11-7,01)
62	22 / 40	12 / 40	8,1	2,85 (1,14-7,15)
64	11 / 30	5 / 30	5,3	2,89 (0,86-9,74)
46	15 / 30	7 / 30	6,1	3,29 (1,08-9,95)
56	15 / 40	6 / 40	6,4	3,40 (1,16-10,0)
65	18 / 50	7 / 50	7,3	3,46 (1,29-9,26)
48	23 / 45	9 / 45	7,9	4,18 (1,64-10,7)
67	23 / 50	8 / 50	7,9	4,47 (1,75-11,4)
47	10 / 27	3 / 27	4,0	4,71 (1,12-19,7)
76	24 / 60	7 / 60	7,8	5,05 (1,97-13,0)
68	17 / 30	6 / 50	5,8	5,23 (1,66-16,5)
Total	283 / 644	148 / 637	100,0	2,96 (2,18-4,03)

Tabelle 8: Droperidol vs. Dolasetron (eine Studie) bzw. Tropisetron (3 Studien) zur Prophylaxe von PONV 0-48 Stunden postoperativ ("spätes PONV"). Übersicht und metaanalytische Auswertung (geordnet nach der odds-ratio).

Studie	Droperidol: Pat. mit PONV / Gesamtpatientenzahl	Dolasetron: Pat. mit PONV / Gesamtpatientenzahl	rel. Gewicht der Studie	odds-ratio (95%- Konfidenzintervall)
73	4 / 35	3 / 36	100,0	1,42 (0,29-6,86)
Tropisetron:				
		Pat. mit PONV / Gesamtpatientenzahl		
22	12 / 70	26 / 78	34,5	0,41 (0,19-0,90)
53	36 / 49	38 / 48	28,9	0,73 (0,28-1,87)
79	37 / 60	33 / 60	36,5	1,32 (0,64-2,72)
Total	85 / 179	97 / 186	100,0	0,74 (0,37-1,51)

Tabelle 9: "Spätes PONV" (0-48 Stunden postoperativ): Zusammenfassung der Ergebnisse der durchgeführten Analysen (random effects model). Die Zahlen in Klammern sind die jeweiligen 95%-Konfidenzintervalle. *Im Falle von Tropisetron errechnet sich eine "negative NNT". Damit ergibt sich eine NNH (numbers needed to harm) von 16,7 (13,7-∞). Näheres siehe Text.

	Zahl der Vergleichsgruppen	odds-ratio	relatives Risiko	NNT
alle 5-HT3-Antagonisten	55	1,56 (1,28-1,90)	1,27 (1,14-1,42)	11,1 (7,7-18,9)
Dolasetron	1	1,42 (0,29-6,86)	1,37 (0,33-5,69)	2,3 (5,9-)
Granisetron	14	2,96 (2,18-4,03)	2,19 (1,66-2,89)	4,7 (3,8-6,1)
Ondansetron	36	1,34 (1,07-1,67)	1,16 (1,03-1,30)	15,9 (9,2-59,2)
Tropisetron	3	0,74 (0,37-1,51)	0,89 (0,64-1,23)	*

gesehen – sowohl für die Prophylaxe von "frühem PONV" (OR: 3,15) wie auch von "spätem PONV" (OR: 2,96) wesentlich eindeutiger aus. Dies entspricht einer Reduktion von 30,2% auf 12,8% ("frühes PONV") bzw. von 43,9% auf nur noch 23,2% ("spätes PONV"). Allerdings müssen diese Ergebnisse mit großer Zurückhaltung interpretiert werden, da 20 der insgesamt 21 Studien mit Granisetron von einer einzigen Arbeitsgruppe publiziert wurden. Die Probleme, die sich daraus ergeben, werden in der nachfolgenden Diskussion näher beleuchtet.

Diskussion

Eine systematische Übersicht und die metaanalytische Aufbereitung dieser Daten weist gegenüber einer traditionellen Übersicht wesentliche Vorteile auf. Dazu gehört vor allem eine wirklich umfassende Literaturübersicht, die auch nicht-englischsprachige und für uns "exotische" Journale mit einbezieht. Dies ist deshalb von so großer Bedeutung, da nachgewiesen werden konnte, daß Studien mit "positivem" Ergebnis (z.B. es erweist sich ein neuer 5-HT₃-Antagonist als deutlich effektiver als Droperidol) eher in einem großen englischsprachigen Journal publiziert werden, während Studien mit einem "negativen" Ergebnis vorzugsweise in kleineren Journalen und eher in der jeweiligen Landessprache erscheinen. Würde man sich also lediglich auf Studien aus den großen und leicht zugänglichen internationalen Zeitschriften beziehen, überschätzt man folglich systematisch den Erfolg einer Therapie. Diese Effekte nennt man "language bias" und "publication bias" (5). Darüber hinaus gibt die kumulative statistische Analyse aller verfügbaren Studien zu einem Thema einen guten Überblick über den unter Alltagsbedingungen zu erwartenden Therapieeffekt.

Somit wird verständlich, daß Ergebnisse aus methodisch gut durchgeführten Metaanalysen mittlerweile allgemein als die höchste Stufe der verfügbaren Evidenz akzeptiert werden (5). Probleme und Limitationen müssen dennoch berücksichtigt werden. Diese wurden in der Literatur allerdings bereits intensiv diskutiert (3, 4). Besondere Probleme einer Metaanalyse von Studien zur PONV-Prophylaxe wurden an anderer Stelle bereits ausführlich dargestellt (7).

Unter den zur Zeit verfügbaren vier Substanzen aus der Gruppe der 5-HT₃-Antagonisten ist lediglich die vergleichende Anwendung von Ondansetron und Granisetron mit dem "Goldstandard" Droperidol gut dokumentiert. Für beide 5-HT₃-Antagonisten ergibt sich eine signifikante Überlegenheit im Vergleich zu Droperidol. Das gilt insbesondere für Granisetron. Alle Studien, die mit dieser Substanz durchgeführt wurden, zeigen eine Überlegenheit im Vergleich zu Droperidol. Auch die errechneten statistischen Kenngrößen (Tab. 5 und 9) legen auf den ersten Blick den Schluß nahe, Granisetron sei die mit großem Abstand effektivste Substanz aller 5-HT₃-Antagonisten. Eine solche Aussage ist aber mit größter Vorsicht zu interpretieren. 20 der 21 verfügbaren Vergleichsstudien

Granisetron vs. Droperidol stammen von der Arbeitsgruppe *Fujii, Tanaka und Toyooka* (Literatur im Anhang: 27, 46-48, 56, 61-70, 74-77). Diese Autoren wurden bereits von anderer Seite heftig für diese Serienpublikationen kritisiert (10). Auf die Kritik der Leserbriefschreiber reagierte das Editorial board der Zeitschrift "Acta Anaesthesiologica Scandinavica" mit der Mitteilung, man werde in Zukunft keine Studien zu Granisetron der Arbeitsgruppe um *Fujii* mehr publizieren (9). Zudem konnte nachgewiesen werden, daß zumindest die von *Fujii et al.* berichtete Rate an Nebenwirkung mit allergrößter Wahrscheinlichkeit idealisiert dargestellt wurden (1), was die Validität des sonstigen Datenmaterials in keinem guten Licht erscheinen läßt.

Zudem wird die Problematik der einseitigen Publikation von Studienergebnissen noch dadurch verschärft, daß ausgerechnet die einzige Untersuchung, die von einer anderen Arbeitsgruppe beigesteuert wurde (78), für Granisetron ein wesentlich schlechteres Ergebnis (OR: 1,18 (0,73-1,91)) ergibt als alle Studien aus der Arbeitsgruppe um *Fujii* zuvor (Tab. 7). Da diese einzelne Studie unter den Studien von *Fujii* auch vom Ergebnis her ein Außenseiter ist, wird ihr zu allem Überfluß in der kumulativen Statistik wenig Bedeutung beigemessen, d.h. ihr relatives Gewicht ist im Vergleich zu den *Fujii*-Arbeiten relativ gering. Hinzu kommen außerdem Ergebnisse von zwei weiteren Metaanalysen, die die Effektivität von verschiedenen 5-HT₃-Antagonisten bei der Prophylaxe von durch Chemotherapie (8) und Bestrahlung (15) induzierter Übelkeit und Erbrechen untersucht haben. In diesen Analysen wurde festgestellt, daß eher marginale Unterschiede zwischen den einzelnen 5-HT₃-Antagonisten vorliegen. Warum sollte Granisetron dann ausgerechnet bei der Prophylaxe von PONV mehr als doppelt so effektiv sein (gemessen an der NNT) wie Ondansetron?

Solange nicht ausreichend Publikationen anderer Arbeitsgruppen zu Granisetron vorliegen, muss das sehr günstige Ergebnis dieser Substanz beim Vergleich mit Droperidol daher mit großer Zurückhaltung betrachtet werden.

Für Ondansetron ("spätes PONV") und unter den weiter oben diskutierten Vorbehalten auch für Granisetron konnte eine signifikant bessere Effektivität bei der PONV-Prophylaxe im Vergleich zu Droperidol nachgewiesen werden. Allerdings ist die errechnete NNT insbesondere für Ondansetron sehr hoch. Für die Prophylaxe von spätem PONV müssen immerhin 16 Patienten anstatt mit Droperidol mit Ondansetron behandelt werden, damit ein Patient, der trotz Droperidolprophylaxe noch PONV aufgewiesen hätte, beschwerdefrei bleibt. Damit wird klar, daß es angesichts der deutlich höheren Kosten der 5-HT₃-Antagonisten sicher nicht gerechtfertigt ist, die antiemetische Prophylaxe mit Droperidol aufzugeben und statt dessen routinemäßig Ondansetron zu verwenden. Dagegen ist die NNT für Granisetron als Droperidolersatz mit 4,7 für "spätes PONV" deutlich besser und würde es rechtfertigen, Droperidol durch Granisetron zu ersetzen. Immerhin beträgt die NNT zur Prophyl-

laxe von PONV mit Droperidol im Vergleich zu Placebo ebenfalls etwa 5 (7). Das würde demnach bedeuten, daß Granisetron - anstatt Droperidol gegeben - den gleichen Zuwachs an Effektivität bringt, wie die Gabe von Droperidol anstatt Placebo. Es wurde aber bereits weiter oben ausführlich auf die Problematik des verfügbaren Datenmaterials zu Granisetron hingewiesen. Aus unserer Sicht ist es daher bis zum Abschluß weiterer Studien anderer Arbeitsgruppen nicht gerechtfertigt, die Ablösung von Droperidol durch Granisetron zu fordern.

Die Problematik der Nebenwirkungen von Droperidol (z.B. extrapyramidal-motorische Störungen, Akathisie, Dysphorie) kann wegen der in der Regel schlecht dokumentierten Inzidenz solcher Ereignisse noch nicht abschließend beurteilt werden (7). Allerdings legen die Ergebnisse einiger Untersuchungen, die speziell die unerwünschten Wirkungen des Droperidols untersucht haben, den Schluß nahe, daß es sich nicht um ein gravierendes klinisches Problem handelt (12, 60).

Somit kann momentan die Gabe von Droperidol weiterhin zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen empfohlen werden. Es sollten aber nur Risikopatienten für PONV prophylaktisch behandelt werden (7). Solche Patienten können mittlerweile anhand von einfach anzuwendenden Vorhersagemodellen identifiziert werden (2).

Schlußfolgerung

Trotz einer statistisch signifikant besseren Effektivität von 5-HT₃-Antagonisten gegenüber Droperidol kann momentan nicht empfohlen werden, diese Substanzen als generellen Ersatz für Droperidol für die routinemäßige antiemetische Prophylaxe von Risikopatienten einzusetzen. Bei einer NNT von 15 zur Vermeidung von "frühem PONV" und von immerhin noch 11 zur Vermeidung von "spätem PONV" ergäben sich hohe zusätzliche Kosten. Angesichts der Tatsache, daß ausgerechnet für die in Deutschland zur Prophylaxe von PONV zugelassenen 5-HT₃-Antagonisten kaum Vergleichstudien zum gegenwärtigen Goldstandard Droperidol vorliegen, sind weitere Studien mit diesen Substanzen dringend erforderlich. Weiterhin bestehen Bedenken gegen die allzu einseitige Quelle der Publikationen zu Granisetron. Auch hier müssen in der Zukunft weitere Vergleichstudien die außerordentlich günstigen Ergebnisse für diese Substanz erst bestätigen, bevor eine endgültige Bewertung vorgenommen werden kann. Dagegen sind ausreichend Vergleichsstudien zwischen Ondansetron und Droperidol vorhanden. Ondansetron ist nur bei der Prophylaxe von "spätem PONV" geringfügig effektiver als Droperidol.

Summary:

Objective: Randomised controlled trials comparing prophylactic droperidol with 5-HT₃-receptor antagonists (dolasetron, granisetron, ondansetron, or tropisetron) to prevent postoperative nausea and vomiting (PONV) were included in a meta-analysis to estimate the relative efficacy of both treatments.

Materials and methods: Studies were systematically searched using Medline, EMBASE, the Cochrane-Library, and the manufacturers' databases. The search was completed by manual screening of the reference lists and current issues of locally available anaesthesia journals. The main end point was defined as complete absence of nausea, retching, and vomiting within 6 hours ("early PONV") and within 48 hours ("late PONV") after treatment with either droperidol or a 5-HT₃-receptor antagonist. The pooled odds-ratios (OR) and the numbers-needed-to-treat (NNT) with their corresponding 95%-confidence intervals (given in parentheses) were calculated using a random effects model.

Results: A total of 62 studies with 7075 patients (3743 receiving droperidol, 3332 receiving a 5-HT₃-antagonist) were analysed. If all 5-HT₃-antagonists are grouped together, these drugs were significantly more effective than droperidol to prevent both "early" and "late" PONV (OR: 1.51 (1.19-1.93) and 1.56 (1.28-1.90) respectively). The corresponding NNTs (numbers of patients who must be treated with a 5-HT₃-antagonist to prevent one patient from PONV that otherwise would have suffered from PONV though treatment or by being treated with droperidol) were 15 (9.5-36) for "early PONV" and 11.1 (7.7-18.9) for "late PONV".

These results are based mainly on studies using ondansetron and granisetron that comprise more than 90% of all available studies. Dolasetron (2 studies) and Tropisetron (3 studies) are not yet sufficiently proven to be superior to droperidol.

Comparing the four different 5-HT₃-antagonists, granisetron seems to be the most effective drug ("early PONV" OR: 3.15 (2.19-4.54); "late PONV" OR: 2.96 (2.18-4.03)). However, this result must be interpreted with caution, as 19 out of the 20 available studies were published by the same group. The results of the present analysis lead to the speculation that there might be a systematical error biasing the data concerning granisetron.

Conclusion: The 5-HT₃-antagonists are significantly more effective than droperidol. However, this difference is not of high clinical relevance, considering the high NNT. Thus, droperidol still has an important place in the prophylaxis of postoperative nausea and vomiting.

Key-words:

Postoperative period;
Nausea;
Vomiting;
Antiemetics;
Meta-analysis.

Literatur

1. Apfel CC, Kranke P, Roewer N: Reported data on granisetron and postoperative nausea and vomiting by Fujii et al. are incredibly nice! *Anesth Analg* 90 (2000) 486-487
2. Apfel CC, Läärä E, Koivuranta M, Greim CA, Roewer N: A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology* 91 (1999) 693-700
3. Chalmers TC: Problems induced by meta-analyses. *Stat Med* 10 (1991) 971-980
4. Chatellier G, Zapletal E, Lemaitre D, Menard J, Degoulet P: The number needed to treat: a clinically useful nomogram in its proper context. *Br Med J* 312 (1996) 426-429
5. Döpfner S, Guggenmoos-Holzmann I: Metaanalysen. *Dtsch Med Wochenschr* 122 (1997) 589-593
6. Eberhart LHJ, Morin AM, Felbinger TW, Falkner Y, Georgieff M, Seeling W: Ergebnisse einer Umfrage unter Anästhesisten zum Thema Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 33 (1998) 545-551
7. Eberhart LHJ, Morin AM, Seeling W, Bothner U, Georgieff M: Metaanalyse kontrollierter randomisierter Studien zum Einsatz von Droperidol zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 34 (1999) 528-536
8. Jantunen IT, Kataja VV, Muhonen TT: An overview of randomized studies comparing 5-HT₃ receptor antagonists to conventional anti-emetics in the prophylaxis of acute chemotherapy-induced vomiting. *Eur J Cancer* 33 (1997) 66-74
9. Korttilä K, Gissvold SE: Editor's note: *Acta Anaesth Scand* 43 (1999) 487
10. Kranke P, Apfel CC, Greim CA, Roewer N: Methodological problems arising from 'serial publishing' on the effectiveness of granisetron in PONV. *Br J Anaesth* 82 (1999) 481-483
11. L'Abbe KA, Detsky AS, O'Rourke K: Meta-analysis in clinical research. *Ann Intern Med* 107 (1987) 224-233
12. Morin AM, Bezler T, Eberhart LHJ, Kilian J, Schreiber MN, Georgieff M: Einfluß verschiedener niedriger Droperidol-Dosierungen auf postoperative Angst, innere Anspannung, allgemeine Befindlichkeit und PONV. *Anaesthesist* 48 (1999) 19-25
13. Review Manager (RevMan) [Computer Programm]. Version 4.0 für Windows. Oxford, England: The Cochrane Collaboration, 1999
14. Tramèr MR, Reynolds JM, Moore RA, McQuay HJ: Efficacy, dose-response, and safety of ondansetron in prevention of postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology* 87 (1997) 1277-1289
15. Tramèr MR, Reynolds DJ, Stoner NS, Moore RA, McQuay HJ: Efficacy of 5-HT₃ receptor antagonists in radiotherapy induced nausea and vomiting: a quantitative systematic review. *Eur J Cancer* 34 (1998) 1836-1844
- Anhang: Literaturliste, nach Erscheinungsjahr sortiert.**
16. Alon E, Himmelseher S: Ondansetron in the treatment of postoperative vomiting: a randomized, double-blind comparison with droperidol and metoclopramide. *Anesth Analg* 75 (1992) 561-565
17. Alon E, Biro P, Lenzlinger PM, Atanassoff PG: Ondansetron als Prophylaxe für postoperative Übelkeit und Erbrechen. *Anaesthesist* 43 (1994) 500-503
18. Cetica P, Di Filippo A, Rizzo L, Benvenuti S, Novelli GP: Prevenzione della nausea e vomito postoperatorio nella chirurgia strabologica in et pediatrica. *Minerva Anestesiol* 60 (Suppl 1/1-2) (1994) 41-43
19. Furst SR, Rodarte A: Prophylactic antiemetic treatment with ondansetron in children undergoing tonsillectomy. *Anesthesiology* 81 (1994) 799-803
20. Gan TJ, Collis R, Hetreed M: Double-blind comparison of ondansetron, droperidol and saline in the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 72 (1994) 544-547
21. Giorgi L, Cavuta M, Novelli GP: Ondansetron nella prevenzione della nausea e vomito postoperatorio nella chirurgia dell'orecchio medio. *Minerva Anestesiol* 60 (Suppl 1/1-2) (1994) 73-75
22. Kaufmann MA, Rosow C, Schnieper P, Schneider M: Prophylactic antiemetic therapy with patient-controlled analgesia: a double-blind, placebo-controlled comparison of droperidol, metoclopramide, and tropisetron. *Anesth Analg* 78 (1994) 988-994
23. Alexander R, Lovell AT, Seingry D, Jones RM: Comparison of ondansetron and droperidol in reducing postoperative nausea and vomiting associated with patient-controlled analgesia. *Anaesthesia* 50 (1995) 1086-1088
24. Davis A, Krige S, Moyes D: A double-blind randomized prospective study comparing ondansetron with droperidol in the prevention of emesis following strabismus surgery. *Anaesth Intensive Care* 23 (1995) 438-443
25. Davis PJ, McGowan FX, Landsman I, Maloney K, Hoffmann P: Effect of antiemetic therapy on recovery and hospital discharge time. *Anesthesiology* 83 (1995) 956-960
26. Desilva PH, Darvish AH, McDonald SM, Cronin MK, Clark K: The efficacy of prophylactic ondansetron, droperidol, perphenazine, and metoclopramide in the prevention of nausea and vomiting after major gynecologic surgery. *Anesth Analg* 81 (1995) 139-143
27. Fujii Y, Tanaka H, Toyooka H: Prevention of postoperative nausea and vomiting with granisetron: a randomized, double-blind comparison with droperidol. *Can J Anaesth* 42 (1995) 852-856
28. Grond S, Lynch J, Diefenbach C, Altröck K, Lehmann KA: Comparison of ondansetron and droperidol in the prevention of nausea and vomiting after inpatient minor gynecologic surgery. *Anesth Analg* 81 (1995) 603-607
29. Litman RS, Wu CL, Lee A, Griswold JD, Voisine R, Marshall C: Prevention of emesis after strabismus repair in children: a prospective, double blinded, randomized comparison of droperidol versus ondansetron. *J Clin Anesth* 7 (1995) 58-62
30. Paech MJ, Pavy TJ, Evans SF: Single-dose prophylaxis for postoperative nausea and vomiting after major abdominal surgery: ondansetron versus droperidol. *Anaesth Intensive Care* 23 (1995) 548-54
31. Paxton LD, McKay AC, Mirakhur RK: Prevention of nausea and vomiting after day case gynaecological laparoscopy. A comparison of ondansetron, droperidol, metoclopramide and placebo. *Anaesthesia* 50 (1995) 403-406
32. Paxton D, Taylor RH, Gallagher TM, Crean PM: Postoperative emesis following otoplasty in children. *Anaesthesia* 50 (1995) 1083-1085
33. Splinter WM, Rhine EJ, Roberts DW, Baxter MRN, Gould HM, Hall LE, MacNeill HB: Ondansetron is a better prophylactic antiemetic than droperidol for tonsillectomy in children. *Can J Anaesth* 42 (1995) 848-851
35. Cavanaugh JJ: Prophylaxis of postoperative nausea and vomiting: a clinical comparison of ondansetron and droperidol. *J Am Ass Nurse Anesth* 64 (1996) 429-430
36. Ercelen O, Celiker V, Celebioglu B, Basglu E, Aypar U: Prevention from postoperative nausea and vomiting after strabismus surgery in children. *Acta Anaesthesiologica Italica* 47 (1996) 211-214
37. Huston CL, Achwal M, Gerbasi F: Comparison of oral granisetron, intravenous granisetron, and droperidol in the prevention of nausea and vomiting outpatient laparoscopic procedures. *J Am Ass Nurse Anesth* 64 (1996) 437-438
38. Lawhorn CD, Bower C, Brown RE, Schmitz ML, Kymer

- PJ, Stoner J, Vollers JM, Shirey R: Ondansetron decreases postoperative vomiting in pediatric patients undergoing tonsillectomy and adenoidectomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 36 (1996) 99-108
39. Maltepe F, Günerli A, Sagioglu E, Kuvaki B, Mavioglu Ö: Comparison of the postoperative anti-emetic effects of DHBP, metoclopramide and ondansetron in pediatric anaesthesia. *Türk Anesteziyoloji Ve Reanimasyon* 24 (1996) 180-183
40. Manani G, Cantele P, Dona B, Meroni M, Tiberio I, Ceschin C, Giron G, Galzigna L: Oculo-emetic and oculo-cardiac reflex in the prevention of postoperative nausea and vomitus by dehydrobenzperidol and ondansetron after squint surgery. *Acta Anaesthesiologica Italica* 47 (1996) 201-209
41. Miles PJ, Ball DJ, Melchoir WR, Dosch MP, Hurt PD: Is ondansetron as effective as droperidol in prevention of postoperative nausea and vomiting. *J Am Ass Nurse Anesth* 64 (1996) 445
42. Pertusa V, Bellver J, Marques A, Onrubia X, Vinals MP, Sanmiguel G, Seller JM, Martinez Carrasco C: Antiemetic prophylaxis after laparoscopic cholecystectomy: comparative study of dehydrobenzperidol, metoclopramide, ondansetron and placebo. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 43 (1996) 239-242
43. Pueyo FJ, Carrascosa F, Lopez L, Iribarren MJ, Garcia-Pedrajas F, Saez A: Combination of ondansetron and droperidol in the prophylaxis of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 83 (1996) 117-122
44. Tang J, Watcha MF, White PF: A comparison of costs and efficacy of ondansetron and droperidol as prophylactic antiemetic therapy for elective outpatient gynecologic procedures. *Anesth Analg* 83 (1996) 304-313
45. Wrench LJ, Ward JEH, Walder AD, Hobbs GJ: The prevention of postoperative nausea and vomiting using a combination of ondansetron and droperidol. *Anaesthesia* 51 (1996) 776-778
46. Fujii Y, Toyooka H, Tanaka H: Prevention of PONV with granisetron, droperidol and metoclopramide in female patients with history of motion sickness. *Can J Anaesth* 44 (1997) 820-824
47. Fujii Y, Tanaka H, Toyooka H: Granisetron reduces the incidence and severity of nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy. *Can J Anaesth* 44 (1997) 396-400
48. Fujii Y, Tanaka H, Toyooka H: The effects of dexamethasone on antiemetics in female patients undergoing gynecologic surgery. *Anesth Analg* 85 (1997) 913-917
49. Jellish WS, Thalji Z, Flutter E, Leonetti JP: Ondansetron versus droperidol or placebo when given prophylactically for the prevention of postoperative nausea and vomiting in patients undergoing middle ear procedures. *J Clin Anesth* 9 (1997) 451-456
- 49b. Jellish WS, Thalji Z, Flutter E, Leonetti JP: Ondansetron versus droperidol or placebo to prevent nausea and vomiting after otologic surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 118 (1998) 785-789
50. Koivuranta M, Läärä E, Ranta P, Ravaska P, Alahuhta: Comparison of ondansetron and droperidol in the prevention of postoperative nausea and vomiting after laparoscopic surgery in women. *Acta Anaesthesiol Scand* 41 (1997) 1273-1279
51. Klockgether Radke A, Neumann S, Neumann P, Braun U, Mühlendyck H: Ondansetron, droperidol and their combination for the prevention of post-operative vomiting in children. *Eur J Anaesthesiol* 14 (1997) 362-367
52. Maestre JM, Puente J, Dierssen T: Prevention of postoperative nausea and vomiting with metoclopramide, droperidol and ondansetron: a randomized, double blind comparison with placebo in ambulatory surgery. *Ambulatory Surgery* 5 (1997) 153-159
53. Purhonen S, Kauko M, Koski EMJ, Nuutinen L: Comparison of tropisetron, droperidol, and saline in the prevention of postoperative nausea and vomiting after gynecological surgery. *Anesth Analg* 84 (1997) 662-667
54. Scuderi PE, Weaver RG, James RL, Mims G, Elliott WG, Weeks DB: A randomized, double-blind, placebo controlled comparison of droperidol, ondansetron, and metoclopramide for the prevention of vomiting following outpatient strabismus surgery in children. *J Clin Anesth* 9 (1997) 551-558
55. Sniadach MS, Alberts MS: A comparison of the prophylactic antiemetic effect of ondansetron and droperidol on patients undergoing gynecologic laparoscopy. *Anesth Analg* 85 (1997) 797-800
56. Fujii Y, Saitoh Y, Tanaka H, Toyooka H: Comparison of granisetron and droperidol in the prevention of vomiting after strabismus surgery or tonsillectomy in children. *Paediatr Anaesth* 8 (1998) 241-244
57. Badaoui R, Yagoubi A, Pouilly A, Carpenter F, Riboulot M, Ossart M: Comparaison de l'ondansetron et du droperidol pour prevention des nausees et des vomissements apres cholecystectomie par voie laparoscopique. *Cah Anesthesiol* 46 (1998) 171-174
58. Doe EA, Jones P, O'Hara MA: A comparison of prophylactic ondansetron hydrochloride and droperidol for strabismus repair in adults. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 35 (1998) 264-269
59. Dresner M, Dean S, Lumb A, Bellamy M: High-dose ondansetron regimen vs. droperidol for morphine patients controlled analgesia. *Br J Anaesth* 81 (1998) 384-386
60. Fortney JE, Gan TJ, Graczyk S, Wetcler B, Melson T, Khalil S, McKenzie R, Parrillo S, Glass PSA, Moote C, Wermeling D, Parasuraman TV, Duncan B, Creed MR, S3A-409 and S3A-410 Study Groups: A comparison of the efficacy, safety, and patient satisfaction of ondansetron versus droperidol as antiemetics for elective outpatient surgical procedures. *Anesth Analg* 86 (1998) 731-738
61. Fujii Y, Toyooka H, Tanaka H: A granisetron-droperidol combination prevents postoperative vomiting in children. *Anesth Analg* 87 (1998) 761-765
62. Fujii Y, Toyooka H, Tanaka H: Prevention of postoperative nausea and vomiting in female patients during menstruation: comparison of droperidol, metoclopramide and granisetron. *Br J Anaesth* 80 (1998) 248-249
63. Fujii Y, Toyooka H, Tanaka H: Granisetron-droperidol combination for the prevention of postoperative nausea and vomiting in female patients undergoing breast surgery. *Br J Anaesth* 81 (1998) 387-389
64. Fujii Y, Tanaka H, Toyooka H: Prevention of nausea and vomiting in female patients undergoing breast surgery: a comparison with granisetron, droperidol, metoclopramide and placebo. *Acta Anaesthesiol Scand* 42 (1998) 220-224
65. Fujii Y, Saitoh Y, Tanaka H, Toyooka H: Prophylactic antiemetic therapy with granisetron-droperidol combination in patients undergoing cholecystectomy. *Can J Anaesth* 45 (1998) 541-544
66. Fujii Y, Toyooka H, Tanaka H: Prophylactic anti-emetic therapy with granisetron, droperidol and metoclopramide in female patients undergoing middle ear surgery. *Anaesthesia* 53 (1998) 1165-1168
67. Fujii Y, Toyooka H, Tanaka H: Prevention of postoperative nausea and vomiting with a combination of granisetron and droperidol. *Anesth Analg* 86 (1998) 613-616
68. Fujii Y, Saitoh Y, Tanaka H, Toyooka H: Prevention of PONV with granisetron, droperidol or metoclopramide in patients with postoperative emesis. *Can J Anaesth* 45 (1998) 153-156
69. Fujii Y, Saitoh Y, Tanaka H, Toyooka H: Anti-emetic efficacy of prophylactic granisetron, droperidol and metoclopramide.

mide in the prevention of nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Anaesthesiol* 15 (1998) 166-171
 70. *Fujii Y, Saitoh Y, Tanaka H, Toyooka H*: Prophylactic therapy with granisetron in the prevention of vomiting after pediatric surgery. A randomized, double-blind comparison with droperidol and metoclopramide. *Paediatr Anaesth* 8 (1998) 149-153

71. *Goodarzi M*: A double blind comparison of droperidol and ondansetron for prevention of emesis in children undergoing orthopaedic surgery. *Paediatr Anaesth* 8 (1998) 325-329

72. *Bugedo G, Gonzalez J, Asenjo C, de la Cuadra JC, Gajardo A, Castillo L, Muñoz H, Dagnino J*: Ondansetron and droperidol in the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 83 (1999) 813-814

73. *Eberhart LHJ, Lindenthal M, Seeling W, Gäckle H, Georgieff M*: Dolasetron, Droperidol und die Kombination beider Substanzen zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen nach extrakapsulären Kataraktextraktionen in Allgemeinanästhesie. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 34 (1999) 345-349

74. *Fujii Y, Tanaka H, Kobayashi N*: Granisetron, droperidol, and metoclopramide for preventing postoperative nausea and vomiting after thyroidectomy. *Laryngoscope* 109 (1999) 664-667

75. *Fujii Y, Saitoh Y, Tanaka H, Toyooka H*: Combination of granisetron and droperidol in the prevention of nausea and vomiting after middle ear surgery. *J Clin Anesth* 11 (1999) 108-112

76. *Fujii Y, Saitoh Y, Tanaka H, Toyooka H*: Prevention of post-operative nausea and vomiting with combined granisetron and droperidol in women undergoing thyroidectomy. *Eur J Anaesthesiol* 16 (1999) 688-691

77. *Fujii Y, Saitoh Y, Tanaka H, Toyooka H*: Combination of granisetron and droperidol for the prevention of vomiting after paediatric strabismus surgery. *Paediatr Anaesth* 9 (1999) 329-333

78. *Janknegt R, Pinackaers JWM, Rohof MHC, Ausems MEM, Arbouw MEL, van der Velden RW, Brouwers JRBJ*: Double-blind comparative study of droperidol, granisetron and granisetron plus dexamethasone as prophylactic anti-emetic therapy in patients undergoing abdominal, gynaecological, breast or otolaryngological surgery. *Anaesthesia* 54 (1999) 1059-1068

79. *Jokela R, Koivuranta M*: Tropisetron or droperidol in the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Acta Anaesthesiol Scand* 43 (1999) 645-650

80. *Helmy SAK*: Prophylactic anti-emetic efficacy of ondansetron in laparoscopic cholecystectomy under total intravenous anaesthesia. *Anaesthesia* 54 (1999) 266-296

81. *Triem JG, Piper SN, Maleck WH, Schenck A, Schmidt CC, Boldt J*: Prophylaxe von postoperativer Übelkeit und Erbrechen nach Hysterektomien mit oralem Dolasetron, intravenösem Dehydrobenzperidol (DHB) oder einer Kombination beider Substanzen. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 34 (1999) 340-344.

Korrespondenzadresse:

Dr. Leopold Eberhart
 Universitätsklinik für Anästhesiologie
 Universität Ulm
 Prittwitzstraße 43
 D-89075 Ulm.

Stellen Sie um...

MED LINQ®-EASY ANÄSTHESIE

Warum?

- ✓ Weil uns bereits 300 Anästhesie-abteilungen vertrauen.
- ✓ Sie das beste System von Medlinq erwarten können.
- ✓ Wir Ihr altes System in Zahlung nehmen.
- ✓ Weil wir gut sind!

MED LINQ® Softwaresysteme GmbH
 Kurt-A.-Körber-Chaussee 135 · 21033 Hamburg
 Tel. 040/72 58 64-0 · Fax 040/72 58 64-20