

Präoperative Tabakentwöhnung bei Patienten mit Bronchialkarzinom*

Preoperative Smoking Cessation in Patients with Lung Cancer

Autoren

T. Raupach¹, M. Quintel², M. Hinterthaler³

Institute

¹ Abteilung Kardiologie und Pneumologie, Georg-August-Universität, Göttingen

² Direktor der Abteilung Anästhesiologie & Operative Intensivmedizin, Georg-August-Universität, Göttingen

³ Leiter des Bereichs Thoraxchirurgie, Abteilung THG-Chirurgie, Georg-August-Universität, Göttingen

eingereicht 3. 5. 2010
akzeptiert nach Revision
18. 5. 2010

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1255525>
Online-Publikation: 25. 6. 2010
Pneumologie 2010; 64:
694–700 © Georg Thieme
Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0934-8387

Korrespondenzadresse

Dr. med. Tobias Raupach, MME
Universitätsmedizin Göttingen
Abteilung Kardiologie &
Pneumologie
Robert Koch-Straße 40
37075 Göttingen
raupach@med.uni-goettingen.de

Zusammenfassung



Eine erfolgreiche Tabakentwöhnung verbessert bei Patienten mit Bronchialkarzinom die Prognose quoad vitam. Dennoch wird Rauchern mit einem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom und geplanter kurativer Resektion häufig davon abgeraten, das Rauchen in der unmittelbaren präoperativen Phase einzustellen. Diese Empfehlung stützt sich auf eine prospektive Kohortenstudie aus dem Jahre 1998, in der eine Reduktion des Tabakkonsums in den letzten acht Wochen vor einem nicht-thorakalen Eingriff mit einer Erhöhung des Risikos für perioperative pulmonale Komplikationen einherging. Zwar wurden in den vergangenen 12 Jahren zahlreiche weitere Beobachtungsstudien zu den Auswirkungen einer präoperativen Entwöhnung auf das perioperative Risiko bei thorakalen und nicht-thorakalen Operationen publiziert – nur sechs dieser Arbeiten bezogen sich jedoch auf Patienten mit Lungentumoren. Aufgrund methodischer Schwächen und der großen Heterogenität der untersuchten Patientengruppen lässt sich aus den vorliegenden Daten keine Empfehlung für oder gegen einen Rauchstopp in der unmittelbaren präoperativen Phase ableiten. Unter Berücksichtigung der für perioperative Komplikationen relevanten pathophysiologischen Prozesse und des zeitlichen Verlaufs ihrer Erholung nach einer Tabakentwöhnung erscheint eine mindestens zwei- bis sechswöchige präoperative Rauchkarenz sinnvoll; im Kontext der meist dringlichen Indikation zur kurativen Resektion erscheint dies zuweilen unrealistisch. Da aber auch kürzere präoperative Abstinenzphasen die Prognose nicht nachweislich verschlechtern, sollten Patienten mit Bronchialkarzinom eine Empfehlung zur präoperativen Tabakentwöhnung erhalten.

Abstract



Successful smoking cessation is associated with a survival benefit for patients with lung cancer. However, smokers newly diagnosed with non-small cell lung cancer and scheduled for curative resection are frequently discouraged from stopping smoking in the immediate preoperative period. This recommendation is based on the results of one single prospective cohort study published in 1998 which reported an increased risk of perioperative pulmonary complications in patients undergoing non-thoracic surgery who had reduced their tobacco consumption within the two months leading up to the operation. During the past 12 years, numerous observational studies have investigated the impact of preoperative smoking cessation on perioperative risk for thoracic and non-thoracic surgery. However, no more than six studies included patients with pulmonary neoplasms. Owing to methodological limitations and considerable heterogeneity of the included patient groups, the existing data are insufficient to support or refuse any recommendation regarding cessation advice for patients during the immediate preoperative phase. In view of the post-cessation recovery time-course of pathophysiological alterations relevant to the occurrence of perioperative complications, a smoke-free preoperative interval of 2–6 weeks appears most favourable. However, this is difficult to achieve as a curative resection should not be postponed. Since there is no scientific evidence demonstrating a negative impact of preoperative smoking cessation on prognosis, patients newly diagnosed with lung cancer should be encouraged to make an attempt to quit while waiting for thoracic surgery.

* Diese Übersichtsarbeit wurde in ihren Grundzügen auf dem 51. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. im Rahmen eines Symposiums vorgestellt.

Auswirkungen des Rauchstatus auf Entstehung und Prognose des Bronchialkarzinoms

Aktivrauchen ist der wichtigste Risikofaktor für die Entstehung des Bronchialkarzinoms [1]: Rauchende Männer haben im Vergleich zu Nichtrauchern ein 24-fach erhöhtes Risiko, an Lungenkrebs zu erkranken [2]. In Europa sind knapp 90% aller Todesfälle durch Bronchialkarzinome auf das Rauchen zurückzuführen [3]. Ein fortgesetzter Tabakkonsum nach Diagnosestellung geht mit einer weiteren Verschlechterung der Prognose einher; so fand sich in einer retrospektiven Kohortenstudie an 730 Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) bei Aktivrauchern im Vergleich zu Nichtrauchern eine signifikant geringere 5-Jahres-Überlebensrate (56% versus 64%; $p = 0,031$) [4]. In einer Kohorte von 55 Patienten, die ein kleinzelliges Bronchialkarzinom (SCLC) für mindestens zwei Jahre rezidivfrei überlebt hatten, war fortgesetztes Rauchen mit einem – im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung – 32-fachen Risiko für das erneute Auftreten einer pulmonalen Neoplasie verbunden [5]. Parsons et al. publizierten im Jahre 2010 die erste systematische Übersichtsarbeit zu den Auswirkungen einer Tabakentwöhnung nach Diagnosestellung auf die Gesamtmortalität [6]. Nach Adjustierung für demografische und histologische Parameter ergab sich für Patienten mit fortgesetztem Tabakkonsum gegenüber Patienten mit erfolgreicher Tabakentwöhnung eine Verdreifachung (NSCLC) bzw. Verdopplung (SCLC) der Sterblichkeit. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass der Rauchstatus sich auch auf den Erfolg der Bestrahlung [7] oder Chemotherapie [8] eines primären Lungentumors auswirkt.

Während die Bedeutung des Rauchens für die Entstehung und die Prognose des Bronchialkarzinoms unstrittig ist, existieren keine Empfehlungen zum idealen Zeitpunkt einer Entwöhnung. Unter anderem besteht der Verdacht, dass eine Beendigung des Tabakkonsums unmittelbar vor einer kurativen Resektion das Risiko für das Auftreten perioperativer Komplikationen erhöhen könnte. In dieser Übersichtsarbeit werden die hierzu bislang publizierten Daten vorgestellt und die sich daraus ergebenden Empfehlungen diskutiert.

Einfluss des Rauchstatus auf das Risiko perioperativer Komplikationen

Für Patienten mit einem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom im Stadium I, II oder $T_3N_1M_0$ ist die kurative Resektion die Therapie der Wahl; weiter fortgeschrittene Erkrankungen werden nach den Empfehlungen aktueller Leitlinien mittels Operation und ggf. neoadjuvanter Chemotherapie und/oder Radiatio behandelt. Auch beim kleinzelligen Bronchialkarzinom kann im Frühstadium ($T_{1-2}N_{0-1}M_0$) eine operative Maßnahme als Teil des therapeutischen Gesamtkonzepts erwogen werden [1]. Somit besteht bei vielen rauchenden Patienten mit der Erstdiagnose eines primären Lungentumors eine Indikation zur Operation. Neben der größtmöglichen Radikalität der Resektion hat dabei auch das Auftreten perioperativer Komplikationen einen Einfluss auf die individuelle Prognose. Die Identifikation von Risikofaktoren solcher Komplikationen war Gegenstand einer Vielzahl von Beobachtungsstudien; im Mittelpunkt des Interesses standen dabei meist postoperative pulmonale Komplikationen (PPC), die insbesondere nach abdominalen und thorakalen Eingriffen eine hohe Inzidenz aufweisen [9] und deren Auftreten mit einer erheblichen Mortalität assoziiert ist [10, 11]. Wenngleich hinsicht-

lich der PPC-Definition zwischen den publizierten Studien eine deutliche Heterogenität besteht, gelten vorbestehende kardiovaskuläre und pulmonale Erkrankungen, fortgeschrittenes Alter, Adipositas und eine Anästhesiedauer von > 3 Stunden als Risikofaktoren für die Entstehung postoperativer pulmonaler Komplikationen [12–14]. Schwilk et al. [15] untersuchten den Zusammenhang zwischen dem Rauchstatus und dem Auftreten perioperativer respiratorischer Ereignisse. Hierzu wurden zwischen 1992 und 1994 die klinischen Verläufe von 26961 Patienten dokumentiert, die sich einer Allgemeinanästhesie unterzogen. Das relative Risiko für das Auftreten perioperativer Komplikationen betrug für Raucher im Vergleich zu Nichtrauchern 1,8. Bluman et al. [12] verzeichneten in einem kleineren Patientenkollektiv für Aktivraucher sogar ein mehr als viermal so hohes PPC-Risiko wie für Nichtraucher (22% versus 4,9%; Relatives Risiko = 4,2; 95%-Konfidenzintervall: 1,2–14,8).

Allerdings werden durch das Aktivrauchen nicht nur pulmonale Komplikationen begünstigt: Nach allgemein chirurgischen und orthopädischen Eingriffen ergibt sich für rauchende im Vergleich zu nichtrauchenden Patienten häufiger die Notwendigkeit zur intensivmedizinischen Behandlung [16]. In einer Studie an 811 Patienten mit elektiven orthopädischen Eingriffen stellte das Rauchen den wichtigsten Risikofaktor für das Auftreten von Komplikationen (u. a. Wundheilungsstörungen und kardiovaskuläre Ereignisse) dar [17]. Sogar bei ambulanten chirurgischen Eingriffen erhöht das Aktivrauchen die Wahrscheinlichkeit für respiratorische Probleme (RR 1,71; 1,03–2,84) und Wundkomplikationen (RR 16,3; 1,58–175) [18]. Schließlich konnte in einer großen Beobachtungsstudie gezeigt werden, dass der Rauchstatus auch im Kontext der Lungenchirurgie von Bedeutung ist: So untersuchten Harpole et al. die 30-Tages-Morbidität von 3516 Patienten, die sich zwischen 1991 und 1995 einer Lobektomie oder Pneumektomie unterzogen. In der multivariaten Analyse erwies sich neben fortgeschrittenem Alter, präoperativem Gewichtsverlust, pulmonaler Komorbidität und verschiedenen intraoperativen Variablen auch das Aktivrauchen als unabhängiger Prädiktor für Komplikationen (OR 1,27; $p = 0,005$).

Zwischen der Diagnosestellung eines Bronchialkarzinoms und der definitiven chirurgischen Therapie vergehen auch bei guter interdisziplinärer Kooperation meist mehrere Wochen. Während dieser Zeit bieten sich im Rahmen vorbereitender diagnostischer Maßnahmen zahlreiche Möglichkeiten, das Rauchen zu thematisieren [1]. Angesichts der gut belegten negativen Konsequenzen des Rauchens für die perioperative Phase erscheint es naheliegend, rauchenden Patienten zu empfehlen, den Tabakkonsum vor einem geplanten Eingriff einzustellen. Im Gegensatz dazu wird Rauchern mit Abstinenzwunsch jedoch nicht selten davon abgeraten, die präoperative Phase für einen Entwöhnungsversuch zu nutzen. Diese Empfehlung stützt sich in den meisten Fällen auf die Ergebnisse der oben zitierten Arbeit von Bluman et al. aus dem Jahre 1998 [12]. In dieser prospektiven Beobachtung von 410 Männern wurde die Häufigkeit perioperativer Komplikationen in Abhängigkeit vom Rauchverhalten in der unmittelbaren präoperativen Phase untersucht. In der Subgruppe der 141 eingeschlossenen Raucher zeigte sich, dass der Versuch, den täglichen Zigarettenkonsum in der präoperativen Phase zu reduzieren, mit einer Versechsfachung des Komplikationsrisikos einherging. Dieser Effekt war bei denjenigen Patienten besonders stark ausgeprägt, die ihren Konsum in der letzten Woche vor dem Eingriff reduzierten (Odds Ratio 10,6; Konfidenzintervall 1,6–69,6). Allerdings gingen in diese Subgruppenanalyse die Daten von lediglich fünf Patienten ein. Aufgrund der Tatsache, dass in

dieser Studie eine relativ kleine Stichprobe ausschließlich männlicher Patienten betrachtet wurde, die ihren Tabakkonsum in der Wartezeit vor einem extrathorakalen Eingriff nicht etwa beenden, sondern lediglich reduzierten, lassen sich ihre Ergebnisse nicht auf die Auswirkungen eines präoperativen Rauchstopps bei Patienten mit Bronchialkarzinom übertragen. Zudem konnte mittlerweile in mehreren prospektiven randomisierten Untersuchungen belegt werden, dass ein kompletter Rauchstop – zumindest vor allgemein chirurgischen und orthopädischen Eingriffen – die Häufigkeit perioperativer Komplikationen signifikant senkt und den Krankenhausaufenthalt verkürzt [20,21]. Die „number needed to treat“ (Anzahl der Patienten, die erfolgreich entwöhnt werden müssen, um einen komplizierten klinischen Verlauf zu verhindern) lag in diesen Studien zwischen 3 und 5. Eine kürzlich erschienene Metaanalyse aller bisher zu diesem Thema publizierten randomisierten Studien kam zu dem Schluss, dass präoperative Entwöhnungsmaßnahmen die Komplikationsrate um 44% (Konfidenzintervall: 22–59%) senken können [22]. Keine der hier berücksichtigten Studien schloss jedoch Patienten mit bronchialen Neoplasien ein, sodass sich auch aus dieser Metaanalyse noch keine Empfehlungen für diese Patientengruppe ableiten lassen.

Aktuelle Datenlage zu den Auswirkungen einer Entwöhnung vor kurativer Lungenresektion

In der internationalen Literatur finden sich keine randomisierten Studien zu den Auswirkungen einer präoperativen Tabakentwöhnungsmaßnahme auf das perioperative Risiko von Patienten mit Bronchialkarzinom. Die wichtigsten Ergebnisse der insgesamt sechs verfügbaren Beobachtungsstudien sind in **Tab. 1** zusammengestellt.

Die einzige prospektive Kohortenstudie, in der das Auftreten von PPCs untersucht wurde, konnte nur für Nieraucher einen signifikanten Vorteil nachweisen, während sich kein signifikanter Unterschied zwischen Aktivrauchern und Patienten mit länger oder kürzer zurückliegender Entwöhnung fand [23]. Eine weitere prospektive Studie, die den Zusammenhang zwischen dem präoperativen Rauchverhalten und dem Langzeitüberleben untersuchte, erbrachte hingegen nur für Aktivraucher einen signifikanten Nachteil, während Nieraucher und Patienten mit länger oder kürzer zurückliegender Entwöhnung vergleichbare Mortalitätsraten aufwiesen [24]. Zwei retrospektive Analysen [11,13] kamen übereinstimmend zu dem Schluss, dass Patienten mit fortgesetztem Tabakkonsum oder einer erfolgreichen Entwöhnung innerhalb der letzten vier Wochen vor einem thoraxchirurgischen Eingriff im Vergleich zu Nierauchern oder Patienten mit länger zurückliegendem Rauchstop ein signifikant erhöhtes PPC-Risiko tragen. In einer dieser Studien [13] hatte die Signifikanz nach multivariater Adjustierung für mögliche Störfaktoren jedoch keinen Bestand mehr. Zudem ließen sich die Ergebnisse in einer kürzlich publizierten ähnlichen Untersuchung von Groth et al. [25] nicht reproduzieren.

Zwischen den einzelnen Studien bestehen hinsichtlich der Einschlusskriterien und der Definition der klinischen Endpunkte erhebliche Unterschiede. So werteten Vaporciyan et al. [11] nur die Pneumonie und das acute respiratory distress syndrome (ARDS) als perioperative pulmonale Komplikation, während sich dieser Endpunkt in der Studie von Nakagawa et al. [13] aus 14 verschiedenen klinischen Ereignissen zusammensetzte. Diese Diskrepanz spiegelt sich auch in der jeweiligen PPC-Inzidenz wider. Des Wei-

teren war nicht nur die Aufteilung der betrachteten Subgruppen anhand des Zeitpunktes der präoperativen Entwöhnung, sondern auch die Verteilung der eingeschlossenen Patienten auf diese Gruppen äußerst heterogen. Während sich im Kollektiv von Barrera et al. [23] zum Operationszeitpunkt nur 4,3% der Patienten als Aktivraucher bezeichneten, lag dieser Anteil in der Studie von Sardari Nia et al. [24] bei 54%. Zudem wurde in einigen Arbeiten nicht zwischen bis zum Operationstag rauchenden Patienten und unmittelbar präoperativ abstinenten Patienten unterschieden.

Während die im vorangehenden Absatz zitierten Arbeiten jeweils nur 200–300 Patienten betrachteten, legten Mason et al. [26] mit ihrer Auswertung von 7990 Einträgen der General Thoracic Surgery Database im Jahre 2009 die bislang umfassendste Analyse vor. Knapp drei Viertel (72,7%) der Patienten in dieser Stichprobe unterzogen sich einer Lobektomie oder Segmentresektion; Manschettenresektionen machten ein Fünftel (20,1%) der Eingriffe aus. Eine Pneumektomie wurde nur bei 7,1% der eingeschlossenen Patienten mit primären Neoplasien der Lunge vorgenommen. Der Einfluss des präoperativen Rauchverhaltens auf die Häufigkeit perioperativer Komplikationen sowie eines letalen Ausgangs noch während des Krankenhausaufenthaltes wurde mithilfe einer logistischen Regression untersucht. Hiernach wirkte sich das Rauchverhalten wesentlich stärker auf die Mortalität als auf die Häufigkeit perioperativer Komplikationen aus. Beim Vergleich von Aktivrauchern mit Patienten, die nie geraucht hatten, ergab sich für die Krankenhaussterblichkeit eine Odds Ratio von 3,5 (1,1–11); die Risikoerhöhung für perioperative Komplikationen fiel mit einer OR von 1,8 (1,05–3,1) wesentlich geringer aus. Das einzige weitere signifikante Ergebnis bezog sich auf das Mortalitätsrisiko von Patienten, die das Rauchen zwischen zwei und vier Wochen vor ihrer Operation aufgegeben hatten: Im Vergleich zu Nierauchern war es um den Faktor 4,6 (1,2–18) erhöht. Während bei der Betrachtung der Odds Ratios zunächst der Eindruck entsteht, dass ein fortgesetzter Tabakkonsum einer präoperativen Entwöhnung vorzuziehen sei, weisen die Autoren in ihrer Diskussion der Ergebnisse (S. 371) darauf hin, dass weder für die Mortalität noch für die Komplikationsrate ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Raucher-Subgruppen bestand; so überschneiden sich die Konfidenzintervalle der Risikoschätzer für Aktivraucher mit denjenigen für Exraucher, die den Tabakkonsum bereits > 12 Monate vor der Operation eingestellt hatten. Alle signifikanten Ergebnisse bezogen sich lediglich auf den Vergleich mit Patienten, die in ihrem Leben noch nie geraucht hatten – dieser aber ist für die Frage nach dem idealen Zeitpunkt einer präoperativen Entwöhnung irrelevant. Während Groth et al. die von ihnen erhobenen Daten dahin gehend interpretieren, dass eine Verschiebung von Operationen zugunsten einer längeren präoperativen Abstinenzphase nicht zu empfehlen sei [25], liefert die von Mason et al. publizierte Analyse Hinweise darauf, dass eine Entwöhnung auch in der unmittelbaren präoperativen Phase – im Vergleich zu einem deutlich früheren Rauchstop – das Komplikationsrisiko zumindest nicht erhöht [26].

Die Aussagekraft aller sechs verfügbaren Publikationen zur Assoziation zwischen dem Rauchverhalten und der perioperativen Morbidität und Mortalität von Patienten mit Bronchialkarzinom ist durch die Heterogenität der eingeschlossenen Patientenkollektive und der betrachteten Endpunkte sowie durch die Bestimmung des Raucherstatus mittels Selbstangabe (im Gegensatz zu einer biochemisch validierten Messung) eingeschränkt. Eine weitere wichtige Limitation stellt das Studiendesign selbst dar: In

Tab. 1 Übersicht publizierter Studien zur Assoziation zwischen dem Rauchverhalten und dem klinischen Verlauf nach thoraxchirurgischen Eingriffen.

Publikation	Haupteinschlusskriterium, Stichprobengröße & Design	Endpunkt (Definition)	betrachtete Subgruppen (Anteil an der Gesamtstichprobe)	Endpunkt-Häufigkeit
Barrera et al. 2005 [23]	prim./sek. Lungentumor; n = 300 24% Manschettenresektion, 71% Lobektomie, 5% Pneumektomie prospektive Kohortenstudie	perioperative pulmonale Komplikationen (Re-Intubationspflicht, Verlegung auf Intensivstation, Atelektasen mit Indikation zur Bronchoskopie, Pneumonie, Lungenembolie, dauerhafte O ₂ -Pflichtigkeit)	Nieraucher (21,3%) Rauchstop vor > 8 Wochen (61,4%) Rauchstop in den letzten 8 Wochen (13,0%) Aktivraucher (4,3%)	8%* 19%† 23%† 23%†
Sardari Nia et al. 2005 [24]	NSCLC; n = 311 66,7% Lobektomie, 33,3% Pneumektomie prospektive Kohortenstudie	Gesamtmortalität (Kaplan-Meier-Analyse)	Nieraucher (8,0%) Rauchstop vor > 1 Jahr (26,4%) Rauchstop vor 1 – 12 Wochen (11,3%) Aktivraucher (54%)	28% 34% 23% 54%*†
Nakagawa et al. 2001 [13]	„Lungentumor“; n = 288 2,1% Enukektion, 43,1% Manschettenresektion, 50,7% Lobektomie, 4,2% Pneumektomie retrospektive Analyse	perioperative pulmonale Komplikationen (eines von 14 vordefinierten klinischen Ereignissen; Beispiele: Atelektasen mit Indikation zur Bronchoskopie, Pneumonie, Lungenembolie, Hyperkapnie)	Nieraucher (40,6%) Rauchstop vor > 4 Wochen (42,0%) Rauchstop vor 2 – 4 Wochen (4,5%) Aktivraucher in den letzten 14 Tagen (12,8%)	24% 35% 54%† 44%†
Vaporciyan et al. 2002 [11]	prim./sek. Lungentumor; n = 223 100% Pneumektomie retrospektive Analyse	perioperative pulmonale Komplikationen (Definition: Pneumonie oder ARDS)	Nieraucher (13,2%) – nicht eingeschlossen Rauchstop vor > 4 Wochen (63,4%) Aktivraucher oder Rauchstop < 4 Wochen (23,3%)	– 9% 22%*
Groth et al. 2009 [25]	NSCLC; n = 120 15% Manschettenresektion, 75% Lobektomie, 10% Pneumektomie retrospektive Analyse	perioperative Komplikationen (Luftleck, Re-Intubationspflicht, Pneumonie, kardiale Arrhythmien, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Re-Operation)	Rauchstop vor > 4 Wochen (67,5%) Rauchstop in den letzten 4 Wochen (13,3%) Aktivraucher (19,2%)	42,7% 18,8% 44,0%
Mason et al. 2009 [26]	primäre pulmonale Neoplasie; n = 7990 20,1% Manschettenresektion, 72,7% Lobektomie, 5,1% Pneumektomie retrospektive Analyse	Krankenhausmortalität	Nieraucher (12,8%) Rauchstop vor > 1 Jahr (50,4%) Rauchstop vor 1 – 12 Monaten (11,8%) Rauchstop vor 2 – 4 Wochen (5,0%) Aktivraucher oder Rauchstop < 2 Wochen (20,0%)	0,4% 1,5% 1,3% 1,7%† 1,5%†
Mason et al. 2009 [26]	primäre pulmonale Neoplasie; n = 7965 20,1% Manschettenresektion, 72,7% Lobektomie, 5,1% Pneumektomie retrospektive Analyse	perioperative pulmonale Komplikationen (postoperative Beatmung > 48 h, Re-Intubationspflicht, Atelektasen mit Indikation zur Bronchoskopie, Tracheotomie, Pneumonie, ARDS)	Nieraucher (12,8%) Rauchstop vor > 1 Jahr (50,4%) Rauchstop vor 1 – 12 Monaten (11,8%) Rauchstop vor 2 – 4 Wochen (5,0%) Aktivraucher oder Rauchstop < 2 Wochen (20,0%)	2,6% 5,8% 6,4% 6,2% 6,9%†

* signifikanter Unterschied zwischen der gekennzeichneten Gruppe und allen übrigen Gruppen, zwischen denen jeweils keine signifikanten Unterschiede bestanden

† signifikanter Unterschied zwischen der gekennzeichneten Gruppe und der Gruppe der Nieraucher

reinen Beobachtungsstudien kommt es notwendigerweise zur Selbst-Selektion von Patienten in die unterschiedlichen Subgruppen. Die zwischen den einzelnen Studien sehr heterogene Verteilung der Patienten auf die analysierten Gruppen ist in **Tab. 1** ersichtlich. Da nicht bekannt ist, welche individuellen Faktoren den Zeitpunkt der präoperativen Entwöhnung beeinflusst haben, lässt sich hypothetisieren, dass Patienten mit einer per se schlechteren Prognose von ihren Behandlern eindringlicher zur Beendigung des Tabakkonsums aufgefordert wurden, so dass der Anteil dieser Patienten in den Subgruppen mit kürzerer präoperativer Karenz überproportional hoch gewesen sein könnte. In der Tat berichten Mason et al. [26], dass symptomatische Patienten das Rauchen überzufällig häufig zwischen zwei und vier Wochen vor der Operation aufgaben – ausgerechnet in dieser Subgruppe fand sich die höchste perioperative Mortalität. Des

Weiteren wurde in allen oben zitierten Studien lediglich das präoperative Rauchverhalten erfragt; aus den publizierten Daten ist nicht erkennbar, inwieweit der klinische Verlauf bei Patienten mit kurzer präoperativer Abstinenz durch eine eventuelle Wiederaufnahme des Rauchens kurz nach der Operation beeinflusst worden ist.

Die Definition des idealen Zeitpunkts einer Entwöhnung im Vorfeld einer Bronchialkarzinom-Resektion erfordert die Durchführung randomisierter Studien nach dem Vorbild der Untersuchungen aus der Allgemeinchirurgie und der Orthopädie [20]. Zudem könnten Erkenntnisse zum zeitlichen Verlauf der Erholung von tabakrauchassoziierten pathophysiologischen Prozessen nach einem Rauchstop Hinweise auf die ideale präoperative Abstinenzdauer liefern.

Reversibilität rauchbedingter pathophysiologischer Prozesse

Die positiven Auswirkungen eines Rauchstopps auf den Organismus wurden bislang kaum in randomisierten klinischen Studien untersucht. Folglich entstammen die zu diesem Themenkomplex verfügbaren Informationen größtenteils Fall-Kontroll- oder Querschnittsstudien, in die zumeist gesunde Probanden oder Patienten mit nicht-malignen Atemwegserkrankungen eingeschlossen wurden [27]. Da in klinischen Studien zum Zusammenhang zwischen dem Rauchverhalten und perioperativen Komplikationen die Dysfunktionen des respiratorischen, des kardiovaskulären und des Immunsystems im Vordergrund stehen [22], sollen diese Aspekte hier näher betrachtet werden. Zudem wird auf die Reversibilität rauchbedingter Störungen der Wundheilung eingegangen. Eine Zusammenstellung der im Folgenden dargestellten pathophysiologischen Veränderungen und der Latenzen bis zu ihrer Erholung findet sich in **Tab. 2** sowie in zwei aktuellen Übersichtsarbeiten [28, 29].

Die wichtigsten Auswirkungen des Aktivrauchens auf das **respiratorische** System betreffen die Ciliarfunktion [30] und -struktur [31] sowie die Histologie und Funktion der kleinen Atemwege. So ändern sich im Zuge der rauchbedingten Becherzell-Hyperplasie [27] auch die Fließeigenschaften des Bronchialschleims [32]. Des Weiteren beeinflusst das Rauchen die Zusammensetzung des Surfactant [33] und die Zellzahl in der bronchioalveolären Lavage [34]. Die Reversibilität dieser Veränderungen nach einer Beendigung des Tabakkonsums wurde kaum systematisch untersucht. Bereits vor 35 Jahren war jedoch schon bekannt, dass die Funktion der kleinen Atemwege (gemessen anhand der MEF₂₅- und der MEF₅₀-Werte) sich bei Exrauchern verbessern kann [35]. In der Literatur finden sich Hinweise darauf, dass sich die mucociliäre Clearance bereits kurze Zeit nach einem Rauchstopps erholt [27]; auch die Becherzell-Hyperplasie ist bei Rauchern ohne pneumologische Erkrankungen reversibel [36]. Dennoch steigt direkt nach einer Entwöhnung die Sputumproduktion an und bleibt auch über einen Zeitraum von ca. sechs Wochen erhöht [37]. Dies ist insofern von Bedeutung, als eine vermehrte Sputumproduktion einen Risikofaktor für perioperative pulmonale Komplikationen darstellt [14].

In randomisierten klinischen Studien zu den Konsequenzen einer präoperativen Entwöhnung spielten **kardiovaskuläre** Komplikationen eine eher untergeordnete Rolle. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen in diesen Studien tendenziell unterrepräsentiert waren. Des Weiteren weisen die durch das Rauchen am Herz-Kreislauf-System ausgelösten pathophysiologischen Prozesse eine besonders rasche Reversibilität auf. Die rauchbedingte Sympathikusaktivierung, die zu einer Erhöhung des myokardialen Sauerstoffbedarfs führt [38], ist ebenso rasch reversibel wie die Effekte des Kohlenmonoxids, zu denen neben der Störung der Oxygenierung auch eine Beeinträchtigung der Mitochondrien-Funktion [39] und eine negative Inotropie zählen [40]. Grund für die relativ schnelle Erholung ist die Eliminierung giftiger Inhaltsstoffe des Tabaks innerhalb kurzer Zeit – unter anderem normalisieren sich die HbCO-Spiegel im Blut bereits wenige Stunden nach einem Rauchstopps [41]. Eine Reihe weiterer Mechanismen, über die das Aktivrauchen kausal mit der Entstehung und Progression der Atherosklerose verknüpft ist [42], zeigen ebenfalls eine rasche Erholung: So konnte in einer Studie schon zwei Wochen nach einem Rauchstopps eine deutliche Abnahme der thrombozytären

Tab. 2 Grobe Abschätzung der Latenz bis zur Erholung rauchinduzierter Dysfunktionen nach einem Rauchstopps.

Auswirkungen des Rauchens	Latenz bis zur Erholung nach einem Rauchstopps
Respiratorisches System	
mucociliäre Clearance ↓ [30]	1 Woche [27]
ultrastrukturelle Veränderungen der Cilien [31]	?
Becherzell-Hyperplasie [27]	?
Sputum-Produktion [32]	ca. 6 Wochen [37]
Obstruktion (MEF ₂₅ & MEF ₅₀ ↓) [35]	?
Funktionsstörung des Surfactant [33]	?
geänderte Zellzahl in der bronchoalveolären Lavage [36]	ca. 6 Monate [59]
Kardiovaskuläres System	
sympathische Aktivierung [38] → O ₂ -Bedarf ↑ [29]	wenige Tage [29]
CO → negative Inotropie [40] und Gewebshypoxie [49]	wenige Stunden [41]
Endothel-Dysfunktion [60]	?
Thrombozyten-Aktivierung [61]	2 Wochen [43]
oxidativer Stress [42]	2 Wochen [43]
Immunsystem	
reduzierte Cytotoxizität von NK-Zellen [47]	3 Monate [48]
proinflammatorischer Status [45] & Infektanfälligkeit [48]	4–6 Wochen [28]
geänderte Immunglobulin-Spiegel [46]	3 Monate [48]
reduzierte Aktivität von Alveolar-makrophagen [62]	?
Wundheilung	
Vasokonstriktion [49]	wenige Tage [29]
Gewebshypoxie [49]	wenige Stunden [41]
Kollagen-Produktion ↓ [50]	?

Aggregationsneigung und des oxidativen Stress beobachtet werden [43].

Die in mehreren Studien [22] belegte perioperative Infektneigung von Rauchern ist am ehesten durch eine Kombination aus pulmonalen Veränderungen und Störungen des **Immunsystems** bedingt [44]. Neben einer generellen Verschiebung des Equilibriums zugunsten eines proinflammatorischen Status [45] und einer Veränderung der Immunglobulinspiegel [46] beeinträchtigt das Rauchen auch die Zytotoxizität natürlicher Killerzellen (NK) [47]. Eine erfolgreiche Tabakentwöhnung führt innerhalb eines Vierteljahres zu einer Abnahme der peripheren Lymphozytenzahl; zugleich lässt sich eine Normalisierung der IgG- und IgM-Spiegel sowie der NK-Zell-Aktivität verzeichnen [48].

In einer der ersten randomisierten Studien zum Effekt eines präoperativen Rauchstopps [20] traten **Wundkomplikationen** in der Kontrollgruppe sechsmal so häufig auf wie in der Interventionsgruppe. Lindström et al. berichteten kürzlich ebenfalls über eine signifikante Reduktion von Wundheilungsstörungen durch eine präoperative Entwöhnungsintervention [21]. Zu den möglichen Gründen für die schlechtere Wundheilungskapazität von Rauchern zählt die rauchbedingte Gewebshypoxie [49]. Experimentelle Daten deuten zudem auf eine bei Rauchern gestörte subcutane Kollagenproduktion [50] und Fibroblasten-Proliferation [51] hin. Bereits eine vierwöchige Tabakabstinenz senkt das Risiko für Wundinfektionen [52]. Aktuelle Daten lassen jedoch vermuten, dass zur Reversibilität rauchbedingter Störungen epidermaler Heilungsprozesse eine längere Abstinenzperiode (mindestens drei Monate) erforderlich ist [53].

Schlussfolgerung und Empfehlung

Im Gegensatz zu den Ergebnissen randomisierter klinischer Studien zu den Auswirkungen einer präoperativen Tabakentwöhnung auf die Häufigkeit perioperativer Komplikationen bei Patienten mit elektiven nicht-thorakalen Eingriffen [22] lassen sich aus der Zusammenschau der sechs publizierten, methodisch limitierten Studien zur präoperativen Entwöhnung bei Patienten mit Bronchialkarzinom keine eindeutigen Empfehlungen ableiten. Zur näheren Untersuchung der Auswirkungen einer präoperativen Tabakentwöhnung auf den klinischen Verlauf bei Patienten mit Bronchialkarzinom erscheint die Durchführung prospektiver Studien empfehlenswert, in denen – unter Umgehung der oben aufgeführten methodischen Schwächen – auch das optimale Intervall zwischen Entwöhnung und Operationstermin bestimmt werden sollte. Da nach der aktuell verfügbaren Datenlage perioperative Komplikationen nach einer kurzen Abstinenzphase nicht signifikant häufiger beobachtet werden als bei einer länger zurückliegenden Entwöhnung, sollte einem Patienten mit Bronchialkarzinom nicht davon abgeraten werden, das Rauchen in der präoperativen Phase aufzugeben. Selbst wenn die oben dargestellten pathophysiologischen Überlegungen eine ideale Abstinenzperiode zwischen zwei [54] und sechs [28] Wochen nahelegen, die in der klinischen Realität nicht immer erreicht werden kann, sollte der „teachable moment“ [55], den die Hospitalisierung zur Therapie eines Bronchialkarzinoms darstellt, nicht ungenutzt verstreichen. Für Patienten, denen ein präoperativer Rauchstopp nicht gelingt, kann ein Entwöhnungsangebot in der unmittelbaren postoperativen Phase – gegebenenfalls mit pharmakologischer Unterstützung [27] – hilfreich sein.

Die Befürchtung einiger Patienten, mit der Beendigung des Tabakkonsums einen Teil ihrer Lebensqualität zu verlieren, muss vor dem Hintergrund der publizierten Daten diskutiert werden. Hier zeigt sich konsistent, dass Raucher mit Bronchialkarzinom im Vergleich zu Nichtrauchern über eine *geringere* Lebensqualität verfügen [56–58].

Schließlich bleibt festzuhalten, dass eine erfolgreiche Tabakentwöhnung von rauchenden Patienten mit neu diagnostiziertem Bronchialkarzinom einen signifikanten Prädiktor für das Gesamtüberleben darstellt [6].

Interessenkonflikt

Tobias Raupach hat seit 2006 wiederholt als Referent an Fortbildungsveranstaltungen zur Tabakentwöhnung teilgenommen, die von der Firma Pfizer® (Hersteller eines Entwöhnungsmedikamentes) finanziert wurden. In diesem Kontext hat er Honorare für Vorträge und Beratungstätigkeit erhalten. Die anderen Autoren des Manuskripts geben keine Interessenkonflikte an.

Literatur

- Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M et al. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft. *Pneumologie* 2010; 64 Suppl 2: e1–e164
- Simonato L, Agudo A, Ahrens W et al. Lung cancer and cigarette smoking in Europe: an update of risk estimates and an assessment of inter-country heterogeneity. *Int J Cancer* 2001; 91: 876–887
- Tobacco or health in the European Union – past, present and future. Prepared by the ASPECT Consortium. 2004, Luxemburg: Office for Official Publication of the European Communities: 25–68
- Bryant A, Cerfolio RJ. Differences in epidemiology, histology, and survival between cigarette smokers and never-smokers who develop non-small cell lung cancer. *Chest* 2007; 132: 185–192
- Richardson GE, Tucker MA, Venzon DJ et al. Smoking cessation after successful treatment of small-cell lung cancer is associated with fewer smoking-related second primary cancers. *Ann Intern Med* 1993; 119: 383–390
- Parsons A, Daley A, Begh R et al. Influence of smoking cessation after diagnosis of early stage lung cancer on prognosis: systematic review of observational studies with meta-analysis. *Bmj* 2010; 340: b5569
- Fox JL, Rosenzweig KE, Ostroff JS. The effect of smoking status on survival following radiation therapy for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2004; 44: 287–293
- Videtic GM, Stitt LW, Dar AR et al. Continued cigarette smoking by patients receiving concurrent chemoradiotherapy for limited-stage small-cell lung cancer is associated with decreased survival. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1544–1549
- Wightman JA. A prospective survey of the incidence of postoperative pulmonary complications. *Br J Surg* 1968; 55: 85–91
- Fielding LP, Phillips RK, Hittinger R. Factors influencing mortality after curative resection for large bowel cancer in elderly patients. *Lancet* 1989; 1: 595–597
- Vaporciyan AA, Merriman KW, Ece F et al. Incidence of major pulmonary morbidity after pneumonectomy: association with timing of smoking cessation. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 420–425; discussion 425–426
- Bluman LG, Mosca L, Newman N et al. Preoperative smoking habits and postoperative pulmonary complications. *Chest* 1998; 113: 883–889
- Nakagawa M, Tanaka H, Tsukuma H et al. Relationship between the duration of the preoperative smoke-free period and the incidence of postoperative pulmonary complications after pulmonary surgery. *Chest* 2001; 120: 705–710
- Mitchell CK, Smoger SH, Pfeifer MP et al. Multivariate analysis of factors associated with postoperative pulmonary complications following general elective surgery. *Arch Surg* 1998; 133: 194–198
- Schwilke B, Bothner U, Schraag S et al. Perioperative respiratory events in smokers and nonsmokers undergoing general anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41: 348–355
- Moller AM, Maaloe R, Pedersen T. Postoperative intensive care admittance: the role of tobacco smoking. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 345–348
- Moller AM, Pedersen T, Villebro N et al. Effect of smoking on early complications after elective orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg Br* 2003; 85: 178–181
- Myles PS, Iacono GA, Hunt JO et al. Risk of respiratory complications and wound infection in patients undergoing ambulatory surgery: smokers versus nonsmokers. *Anesthesiology* 2002; 97: 842–847
- Harpole DH Jr., DeCamp MM Jr., Daley J et al. Prognostic models of thirty-day mortality and morbidity after major pulmonary resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117: 969–979
- Moller AM, Villebro N, Pedersen T et al. Effect of preoperative smoking intervention on postoperative complications: a randomised clinical trial. *Lancet* 2002; 359: 114–117
- Lindstrom D, Sadr Azodi O, Wladis A et al. Effects of a perioperative smoking cessation intervention on postoperative complications: a randomized trial. *Ann Surg* 2008; 248: 739–745
- Thomsen T, Tonnesen H, Moller AM. Effect of preoperative smoking cessation interventions on postoperative complications and smoking cessation. *Br J Surg* 2009; 96: 451–461
- Barrera R, Shi W, Amar D et al. Smoking and timing of cessation: impact on pulmonary complications after thoracotomy. *Chest* 2005; 127: 1977–1983
- Sardari Nia P, Weyler J, Colpaert C et al. Prognostic value of smoking status in operated non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2005; 47: 351–359
- Groth SS, Whitson BA, Kuskowski MA et al. Impact of preoperative smoking status on postoperative complication rates and pulmonary function test results 1-year following pulmonary resection for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2009; 64: 352–357
- Mason DP, Subramanian S, Nowicki ER et al. Impact of smoking cessation before resection of lung cancer: a Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery Database study. *Ann Thorac Surg* 2009; 88: 362–370; discussion 370–371
- Warner DO. Perioperative abstinence from cigarettes: physiologic and clinical consequences. *Anesthesiology* 2006; 104: 356–367

- 28 Tonnesen H, Nielsen PR, Lauritzen JB *et al.* Smoking and alcohol intervention before surgery: evidence for best practice. *Br J Anaesth* 2009; 102: 297–306
- 29 Moller A, Tonnesen H. Risk reduction: perioperative smoking intervention. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2006; 20: 237–248
- 30 Konrad FX, Schreiber T, Brecht-Kraus D *et al.* Bronchial mucus transport in chronic smokers and nonsmokers during general anesthesia. *J Clin Anesth* 1993; 5: 375–380
- 31 Verra F, Escudier E, Leborgy F *et al.* Ciliary abnormalities in bronchial epithelium of smokers, ex-smokers, and nonsmokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 630–634
- 32 Yamashita S, Yamaguchi H, Sakaguchi M *et al.* Effect of smoking on intraoperative sputum and postoperative pulmonary complication in minor surgical patients. *Respir Med* 2004; 98: 760–766
- 33 Honda Y, Takahashi H, Kuroki Y *et al.* Decreased contents of surfactant proteins A and D in BAL fluids of healthy smokers. *Chest* 1996; 109: 1006–1009
- 34 Mancini NM, Bene MC, Gerard H *et al.* Early effects of short-time cigarette smoking on the human lung: a study of bronchoalveolar lavage fluids. *Lung* 1993; 171: 277–291
- 35 Bode FR, Dosman J, Martin RR *et al.* Reversibility of pulmonary function abnormalities in smokers. A prospective study of early diagnostic tests of small airways disease. *Am J Med* 1975; 59: 43–52
- 36 Willemsse BW, Postma DS, Timens W *et al.* The impact of smoking cessation on respiratory symptoms, lung function, airway hyperresponsiveness and inflammation. *Eur Respir J* 2004; 23: 464–476
- 37 Pearce AC, Jones RM. Smoking and anesthesia: preoperative abstinence and perioperative morbidity. *Anesthesiology* 1984; 61: 576–584
- 38 Cryer PE, Haymond MW, Santiago JV *et al.* Norepinephrine and epinephrine release and adrenergic mediation of smoking-associated hemodynamic and metabolic events. *N Engl J Med* 1976; 295: 573–577
- 39 Ryter SW, Otterbein LE. Carbon monoxide in biology and medicine. *Bioessays* 2004; 26: 270–280
- 40 Turino GM. Effect of carbon monoxide on the cardiorespiratory system. Carbon monoxide toxicity: physiology and biochemistry. *Circulation* 1981; 63: 253A–259A
- 41 Kambam JR, Chen LH, Hyman SA. Effect of short-term smoking halt on carboxyhemoglobin levels and P50 values. *Anesth Analg* 1986; 65: 1186–1188
- 42 Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1731–1737
- 43 Morita H, Ikeda H, Haramaki N *et al.* Only two-week smoking cessation improves platelet aggregability and intraplatelet redox imbalance of long-term smokers. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 589–594
- 44 Arcavi L, Benowitz NL. Cigarette smoking and infection. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2206–2216
- 45 Zeidel A, Beilin B, Yardeni I *et al.* Immune response in asymptomatic smokers. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46: 959–964
- 46 Gerrard JW, Heiner DC, Ko CG *et al.* Immunoglobulin levels in smokers and non-smokers. *Ann Allergy* 1980; 44: 261–262
- 47 Ioka A, Nakamura M, Shirokawa N *et al.* Natural killer activity and its changes among participants in a smoking cessation intervention program – a prospective pilot study of 6 months' duration. *J Epidemiol* 2001; 11: 238–242
- 48 Hersey P, Prendergast D, Edwards A. Effects of cigarette smoking on the immune system. Follow-up studies in normal subjects after cessation of smoking. *Med J Aust* 1983; 2: 425–429
- 49 Jensen JA, Goodson WH, Hopf HW *et al.* Cigarette smoking decreases tissue oxygen. *Arch Surg* 1991; 126: 1131–1134
- 50 Jorgensen LN, Kallehave F, Christensen E *et al.* Less collagen production in smokers. *Surgery* 1998; 123: 450–455
- 51 Sorensen LT, Toft B, Rygaard J *et al.* Smoking attenuates wound inflammation and proliferation while smoking cessation restores inflammation but not proliferation. *Wound Repair Regen* 2010; 18: 186–192
- 52 Sorensen LT, Karlsmark T, Gottrup F. Abstinence from smoking reduces incisional wound infection: a randomized controlled trial. *Ann Surg* 2003; 238: 1–5
- 53 Sorensen LT, Zillmer R, Agren M *et al.* Effect of smoking, abstinence, and nicotine patch on epidermal healing and collagenase in skin transudate. *Wound Repair Regen* 2009; 17: 347–353
- 54 Erhnmwunsee L, Onaitis MW. Smoking cessation and the success of lung cancer surgery. *Curr Oncol Rep* 2009; 11: 269–274
- 55 Lawson PJ, Flocke SA. Teachable moments for health behavior change: a concept analysis. *Patient Educ Couns* 2009; 76: 25–30
- 56 Garces YI, Yang P, Parkinson J *et al.* The relationship between cigarette smoking and quality of life after lung cancer diagnosis. *Chest* 2004; 126: 1733–1741
- 57 Evangelista LS, Sarna L, Brecht ML *et al.* Health perceptions and risk behaviors of lung cancer survivors. *Heart Lung* 2003; 32: 131–139
- 58 Baser S, Shannon VR, Eapen GA *et al.* Smoking cessation after diagnosis of lung cancer is associated with a beneficial effect on performance status. *Chest* 2006; 130: 1784–1790
- 59 Skold CM, Forslid J, Eklund A *et al.* Metabolic activity in human alveolar macrophages increases after cessation of smoking. *Inflammation* 1993; 17: 345–352
- 60 Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D *et al.* Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993; 88: 2149–2155
- 61 Rival J, Riddle JM, Stein PD. Effects of chronic smoking on platelet function. *Thromb Res* 1987; 45: 75–85
- 62 Kotani N, Kushikata T, Hashimoto H *et al.* Recovery of intraoperative microbicidal and inflammatory functions of alveolar immune cells after a tobacco smoke-free period. *Anesthesiology* 2001; 94: 999–1006