

Empfehlungen für randomisierte kontrollierte Studien zur Vorbeugung oder Therapie von Übelkeit und Erbrechen nach Narkosen

Recommendations for randomized controlled trials to prevent or treat postoperative nausea and vomiting

C.C. Apfel¹, L.J.H. Eberhart², P. Kranke¹ und D. Rüsçh³

¹ Klinik für Anaesthesiologie der Universität Würzburg (Direktor: Prof. Dr. N. Roewer),

² Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin der Universität Marburg (Direktor: Prof. Dr. H. Wulf)

³ Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin des Universitätsklinikums Kiel (Direktor: Prof. Dr. J. Scholz)

Zusammenfassung: Um zukünftig eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien zur Vermeidung und/oder Reduzierung von Übelkeit und Erbrechen nach Narkosen zu ermöglichen, wurde eine Konsensuskonferenz auf dem DAK 2001 in Nürnberg abgehalten. Ein minimaler Konsens aller Teilnehmer bestand darin, daß

1. es sinnvoller ist, neue Fragestellungen zu untersuchen statt Wiederholungsstudien mit Antiemetika durchzuführen, deren Aussagen aufgrund von Metaanalysen bereits hinreichend bekannt sind,
2. zur Untersuchung der Stichprobengleichheit neben dem Vergleich der zweifelsfrei gesicherten Risikofaktoren auch ein vereinfachter Risikoscore verwendet werden sollte,
3. Übelkeit, Erbrechen und Rescue-Medikation separat erfaßt und mit den jeweiligen Inzidenzen (Anzahl der Patienten mit dem Symptom) berichtet werden sollten,
4. der gesamte Beobachtungszeitraum 24 Stunden betragen sollte, wobei eine zusätzliche Angabe für ein frühes Zeitintervall nach 2 oder 6 Stunden wünschenswert wäre.

Summary: To increase the comparability of results of randomized controlled trials dealing with postoperative nausea and vomiting (PONV), a session was held at the German Anaesthesia Congress in Nuremberg

on 16th June 2001. All participants agreed to the following minimum standards:

1. Instead of conducting repetitive studies on the efficacy of antiemetics whose main results have already been sufficiently proven by previous studies or meta-analyses, new problems should be investigated;
2. In addition to the comparison of proven risk factors, a simplified risk score indicating the likelihood of PONV should be used in order to permit group comparisons;
3. Nausea, vomiting and rescue medication should be recorded and reported separately along with their corresponding incidences (no. of patients with these specified symptoms);
4. The entire observational period should cover the first 24 hours after surgery. Additional reporting of the early postoperative period (e.g. after 2 or 6 hours) is desirable. In that case, the single and cumulative incidences of these periods should be reported.

Keywords:
Anaesthesia;
Nausea;
Vomiting;
Postoperative care;
Antiemetics.

Vorbemerkung

Auch heute noch liegt die Inzidenz von Übelkeit und Erbrechen nach Narkosen (PONV) durchschnittlich bei 20 - 30% (1, 8). Folglich beschäftigen sich zahlreiche Arbeitsgruppen mit diversen antiemetischen Strategien. Aufgrund unterschiedlicher Ansätze ist jedoch eine Vergleichbarkeit der Studien erschwert, wenn nicht sogar unmöglich. Aus diesem Grund hatte auf dem DAK 2000 in München Kollege Rüsçh gegenüber den Kollegen Apfel, Kranke und Eberhart den Vorschlag geäußert, für den deutschsprachigen

Raum einen minimalen Konsens zur Durchführung von randomisierten, kontrollierten Studien zur Vermeidung und/oder Therapie von Übelkeit und Erbrechen nach Narkosen zu finden. Daraufhin haben alle vier Kollegen unabhängig voneinander ein Manuskript erstellt, welches aus ihrer Sicht einen minimalen Standard darstellen sollte. Bei beeindruckender Übereinstimmung wurde daraus dann ein gemeinsames Manuskript erstellt.

Anschließend wurden alle deutschsprachigen Arbeitsgruppen, die in den letzten vier Jahren zu diesem Thema publiziert hatten, zu einer Konsensuskonferenz

im Rahmen des DAK 2001 in Nürnberg am 16. Juni 2001 eingeladen, die Punkte dieses Manuskriptes zu diskutieren, eigene Vorstellungen auszuarbeiten und in die Diskussion einzubringen. Außerdem wurden alle Lehrstuhlinhaber in Deutschland und alle deutschsprachigen Zentren, die an einer von Dr. Apfel geleiteten europäischen Multicenterstudie teilnehmen, zu dieser Konferenz eingeladen.

Die Punkte des Manuskripts wurden besprochen und vorgeschlagene Änderungen in gemeinschaftlicher Absprache eingearbeitet. Die dadurch entstandene modifizierte Version des ursprünglichen Manuskriptes wurde dann allen Teilnehmern oben genannter Sitzung sowie wiederum allen oben beschriebenen Gruppen mit der Bitte um Zustimmung zugesandt. Ferner wurde die Bitte um Zustimmung mit dem Hinweis verbunden, mögliche Änderungsvorschläge auszuarbeiten und einzureichen, die auf dem nächsten für den DAK 2003 geplanten PONV-Konsensustreffen gemeinsam diskutiert werden können.

Dabei soll betont werden, daß diese Empfehlungen das Ziel eines Standards mit bewußtem Verzicht auf weniger gesicherte Einflüsse haben. Sie wollen zusätzliche Angaben und Ausarbeitungen – und damit die wissenschaftliche Freiheit – nicht behindern oder in irgendeiner Form einschränken.

Fragestellung

Sie sollte so konzipiert sein, daß eine Verbesserung unseres Verständnisses und/oder der Behandlungsmöglichkeiten zur Vermeidung oder Therapie von Übelkeit und/oder Erbrechen zu erwarten ist.

Bei Fragestellungen, die hinreichend durch Metaanalysen belegt sind, wie zum Beispiel der einfache Wirksamkeitsvergleich eines Antiemetikums (z.B. 1.25 mg Droperidol oder 4 mg Ondansetron) gegenüber Placebo, sind Wiederholungsstudien wenig sinnvoll, sofern nicht neue Aspekte (z.B. Nebenwirkungsspektrum, Dosis-Wirkungsbeziehung) im Vordergrund stehen.

Material und Methode

Design

Die Studie sollte randomisiert, kontrolliert und doppelblind sein. Die Randomisierung ist dabei besonders wichtig, um das Risiko von Stichprobenungleichheiten zu vermeiden, auch bezüglich Faktoren, die nicht in die Überlegungen mit eingegangen sind, aber dennoch von Bedeutung sein könnten.

Um zu einer hinreichend sicheren Aussage zu kommen, sollte grundsätzlich eine Kontrollgruppe existieren. Diese muß nicht notwendigerweise eine Placebogruppe sein. Ist zuvor beispielsweise eine prophylaktische Gabe von Ondansetron versus Placebo untersucht worden und soll nun der Nutzen einer zusätzlichen Applikation von Dexamethason untersucht werden, so könnte Ondansetron/Dexamethason versus Ondansetron (Kontrollgruppe) untersucht werden.

Eine Placeboinzidenz könnte auch durch einen Score geschätzt werden (2, 9), ohne vorherige Validierung an dem Studienkollektiv sollte eine derartige Interpretation jedoch mit Zurückhaltung erfolgen.

Ein- / Ausschlußkriterien

Es erscheint wichtig, zweifelsfrei gesicherte Risikofaktoren für das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen bei Erwachsenen zu erfassen (3). Dazu gehören vor allem:

- Geschlecht,
- Nichtraucherstatus,
- Anamnese von Übelkeit und Erbrechen nach früheren Narkosen,
- Kinetosenanamnese und
- Alter.

Es ist sinnvoll, diese Kriterien zusammen mit dem Auftreten anderer zu erwartender Risikofaktoren (Narkosedauer, postoperativer Opioidbedarf) zur Berechnung des zu erwartenden PONV-Risikos zu verwenden (2, 9) und vorzugsweise Patienten mit einem höheren PONV-Risiko zu berücksichtigen, um bei realistischer Gruppengröße eine noch ausreichende Aussagekraft zu erreichen.

Eine alternative, und bisher vor allem in der Vergangenheit überwiegend praktizierte Methode des Studieneinschlusses ist die Rekrutierung aller Patienten, die sich einer bestimmten Operation unterziehen.

Bei den Studien zur antiemetischen Therapie von Übelkeit und Erbrechen können unabhängig vom Eingriff oder der durchgeführten Anästhesie alle Patienten eingeschlossen werden, die z.B. postoperativ mindestens einmal erbrochen haben, für einen bestimmten Zeitraum (z.B. 10 Minuten) unter Übelkeit litten, oder bei dokumentierter PONV-Symptomatik gemäß nachfolgenden Ausführungen den Wunsch nach antiemetischer Medikation äußern.

Variablen, die kontrolliert werden sollten

Narkoseverfahren

Es sollte in allen Vergleichsgruppen ein standardisiertes Narkoseregime durchgeführt werden, bei dem neben der Wahl der Anästhetika auch andere Variablen, wie z.B. die der intraoperativen F_iO_2 , berücksichtigt werden (7, 14). Wegen des individuellen Bedarfs eines jeden Patienten ist es allerdings nicht erforderlich, die Dosierung aller Anästhetika zu standardisieren.

Ist eine Standardisierung nicht möglich, sollten die Vergleichsgruppen zumindest ein vergleichbares Narkoseverfahren erhalten. Dabei können nach heutigem Erkenntnisstand beispielsweise die üblichen Inhalationsanästhetika als gleich emetogen angesehen werden (5).

Variablen, die erfaßt werden sollten

Outcome

Bei Erwachsenen sollten die Zielparameter (Symptome) Übelkeit, Erbrechen und Antiemetikagaben unabhängig voneinander erfaßt werden. Bei Kindern unter drei Jahren sollte nur der Faktor Erbrechen

erfaßt werden. Bei Kindern über drei Jahren wäre zusätzlich sowohl eine Fremdbeurteilung (z.B. der Eltern) und eine Selbstbeurteilung der Übelkeit wünschenswert.

Zur Quantifizierung der Symptome kann fakultativ entweder eine visuelle Analogskala (VAS), eine verbale numerische 11-Punkte-Rangskala (NRS, von 0 bis 10) oder eine verbale 4-Punkte-Rangskala (keine, leicht, mittel, schwer) verwendet werden.

Der gesamte Beobachtungszeitraum sollte 24 Stunden betragen und im stationären Bereich mit einer Visite, im ambulanten Bereich mit einer telefonischen Befragung abschließen. Wünschenswert ist eine zusätzliche Datenerhebung in der frühen postoperativen Phase (z.B. 2 Stunden oder 6 Stunden postoperativ). Wünschenswert ist außerdem, daß neben den kumulativen Inzidenzen das Auftreten der Zielparameter in allen Beobachtungszeiträumen separat erfaßt wird.

Es sollten außerdem alle substanzspezifischen, auch seltenen Nebenwirkungen, beispielsweise Kopfschmerzen, Sedierung, Unruhezustände, Angstzustände, Dysphorie, Bewegungsstörungen, Mundtrockenheit, Akkommodationsstörungen, Miktionsstörungen erfaßt werden. Diese sollten nach Gruppen getrennt mit absoluten Zahlen aufgeführt werden.

Weitere Variablen

Neben den zuvor genannten Variablen sollte auf jeden Fall die Anästhesiedauer erfaßt werden (13).

Da der Einfluß der Operation kontrovers diskutiert wird, sollte bis auf weiteres eine Auflistung der unterschiedlichen Operationen und Operationstechniken (z.B. konventionelle versus laparoskopische Herniotomien) erfolgen (1).

Ferner sollten alle Medikamente, die einen möglichen Einfluß auf Übelkeit und Erbrechen haben könnten, angegeben werden (z.B. Midazolam, Clonidin, Medikamente zur Antagonisierung der neuromuskulären Blockade).

Anregung: Wünschenswert wäre an mindestens einem definierten postoperativen Erhebungszeitpunkt, wie

z.B. am 1. postoperativen Tag, die Erhebung der Patientenzufriedenheit. Da die Messung der Patientenzufriedenheit ein neues und vergleichsweise komplexes Thema ist, kann in diesem Rahmen nicht näher auf diesen Punkt eingegangen werden. Es wird daher empfohlen, sich vor der Studiendurchführung von Fachleuten beraten zu lassen und sich mit entsprechender Literatur zu beschäftigen (6, 11).

Fallzahlabschätzung

Als Fehler 1. und 2. Ordnung kann der übliche Standard angenommen werden ($\alpha = 0,05$; $\beta = 0,2 \Rightarrow \text{Power} = 1 - \beta = 0,8 = 80\%$).

Bei der Fallzahlabschätzung sollten realistische Annahmen zugrunde gelegt werden. Eine Reduktion der Inzidenz, die üblicherweise von einem Antiemetikum zu erwarten ist, liegt zwischen 30 - 40 relativen % (4). Ein Anhalt für die sich daraus ergebende erforderliche Stichprobenzahl pro Gruppe ist in Tabelle 1 wiedergegeben.

Ergebnisse

Stichprobengleichheit sollte anhand der gesicherten Risikofaktoren und anhand eines validierten Risikoscores belegt werden. Dazu bieten sich die vereinfachten Risikoscores an (2, 9), da deren Risikoeinschätzungen den komplexeren Scores um nichts nachstehen (12) und hier für jedes Individuum anhand der Risikofaktoren direkt ein Erbrechensrisiko zugeordnet werden kann. Die folgende Tabelle 2 stellt ein Beispiel dar.

Die erhobenen Daten sollten mit absoluten und relativen Häufigkeiten sowie ihren 95%-Konfidenzintervallen angegeben werden. Sind zusätzlich mehrere Zeitintervalle berücksichtigt, so sollten die jeweiligen Inzidenzen der einzelnen Beobachtungszeiträume (z.B. 0 - 2 h und 2 - 24 h oder 0 - 6 h und 6 - 24 h) wie auch die kumulativen Inzidenzen (z.B. 0 - 2, 0 - 6, 0 - 24 h) angegeben werden.

Tabelle 1: Erforderliche Anzahl von Patienten pro Gruppe abhängig von der erwarteten Inzidenz der Kontrollgruppe und der relativen Reduktion (bei $\alpha = 0,05$ und $\beta = 0,2$).

Erwartete Inzidenz der Kontrollgruppe	30%	40%	50%	60%	70%
Reduktion um 20 rel. %	892	589	408	287	200
Reduktion um 30 rel. %	390	260	183	131	94
Reduktion um 40 rel. %	215	145	103	75	56
Reduktion um 50 rel. %	134	91	66	49	37

Dazu ein Beispiel: Sie haben festgestellt, daß Übelkeit und Erbrechen in Ihrer Klinik nach längeren allgemein chirurgischen Eingriffen (z.B. Struma-Operationen, Hemikolektomien etc.) ohne antiemetische Prophylaxe mit einer Inzidenz von 60% auftritt. Sie gehen davon aus, daß die Inzidenz nach einer TIVA mit Propofol immer noch bei rund 40% liegen wird, was für Sie unbefriedigend ist. Sie fragen sich daher, ob Sie bei einer TIVA mit 4 mg Dexamethason die Inzidenz um nochmals 40 relative % senken können (dieses entspricht einer absoluten Reduktion um 16 absolute %), also, ob eine Reduktion auf 24% möglich ist. Wie aus der Tabelle abzulesen ist, bräuchten Sie 145 Patienten pro Gruppe, so daß eine Fallzahl von insgesamt ca. 300 Patienten sinnvoll erscheint.

Tabelle 2: Beispiel einer Darstellung zur Stichprobengleichheit zwischen den Behandlungsgruppen.

Risikofaktoren / Risiko	Kontrolle	Gruppe 1	Gruppe 2
Weibliches Geschlecht, n (%)			
Nichtraucherstatus, n (%)			
Übelkeit und Erbrechen nach früheren Narkosen, n (%)			
Reisekrankheit in der Anamnese, n (%)			
Narkosedauer, Min. (95% Konfidenzintervall)			
Operative Eingriffe bzw. Techniken, n (%)			
Postoperative Opioiden, n (%)			
Anzahl der Patienten mit 0, 1, 2, 3 oder 4 Risikofaktoren nach <i>Apfel</i> , n (%) oder 0, 1, ..., 5 Risikofaktoren nach <i>Koivuranta</i> , n (%)			
Daraus berechnetes mittleres Risiko für Übelkeit und Erbrechen in %			

Fakultativ kann natürlich auch der Schweregrad von Übelkeit und Erbrechen anhand einer darauf basierenden Skala angegeben werden. Dabei kann Übelkeit und Erbrechen sowie der Bedarf an Rescue-Medikation in eine Gesamtbewertung einfließen, die möglicherweise mehr über die Beeinträchtigung des individuellen Patienten aussagt als die oben genannten Teilaspekte. Ein Vorteil könnte darin liegen, daß signifikante Unterschiede mit etwas weniger Patienten nachweisbar wären. Eine weitere Möglichkeit ist die Angabe von "Complete response" oder "Total response", wobei eine Anlehnung an bestehende Definitionen zur besseren Vergleichbarkeit wünschenswert wäre (10). Die folgende Tabelle 3 stellt ein Beispiel dar. Wünschenswert wäre ein Hinweis, ob die Rohdaten anderen Wissenschaftlern – unter Berücksichtigung der Originalquelle – für weitere Fragestellungen zur Verfügung gestellt werden.

Anhang 1:

Bei der Konsensuskonferenz in Nürnberg am 16. Juni 2001 waren folgende Kolleginnen und Kollegen zugegen:

Dr. C.C. Apfel, Universitätsklinik Würzburg; Fr. Dr. A. Beye, Universitätsklinik Giessen; Dr. L.H.J. Eberhart, Universitätsklinik Marburg; Priv.-Doz. Dr. H. Kerger, Klinikum Mannheim; Dr. P. Kranke, Universitätsklinik Würzburg; Prof. Dr. F.J. Kretz, Olgahospital Stuttgart; Dr. W. Leidinger, Klinikum Garmisch-Partenkirchen; Dr. W. Maleck, Klinikum Ludwigshafen; Dr. D. Müller, Universitätsklinik Essen; Fr. Dr. I. Neugebauer, Albertinenkrankenhaus Hamburg; Prof. Dr. D. Olthoff, Universitätsklinik Leipzig; Dr. S. Piper, Klinikum Ludwigshafen; Dr. D. Rüscher, Universitätsklinik Kiel; Fr. Priv.-Doz. Dr. P. Saur, Universitätsklinik Göttingen; Dr. H. Schottke-Hennings, Marienkrankenhaus Hamburg.

Anhang 2:

Dem vorliegenden Manuskript stimmten folgende Kolleginnen und Kollegen zu:

Dr. C.C. Apfel, Universitätsklinik Würzburg; Fr. Dr. A. Beye, Universitätsklinik Giessen; Dr. A. Biedler, Universitätsklinik des Saarlandes, Homburg; Prof. Dr. A. Borgeat, Orthopädische Universitätsklinik, Zürich; Dr. K. Danner, Klinikum Kaiserslautern; Prof. Dr. H. Forst, Klinikum Augsburg; Dr. L.H.J. Eberhart, Universitätsklinik Marburg; Prof. Dr. C. Frenkel, Klinikum Lüneburg; Dr. R. Greif, Donauspital Wien; Prof. Dr. S. Grond, Universitätsklinik Halle; Priv.-Doz. Dr. W. Hoeltermann, St. Bonifatius-Hospital Lingen; Dr. U. Jost, Caritaskrankenhaus Bad Megentheim; Dr. A. Junger, Universitätsklinik Giessen; Priv.-Doz. Dr. H. Kerger, Klinikum Mannheim; Priv.-Doz. Dr. A. Klockgether-Radke, Universitätsklinik Göttingen; Dr. P. Kranke, Universitätsklinik Würzburg; Prof. Dr. F.J. Kretz, Olgahospital Stuttgart; Dr. W. Leidinger, Klinikum Garmisch-Partenkirchen; Dr. W. Maleck, Klinikum Ludwigshafen; Hr. A. Mayr, Klinikum Mannheim; Dr. H. Mellinghoff, Universitätsklinik Köln; Dr. D. Müller, Universitätsklinik Essen; Fr. Dr. I. Neugebauer, Albertinenkrankenhaus Hamburg; Prof. Dr. D. Olthoff, Universitätsklinik Leipzig; Prof. Dr. Th. Pasch, Universitätsklinik Zürich; Hr. A. Paura, Klinikum Lüneburg; Prof. Dr. J. Peters, Universitätsklinik Essen; Dr. S. Piper, Klinikum Ludwigshafen; Prof. Dr. T. Prien, Universitätsklinik Münster; Dr. F. Pusch, Universitätsklinikum Wien; Prof. Dr. J. Radke, Universitätsklinik Halle; Prof. Dr. N. Roewer, Universitätsklinik Würzburg; Dr. D. Rüscher, Universitätsklinik Kiel; Fr. Priv.-Doz. Dr. P. Saur, Universitätsklinik Göttingen; Dr. H. Schottke-Hennings, Marienkrankenhaus Hamburg; Prof. Dr. T. Standl, Universitätsklinik Hamburg; Dr. S. Wilhelm, Universitätsklinik Hamburg; Prof. Dr. H. Wulf, Universitätsklinik Marburg.

Therapie von Übelkeit und Erbrechen nach Narkosen

Tabelle 3: Beispiel einer Darstellung der Zielvariablen (KI = Konfidenzintervall).

Intervalle Patienten mit	Kontrolle	Gruppe 1	Gruppe 2
0 – 24 h Übelkeit, n (% und 95% KI) Erbrechen, n (% und 95% KI) Übelkeit und/oder Erbrechen, n (% und 95% KI) Rescue-Medikation, n (% und 95% KI) Fakultativ zusätzliche Definitionen, wie z.B. ein Score für den Schweregrad, "Total response" oder "Complete response"			
Fakultativ: z.B. 0 – 2 h oder 0 – 6 h Übelkeit, n (% und 95% KI) Erbrechen, n (% und 95% KI) Übelkeit und/oder Erbrechen, n (% und 95% KI) Rescue-Medikation, n (% und 95% KI) Fakultativ zusätzliche Definitionen, wie z.B. ein Score für den Schweregrad, "Total response" oder "Complete response"			
Und: z.B. 2 – 24 h oder 6 – 24 h Übelkeit, n (% und 95% KI) Erbrechen, n (% und 95% KI) Übelkeit und/oder Erbrechen, n (% und 95% KI) Rescue-Medikation, n (% und 95% KI) Fakultativ zusätzliche Definitionen, wie z.B. ein Score für den Schweregrad, "Total response" oder "Complete response"			

Literatur

1. Apfel CC, Greim CA, Goepfert C et al: Postoperatives Erbrechen. Ein Score zur Voraussage der Erbrechenwahrscheinlichkeit nach Inhalationsanaesthesien. *Anaesthesist* 1998; 47: 732-40
2. Apfel CC, Läärä E, Koivuranta M, Greim CA, Roewer N: A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: Conclusions from cross-validations between two centers. *Anesthesiology* 1999; 91: 693-700
3. Apfel CC, Roewer N: Einflussfaktoren von Übelkeit und Erbrechen nach Narkosen: Fiktionen und Fakten. *Anaesthesist* 2000; 49: 629-41
4. 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* 1999; 34: 528-36
5. Forrest JB, Cahalan MK, Rehder K et al: Multicenter study of general anesthesia. I. Design and Patient Demography II. Results. *Anesthesiology* 1990; 72: 252-68
6. Fung D, Cohen MM: Measuring patient satisfaction with anesthesia care: a review of current methodology. *Anesth Analg* 1998; 87: 1089-98
7. Goll V, Akca O, Greif R et al: Ondansetron is no more effective than supplemental intraoperative oxygen for prevention of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2001; 92: 112-7
8. Kassabian T, Stritzky B, Scholz J, Hennes HJ: Risikofaktoren für postoperative Übelkeit und postoperatives Erbrechen nach Allgemeinanästhesie. *Anaesth Intensivmed* 2000; 41: 413
9. Koivuranta M, Läärä E, Snare L, Alahuhta S: A survey of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia* 1997; 52: 443-9
10. Korttila K: The study of postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 1992; 69: 20S-3S
11. Le May S, Hardy JF, Taillefer MC, Dupuis G: Patient

Klinische Anästhesie

satisfaction with anesthesia services. Can J Anaesth 2001; 48: 153-61

12. *Pierre S, Bernais H, Pouymayou J*: Apfels simplified score may favourably predict the risk for postoperative nausea and vomiting. Can J Anesth 2002; 49 (3): in press

13. *Rüsch D, Bernhardt J, Wulf H*: Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen nach Pelviskopien. Dolasetron oder Metoclopramid im Vergleich zu Placebo. Anaesthesist 1999; 48: 705-12

14. *Tramèr MR, Moore A, McQuay H*: Propofol anaesthesia and postoperative nausea and vomiting: quantitative systematic review of randomized controlled studies. Br J Anaesth 1997; 78: 247-55.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. *Christian C. Apfel*
Klinik für Anästhesiologie
Universität Würzburg
Josef-Schneider-Straße 2
D-97080 Würzburg.

Die Landes-Nervenklinik Wagner-Jauregg Linz, eine Gesundheitseinrichtung der Oö. Gesundheits- und Spitals-AG (gespag), sucht:

FachärztInnen für Anästhesiologie und Intensivmedizin

Den gesamten Ausschreibungstext können Sie im Internet unter <http://www.gespag.at> nachlesen. Für nähere Informationen steht Ihnen in der Landes-Nervenklinik Wagner-Jauregg Linz, Herr Primar Dr. Walter Löffler unter Tel. +43 (0) 732/6921-0, walter.loeffler@wj.lkh.ooe.gv.at, gerne zur Verfügung.

Ihre aussagekräftigen Bewerbungsunterlagen übermitteln Sie bitte bis spätestens 15. März 2002 an die Personalstelle der Landes-Nervenklinik Wagner-Jauregg, Wagner-Jauregg-Weg 15, A-4020 Linz.



Nervenklinik
Linz

Eine Gesundheitseinrichtung der **gespag**

GESUNDHEIT. MIT SYSTEM.

gespag
OÖ. GESUNDHEITS- UND SPITALS-AG