

Wirkung und Sicherheit von Sugammadex im Vergleich zu Neostigmin / Glycopyrronium zur Reversierung von neuromuskulären Blockaden bei ASA 3 Patienten

Bastian Dominik Samkiewicz

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung eines

Doktors der Medizin (Dr. med.)

genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Wolfgang A. Weber

Prüfer*innen der Dissertation:

1. Apl. Prof. Dr. Manfred Blobner
2. Priv.-Doz. Dr. Andrea E. Achtnich

Die Dissertation wurde am 18.08.2022 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 03.01.2023 angenommen.

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	6
1.1 MUSKELRELAXIERUNG	6
1.2 NEUROMUSKULÄRE RESTBLOCKADEN	6
1.3 NEUROMUSKULÄRES MONITORING	7
1.3.1 NERVENSTIMULATION, STIMULATIONSMUSTER UND BLOCKADETIEFEN	7
1.3.2 MESSUNGSVERFAHREN	9
1.4 REVERSIERUNG EINER NEUROMUSKULÄREN RESTBLOCKADE	13
1.4.1 INDIREKTE ANTAGONISTEN	14
1.4.2 ENKAPSULATOREN	14
1.4.3 KLINISCHES VORGEHEN	15
2. FRAGESTELLUNG	19
3. MATERIAL UND METHODEN	20
3.1 PATIENTEN	20
3.1.1 EINSCHLUSSKRITERIEN	20
3.1.2 AUSSCHLUSSKRITERIEN	20
3.2 STUDIENDESIGN	21
3.3 STUDIENABLAUF	22
3.3.1 SCREENINGVISITE	22
3.3.2 PERIOPERATIVE VISITE	22
3.3.2.1 Monitoring	22
3.3.2.2 Anästhesie	24
3.3.2.3 Kalibrierung des EMG	25
3.3.2.4 Steuerung der neuromuskulären Blockade	25
3.3.2.5 Applikation des Muskelrelaxans-Antagonisten	25
3.3.3 POSTOPERATIVE VISITE	27
3.4 STUDIEN-ENDPUNKTE	27
3.5 STATISTISCHE ANALYSE	28
4. ERGEBNISSE	29
4.1 DEMOGRAPHISCHE DATEN	29
4.2 MUSKELRELAXANZIEN, REVERSIERUNG UND TOF-RATIO	30
4.3 VITALPARAMETER	33
4.3.1 BLUTDRUCK	33
4.3.2 HERZFREQUENZ	35
4.3.3 TEMPERATUR	37
4.3.4 ATEMFREQUENZ	38
4.3.5 SAUERSTOFFSÄTTIGUNG	39
4.4 PATIENTENSICHERHEIT	40
4.4.1 NEUROMUSKULÄRE RESTBLOCKADEN UND REBOUND PHÄNOMEN	40
4.4.2 UNERWÜNSCHTE WIRKUNGEN	41

5.	<u>DISKUSSION</u>	<u>42</u>
5.1	METHODEN	42
5.1.1	STUDIENDESIGN	42
5.1.2	NEUROMUSKULÄRES MONITORING	43
5.2	HÄMODYNAMISCHE WIRKUNG	44
5.3	NEUROMUSKULÄRE WIRKUNG	45
5.4	ASA-KLASSIFIZIERUNG.....	48
5.5	AUSBlick.....	49
6.	<u>ZUSAMMENFASSUNG.....</u>	<u>50</u>
7.	<u>ABSTRACT</u>	<u>52</u>
7.	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	<u>53</u>
8.	<u>ABBILDUNGSVERZEICHNIS UND TABELLENVERZEICHNIS</u>	<u>58</u>
9.	<u>DANKSAGUNG.....</u>	<u>59</u>
10.	<u>LEBENSlauf</u>	<u>60</u>

Abkürzungsverzeichnis

AMG	Akzeleromyographie
ASA	American society of anesthesiologists
BMI	Body Mass Index
EMG	Elektromyographie
HF	Herzfrequenz
KG	(Reales) Körpergewicht
MW	Mittelwert
N.	Nervus
NMM	Neuromuskuläres Monitoring
NMRB	Neuromuskuläre Restblockade
PORC	Postoperative Restblockade
PTC	Post tetanic count
RR	Blutdruck (Riva-Rocci)
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SpO2	Periphere Sauerstoffsättigung
T1/T2/T3/T4	Anzahl der Muskelantworten nach TOF-Stimulation
T1%	T1 im Verhältnis zum Ausgangswert von T1 bei Kalibration
TOF	Train of four

1. Einleitung

1.1 Muskelrelaxierung

Im Mittelpunkt der anästhesiologischen Tätigkeit steht der Patient - perioperative Patientensicherheit, Patientenkomfort und Optimierung der Operationsbedingungen. Muskelrelaxanzien spielen dabei eine wesentliche Rolle (1, 2) und stellen neben Hypnose und Analgesie einen Hauptbestandteil einer balancierten Anästhesie dar (3). Die neuromuskuläre Blockade (NMB) ermöglicht eine schonende Intubation und verbessert die Operationsbedingungen (4-7). Darüber hinaus können Muskelrelaxanzien die Dosierung von Hypnotika und Opiaten reduzieren, was die Hämodynamik der behandelten Patienten verbessert (8).

Muskelrelaxanzien entfalten ihre Wirkung an der motorischen Endplatte und verhindern nach Bindung an den Acetylcholinrezeptor die Weiterleitung eines Aktionspotenzials auf die Muskulatur und damit die Kontraktion der Skelettmuskulatur. Dabei werden zwei Wirkmechanismen unterschieden: Depolarisierende und nicht depolarisierende Muskelrelaxanzien. Der einzige Vertreter der depolarisierenden Muskelrelaxanzien ist Succinylcholin, das aufgrund seiner Nebenwirkungen nur in seltenen Fällen eingesetzt wird (9).

Die nicht-depolarisierenden Muskelrelaxanzien lassen sich aufgrund ihrer chemischen Struktur in Benzylisochinoline (Atracurium, Cis-Atracurium und Mivacurium) sowie Aminosterioide (Pancuronium, Rocuronium und Vecuronium) unterteilen. Sie führen zu einer kompetitiven Hemmung am nikotinergen Acetylcholinrezeptor der motorischen Endplatte. Das Ausmaß der neuromuskulären Blockade muss intraoperativ in regelmäßigen Abständen quantitativ gemessen und den operativen Anforderungen angepasst werden, um optimierte Operationsbedingungen zu garantieren. Gleichzeitig muss darauf geachtet werden, dass am Ende der Operation die neuromuskuläre Funktion vollständig erholt ist, denn neuromuskuläre Restblockaden nach der Extubation sind nicht zu unterschätzende Gefahren für Patienten.

1.2 Neuromuskuläre Restblockaden

Neuromuskuläre Restblockaden treten bei bis zu 88% der Patienten auf (13) und können zu gravierenden postoperativen Komplikationen, insbesondere wegen der

verminderten Schutzreflexe und des damit erhöhten Aspirationsrisikos (3, 9), der Obstruktion der Atemwege (10, 11) oder der Hypoxämie als Folge der Hypoventilation (11) führen. Die betroffenen Patienten klagen in den meisten Fällen über allgemeines Unwohlsein (12) und motorische Defizite, wie zum Beispiel Schluckbeschwerden oder Sehstörungen.

Aufgrund des bestehenden Risikos für neuromuskulären Restblockaden sollte bereits vor der Narkose ein für den Patienten sowie den operativen Eingriff geeignetes Muskelrelaxans ausgewählt werden. Insbesondere bei operativen Eingriffen mit einer Dauer unter 90 min besteht trotz des Einsatzes von kurzwirksamen Muskelrelaxanzien die Gefahren einer postoperativen neuromuskulären Restblockade, da nicht genügend Zeit zur Verfügung steht, um die Medikamente spontan und sicher abzubauen.

Für den sicheren Gebrauch von Muskelrelaxanzien muss eine angemessene neuromuskuläre Überwachung (klinisches, qualitatives oder quantitatives neuromuskuläres Monitoring) sowie die richtige Anwendung geeigneter Muskelrelaxans-Reversoren (14, 15) Bestandteil der intra- und postoperativen anästhesiologischen Überwachung sein.

1.3 Neuromuskuläres Monitoring

Mit Hilfe des neuromuskulären Monitorings lässt sich die neuromuskuläre Blockadetiefe messen. Hierbei wird nach elektrischer Stimulation eines peripheren Nervens (häufig N. ulnaris) dessen muskuläre Reizantwort mit Akzeleromyographie, Elektromyographie oder auch Kinemyographie quantifiziert (16, 17).

1.3.1 Nervenstimulation, Stimulationsmuster und Blockadetiefen

Das neuromuskuläre Monitoring misst die Tiefe neuromuskulärer Blockade und damit die Wirkung der Muskelrelaxanzien. Dazu stimuliert man einen motorischen Nerv und misst die Reizantwort des zugehörigen Muskels. Das kann entweder das Summenaktionspotential, die Kontraktionskraft oder die Beschleunigung dieses Muskels sein. Im klinischen Alltag wird in den meisten Fällen der Nervus ulnaris zur elektrischen Stimulation verwendet und die Kontraktionskraft des Musculus adductor pollicis, die Beschleunigung des Daumenendglieds oder das Summenaktionspotential der Hypothenarmuskulatur gemessen.

Die gebräuchlichen Stimulationsmuster sind Einzelreize, Train-of-Four Stimulation, posttetanische Einzelreize und Double-Burst-Stimulation. Am häufigsten wird die Train-of-Four-Stimulation (TOF) verwendet. Dazu wird der Nerv mit vier Einzelreizen im Abstand von einer halben Sekunde supramaximal stimuliert. Die vier Reizantworten werden je nach Tiefe der neuromuskulären Blockade entweder als TOF Count oder als TOF-Ratio angegeben. Die TOF-Blöcke können frühestens alle 12 Sekunden wiederholt werden, um die Tiefe der neuromuskulären Blockade voneinander unabhängig messen zu können.

Bei einsetzender neuromuskulärer Erholung kann zunächst eine Antwort auf den ersten der vier Reize gemessen werden; der TOF Count ist damit 1. Solange nicht alle vier Reize beantwortet werden spricht man von einem moderaten neuromuskulären Block (Abbildung 1). Werden aller vier Reize beantwortet, kann aus dem Verhältnis der Reizantworten auf den Vierten zum ersten Reiz das TOF Verhältnis, die TOF-Ratio, angegeben werden. Neuromuskuläre Blöcke mit TOF-Ratio zwischen 0,1 und 0,9 bezeichnet man als neuromuskuläre Erholung oder auch neuromuskulären Restblock.

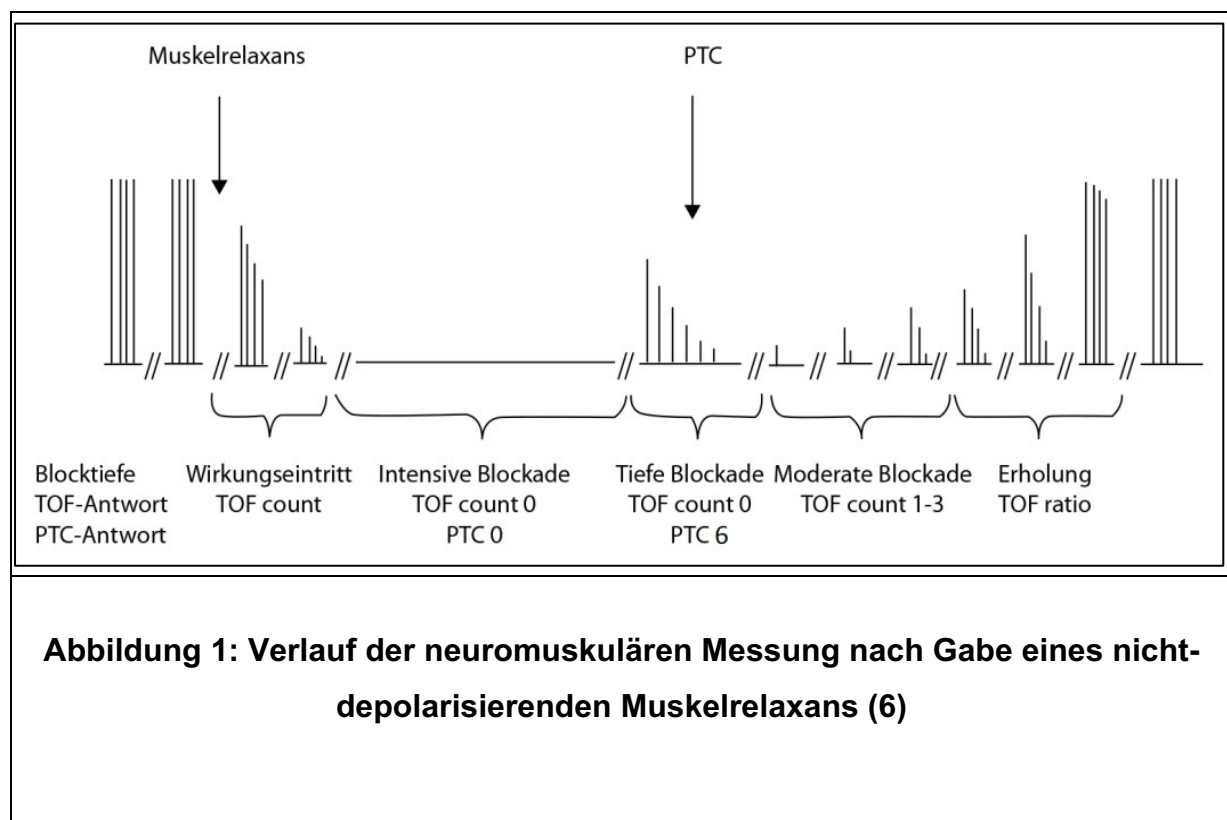
Die Abschwächung der Reizantworten eines Viererblocks als Folge der Blockade der neuromuskulären Überleitung, also die TOF-Ratio < 1 wird in der Anästhesiologie als Fading und im Falle von neuromuskulären Erkrankungen in der Neurologie als Dekrement bezeichnet. Andere Bezeichnungen der TOF-Ratio sind TOF Quotient oder auch deskriptiv T4/T1-Verhältnis. Diese kann Werte zwischen 0 und 1 einnehmen.

Bei tiefen neuromuskulären Blockaden kann keine Reizantwort gemessen werden; der TOF Count ist damit 0. Tiefe Blockaden können mit Hilfe des Post-Tetanic-Counts (PTC) weiter quantifiziert werden. Dazu wird für 5 Sekunden ein tetanischer Reiz mit 50 Hz appliziert und nach einer 3-sekündigen Pause 20 Einzelreize in sekundlichem Abstand gesetzt. Der Tetanus sorgt kurzzeitig für eine deutlich erhöhte Acetylcholin-Freisetzung in den synaptischen Spalt. Solange diese Konzentrationserhöhung des synaptischen Acetylcholins anhält, werden die nachfolgenden (posttetanischen) Einzelreize beantwortet. Je mehr dieser Einzelreize unterdrückt sind, desto tiefer ist die neuromuskuläre Blockade. Daher wird als Maß für die Tiefe die Anzahl der beantworteten Reize als PTC angegeben. Im extremsten

Fall werden weder der Tetanus noch die Einzelreize beantwortet. In operativen Kontext spricht man dann von einer „Vollrelaxierung“ oder einem intensiven Block.

Bei einer TOF-Ratio > 0,9 nimmt man eine weitgehende Erholung der neuromuskulären Überleitung an (16, 17). Eine vollständige neuromuskuläre Erholung liegt bei einer TOF-Ratio von 1 vor.

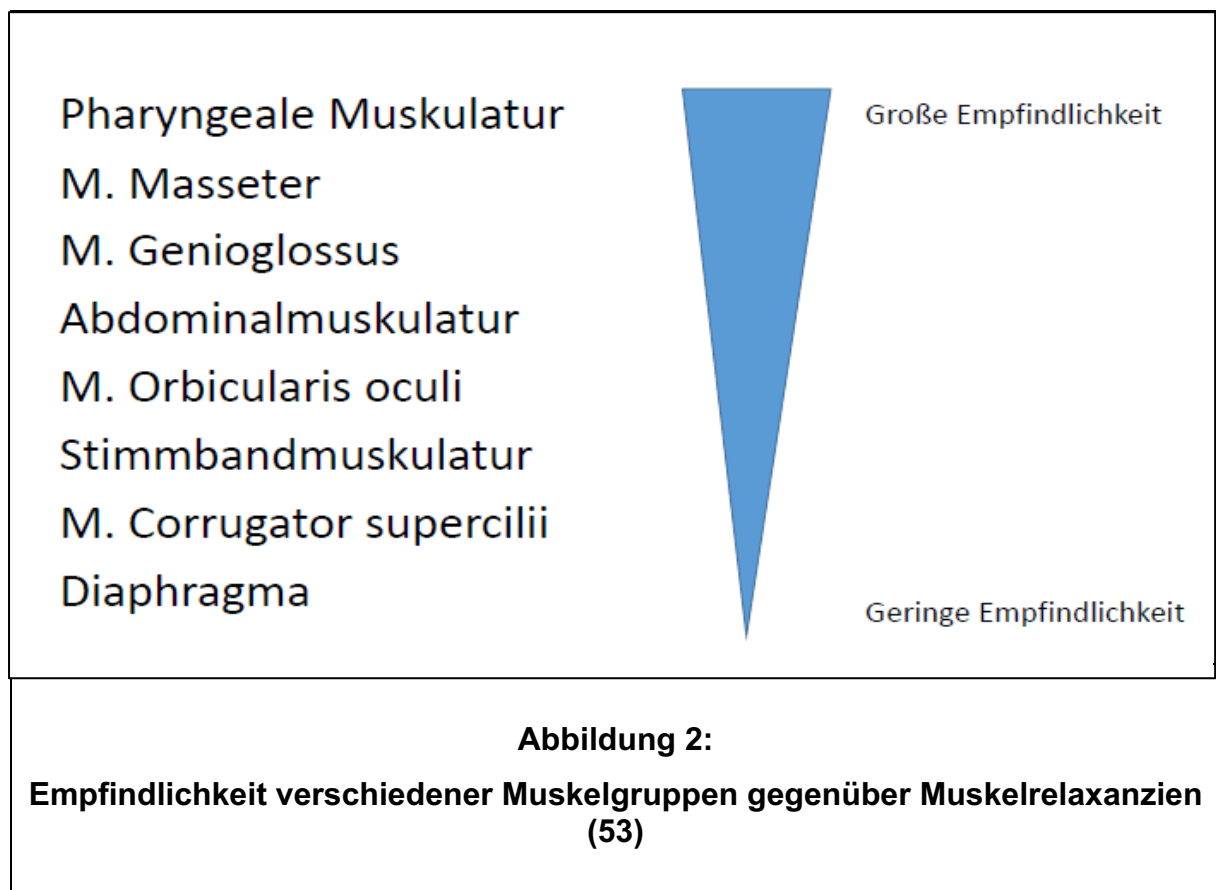
Zusammenfassend werden bei dem Gebrauch von Muskelrelaxanzien und den jeweiligen Stimulationsmustern vier verschiedene Blockadetiefen unterschieden, die je nach klinischer, operativer oder anästhesiologischer Notwendigkeit gezielt eingesetzt werden.



1.3.2 Messungsverfahren

Ob die Wirkung eines Muskelrelaxans bereits abgeklungen ist oder ob sie noch andauert, kann anhand klinischer Parameter, aber auch mit neuromuskulärem Monitoring beurteilt werden. Hierbei werden klinische Tests, und subjektive qualitative oder objektiv quantitative Messverfahren zur Erkennung neuromuskulärer Restblockaden angewendet.

Die ausschließlich klinische Beurteilung durch den behandelnden Anästhesisten, ob die neuromuskuläre Funktion eines Patienten nach Abschluss der Operation ausreichend erholt ist, wird leider von vielen Anästhesisten noch immer als einziges Verfahren angewendet. Selbständiges Heben des Kopfes und der Extremitäten für einige Sekunden, ein fester Händedruck, Husten während der Extubation oder ein ausreichendes Atemzugvolumen bei einem noch intubierten Patienten werden als Zeichen für eine ausreichende neuromuskuläre Erholung oftmals fehlinterpretiert. Denn bereits ab einer TOF-Ratio von 0,2 kann ein normales Tidalvolumen erreicht werden (18, 19), weil die Muskulatur des Zwerchfells die geringste Empfindlichkeit gegenüber Muskelrelaxanzien hat (Abbildung 2) (20).



Die Fähigkeit des Patienten den Kopf selbstständig anzuheben ist bereits ab einer TOF-Ratio von 0,5 möglich (15). Darüber hinaus beeinträchtigen auch eine Hypothermie oder ein noch vorhandener Überhang an Opiaten bzw. Narkotika die Muskelkraft, was die eindeutige Zuordnung einer Muskelschwäche zu einer möglichen neuromuskulären Restblockade mit klinischen Tests nicht erlaubt. Bei dem Zungenspaltetest handelt es sich hierbei um den aussagekräftigsten und

sichersten Test, da dieser eine TOF-Ratio von mindestens 0,8 erfordert (15). Bei diesem Test muss der Patient versuchen, einen Holzspatel mit der Zunge an Gaumen und obere Schneidezähne zu drücken, so dass der Untersucher lediglich unter erheblicher Krafteinwirkung den Spatel aus dem Mund des Patienten nehmen kann. Trotz der guten Aussagekraft lässt sich der Test erst nach erfolgreicher Extubation und beim vollständig wachen Patienten durchführen. Damit muss ein Patient dem Risiko der Aspiration ausgesetzt werden, um diese dann bestenfalls im weiteren Verlauf ausschließen zu können. Damit ist es selbsterklärend, dass sich dieser Test trotz seiner hohen Spezifität in der klinischen Routine niemals durchgesetzt hat.

Die visuelle oder taktile Beurteilung der muskulären Reizantworten wird als qualitatives neuromuskuläres Monitoring bezeichnet. Das Ergebnis ist daher subjektiv und vom Untersucher abhängig. Eine neuromuskuläre Restblockade mit einer TOF-Ratio $> 0,4$ ist jedoch auch von einem geübten Anästhesisten nicht eindeutig detektierbar. Um dieses Problem zu minimieren, wurden für das qualitative neuromuskuläre Monitoring alternative Stimulationsmodi, wie z.B. die Double-Burst Stimulation (DBS) entworfen. Damit können Restblockaden bis zu einer TOF-Ratio von ca. 0,6 getastet werden (21, 22). Trotzdem kann die kritische TOF-Ratio $> 0,9$ mit qualitativem neuromuskulärem Monitoring weiterhin nicht bewiesen werden. Daher ist das qualitative Monitoring nicht geeignet, oberflächliche Restblockaden auszuschließen oder den Erfolg einer Reversierung zu beurteilen.

Die sichere Messung des neuromuskulären Zustandes lässt sich lediglich mit Hilfe des quantitativen neuromuskulären Monitorings durchführen (24). Das quantitative neuromuskuläre Monitoring fasst alle Verfahren zusammen, mit derer sich die Tiefe der neuromuskulären Blockade quantifizieren und somit messen lässt. Hierbei werden die beiden häufigen Methoden – TOF (Train of Four), also die Reizantwort auf Stimulationsmuster sowie der PTC (Post Tetanic Count) als Tetanus mit nachfolgender Einzelreizung angewendet. Auf Grund des gut objektivierbaren quantitativen neuromuskulären Monitorings lassen sich neuromuskuläre Restblockaden mit einer TOF- Ratio $< 0,9$ so frühzeitig und effizient erkennen (26,27). Von den oben beschriebenen Verfahren wird die Akzeleromyographie (z.B. TOF-Watch®) (Abbildung 3) im Vergleich zur Elektromyographie (z.B. NMT-Modul) (Abbildung 4) oder Kinemyographie am häufigsten im klinischen Alltag verwendet

(28). Bei all den Verfahren ist vor Gabe des Muskelrelaxans eine Kalibrierung des jeweiligen Messinstrumentes zur Verbesserung der Messgenauigkeit notwendig (16).

Zusammenfassend haben alle klinischen Tests den Nachteil, dass diese frühestens in der Aufwachphase des Patienten durchführbar sind und eine neuromuskuläre Restblockade somit zu spät erkannt wird. Diese klinischen Tests alleine reichen somit nicht aus um eine mögliche neuromuskulären Restblockade adäquat beurteilen zu können (29,30). Denn neuromuskuläre Restblockaden müssen frühzeitig erkannt und dementsprechend behandelt werden, um damit verbundene Risiken für den Patienten zu minimieren. Auch das qualitative neuromuskuläre Monitoring ist kein geeignetes Verfahren um eine vollständige neuromuskuläre Erholung belegen zu können, weil es die visuelle oder taktile Fähigkeit des Untersuchers einbezieht, daher von der subjektiven Einschätzung des Untersuchers abhängig ist und starken Schwankungen ausgesetzt ist.



Abbildung 3: TOF-Watch SX® (31)



Abbildung 4: Elektromyographie

Abschließend kann man sagen, dass die, zur sicheren Extubation erforderliche TOF-Ratio $> 0,9$ nur mittels des quantitativen neuromuskulären Monitorings adäquat gemessen und beurteilt werden kann.

1.4 Reversierung einer neuromuskulären Restblockade

Die erste empfohlene Dosis eines jeden Muskelrelaxans wird in den meisten Patienten durch Umverteilung in andre Gewebe terminiert. Darüber hinaus werden alle Muskelrelaxanzien als geladene Moleküle renal eliminiert. Daneben wurden Muskelrelaxanzien entwickelt, die durch schnellere Metabolisierung abgebaut werden, d.h. der Körper erholt sich letztlich von selbst über einen bestimmten Zeitraum von einer neuromuskulären Blockade. Alle diese Prozesse sind jedoch meistens zu langsam und reichen im klinischen Alltag selten aus, um die neuromuskuläre Blockade bedarfsgerecht zu steuern. Die Wirkdauer von Muskelrelaxanzien bei Patienten zeigt daher allein schon deshalb eine große interindividuelle Variabilität (32), ungeachtet vieler anderer Faktoren, wie Inhalationsanästhetika, Kortison oder bestimmten Antibiotika.

Deshalb sind Medikamente, die die Wirkung der Muskelrelaxanzien aufheben von großer Wichtigkeit. Grundsätzlich stehen zwei pharmakologische Wirkmechanismen zur Verfügung: Die Gruppe der Cholinesteraseinhibitoren (Neostigmin, Physostigmin) als indirekte Antagonisten und das seit 2008 zugelassene Sugammadex als Muskelrelaxans-Enkapsulator.

1.4.1 Indirekte Antagonisten

Cholinesteraseinhibitoren hemmen die Acetylcholinesterase im synaptischen Spalt und damit die Hydrolyse von Acetylcholin. Dadurch steigt an der motorischen Endplatte die Konzentration des Acetylcholins, das daraufhin das Muskelrelaxans von den Acetylcholinrezeptoren verdrängen kann. Da Acetylcholin nicht nur an der motorischen Endplatte mit ihren nikotinergeren Acetylcholinrezeptoren wirkt, sondern auch im vegetativen Nervensystem mit seinen muskarinergeren Acetylcholinrezeptoren müssen cholinerge Nebenwirkungen, wie zum Beispiel Bradyarrhythmien, Bronchokonstriktion, Hypersalivation, Harnblasenkonstriktion, Darmspasmen oder Miosis beachtet werden. Um diese Nebenwirkungen zu vermindern werden Cholinesteraseinhibitoren zusammen mit Parasympatholytika wie zum Beispiel Atropin verabreicht (33). Bei der Verwendung von Parasympatholytika kann es ebenfalls zu Nebenwirkungen, wie zum Beispiel Tachykardien, Miktionsbeschwerden sowie Mundtrockenheit kommen. Eine im klinischen Alltag gebräuchliche Variante ist die Verwendung von Neostigmin in Kombination mit dem Parasympatholytikum Glycopyrrolat in einem Verhältnis von 5:1 (34).

Neostigmin in der Dosis über 70 µg/kg hemmt die Acetylcholinesterase vollständig. Wenn die vollständige Hemmung der Cholinesterase und die damit maximal mögliche Erhöhung des Acetylcholinspiegels im synaptischen Spalt nicht ausreicht um die Wirkung von Muskelrelaxanzien zu terminieren, ist daher eine höhere Dosierung des Neostigmins auch nicht sinnvoll und sollte auch nicht verwendet werden. Dieses Phänomen wird in der Pharmakologie als Ceiling-Effekt bezeichnet. Experimente am isolierten Rattenzwerchfellpräparat zeigen, dass mit der maximalen Erhöhung der Acetylcholinkonzentration durch Neostigmin bestenfalls TO Verhältnisse von 0.1 reversioniert werden können. Die Reversionierung einer neuromuskulären Restblockade mittels Cholinesteraseinhibitoren sollte daher auch erst nach einer bereits begonnener Spontanerholung bzw. nach einem Wiederkehrendem TOF-Count von 4 in Erwägung gezogen werden (35).

1.4.2 Enkapsulatoren

Bei dem Muskelrelaxans-Enkapsulator handelt es sich um Sugammadex, ein modifiziertes γ -Cyclodextrin. Dies besitzt die Eigenschaft eine Verbindung mit Steroidmuskelrelaxanzien (Vecuronium und Rocuronium) einzugehen, d.h. es findet

eine Enkapsulierung des Muskelrelaxans vom Sugammadex statt. Dies führt zu der Inaktivierung des Muskelrelaxans. Der Komplex aus Sugammadex und Rocuronium wird schnell renal eliminiert (Halbwertszeit von 1,8 h). Das Sugammadex zeigt eine ausschließlich intravasale Wirkung, was rezeptorfern zur Reduktion der Konzentration von Muskelrelaxansmolekülen führt. Im Vergleich zu den Cholinesteraseinhibitoren erfolgt die Wirkung nicht an der motorischen Endplatte, sondern im Blut. Parasympathischen Nebenwirkungen sind bei der Verwendung von Sugammadex nicht zu erwarten. Im Gegensatz zu Cholinesteraseinhibitoren kann das Sugammadex selbst bei tiefen neuromuskulären Restblockaden verwendet werden. Somit können neuromuskuläre Restblockaden schneller und effizienter beendet werden (36-40).

1.4.3 Klinisches Vorgehen

Ab einer TOF-Ratio von 0,9 nimmt man eine ausreichende neuromuskuläre Erholung an: Deshalb kann die Narkose sicher beendet und der spontan atmende Patient extubiert werden. Liegt dagegen eine TOF-Ratio $< 0,9$ vor spricht man von einer neuromuskulären Restblockade. In diesem Fall sollte man die Narkose noch nicht beenden. Es muss entweder abgewartet werden bis das Muskelrelaxans physiologisch abgebaut ist oder man verwendet ein Reversierungsmedikament - Neostigmin oder Sugammadex um die bestehende neuromuskuläre Restblockade frühzeitig zu beenden. Bei einer TOF-Ratio $< 0,5$ kann man davon ausgehen, dass sich die mögliche Extubation durch Spontanerholung um 10 min verzögern wird (38).

Bei der medikamentösen Reversierung ist das weitere Vorgehen in Abhängigkeit der vorliegenden TOF-Ratio zu treffen.

Auf Grund des möglichen Ceiling-Effekts wird eine Reversierung des Muskelrelaxans mit Neostigmin erst ab einer TOF-Ratio $> 0,2$ empfohlen (siehe Tabelle 1). Bei einer TOF-Ratio von 0,2 bis 0,5 wird die Gabe von 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Neostigmin empfohlen, bei einer TOF-Ratio von 0,5 bis 0,7 die Dosis von 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Neostigmin und bei einer TOF-Ratio von 0,7 bis 0,9 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Neostigmin (Siehe Tabelle 1) (38).

Tabelle 1: Empfohlene Neostigmindosis gemäß quantitativem neuromuskulären Monitoring (29)	
TOF-Ratio	Neostigmindosis
0,2-0,5	40 µg/kg
0,5-0,7	20 µg/kg
0,7-0,9	10 µg/kg

Denkbar ist die Reversierung einer neuromuskulären Blockade mit Neostigmin bereits ab einem TOF-Count von 2. Hierbei muss man jedoch mit einer Erholungsdauer von über 10 min bis zum Erreichen der TOF-Ratio von 0,9 mit einer ausgeprägten Variabilität rechnen. Die Maximaldosis für Neostigmin beträgt 70 µg/kg (38).

Im Fall einer neuromuskulären Blockade durch Rocuronium oder Vecuronium gibt es die Möglichkeit mit Sugammadex zu reversieren. Besteht zum Zeitpunkt der Reversierung eine TOF-Ratio von < 0,2 ist Sugammadex das Mittel der Wahl. Hiermit kann eine sichere Extubation binnen 10 min erreicht werden. Bei einem PTC > 1-2 wird eine Dosierung von 4 mg/kg Sugammadex empfohlen. Bei einem TOF-Count von 2 wird eine Dosis von 2 mg/kg empfohlen. Bei einem TOF-Count von 4 eine Dosis von 1 mg/kg (siehe Tabelle 2) (38). Darüber hinaus lassen sich mit Hilfe des quantitativen neuromuskulären Monitorings flache neuromuskuläre Restblockaden erfassen und noch niedrigere Dosierungen von Sugammadex erfolgreich einsetzen. Bei einer TOF-Ratio zwischen 0,2 und 0,5 sind 0,75 mg/kg Sugammadex und bei einer TOF-Ratio von 0,5 und 0,9 eine Dosis von 0,25 mg/kg Sugammadex ausreichend, um die vorhandene neuromuskuläre Restblockade innerhalb von 10 min adäquat vollständig zu antagonisieren (38).

Tabelle 2: Empfohlene Sugammadexdosis gemäß neuromuskulärem Monitoring (38)	
TOF-Ratio	Sugammadexdosis
PTC<1	16 mg/kg
PTC≥1-2	4 mg/kg
T4-Zahl ≥ 2	2 mg/kg

T4-Zahl = 4	1 mg/kg
TOF: 0,2-0,5	0,75 mg/kg
TOF: 0,5-0,9	0,25 mg/kg

Zu einer möglichen Reversierung einer tiefen NMB mit einem PTC von 0 werden keine Dosisempfehlungen gegeben. Grundsätzlich sollte in diesem Fall bis zu dem spontanen Auftreten eines PTC gewartet werden. Alternativ sind hierbei höhere und damit zulassungsüberschreitende Dosierungen (Off-Label- Use) denkbar. Im Vergleich zu Neostigmin lässt sich Sugammadex bedenkenlos nach Wirkung repetitiv verabreichen. Selbst nach erfolgloser und unvollständiger Reversierung mit Neostigmin ist die zusätzliche Gabe von Sugammadex möglich und im klinischen Alltag gebräuchlich (39).

Trotz ausreichender Gabe von Sugammadex sollte immer auf eine mögliche Rekurarisierung als Folgekomplikation geachtet werden. Bei der sogenannten Rekurarisierung droht bis zu 30 min nach erfolgreicher Antagonisierung des Muskelrelaxans mit einer TOF-Ratio > 0,9 der erneute Abfall der TOF-Ratio auf Werte von 0,8 (40, 41). Rekurarisierung wurde bisher nur im Rahmen von Dosisfindungsstudien mit Unterdosierung von Sugammadex beobachtet (43). Am häufigsten wurde eine Rekurarisierung bei Reversierungen von tiefen NMB (PTC >= 1), gelegentlich bei moderaten NMB (TOF-Count = 2), jedoch nie bei Reversierung von bestehenden neuromuskulären Restblockaden beschrieben (38, 42, 43).

Eine Sugammadex Dosierung von 2-4 mg/kg hat gezeigt, dass eine Reversierung der neuromuskulären Blockade innerhalb von 5 min bei 95% der so behandelten Patienten vollständig antagonisiert wird und auf weitere klinische Muskelfunktionstests verzichtet werden kann (44-46). Sind diese Gegebenheiten erfüllt, lässt sich die sichere Narkoseausleitung und Extubation nach einer bereits 5 min andauernden TOF-Ratio > 0,9 anstreben.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Tiefe der neuromuskulären Blockade und das verwendete Muskelrelaxans entscheidend für die Auswahl des Reversierungsmedikamentes sind. Das quantitative neuromuskuläre Monitoring sollte immer die konzeptionelle Grundlage für ein sicheres Vorgehen im Sinne des Patienten darstellen (38).

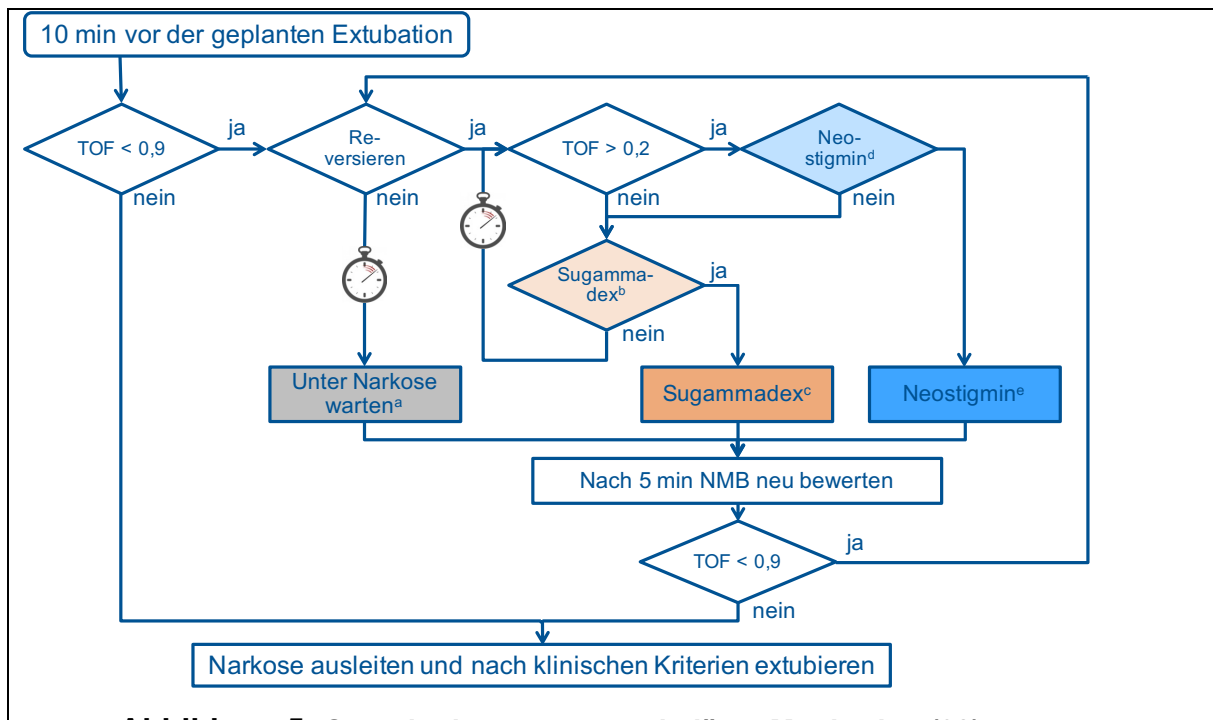


Abbildung 5: Quantitatives neuromuskuläres Monitoring (38)

- 1) Bei TOF < 0,5 wird sich die neuromuskuläre Blockade mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht innerhalb von 10 min spontan erholen (36,38). Abhängig von den lokalen und organisatorischen Gegebenheiten kann im OP, im Einleitraum, im Aufwachraum oder auf der Intensivstation die spontane neuromuskuläre Erholung abgewartet werden.
- 2) Indikationsprüfung für Sugammadex. Neben dem Nachweis einer neuromuskulären Blockade sind zu beachten:
 - a) Kontraindikation für Sugammadex (47)
 - b) Sugammadex ist nur zur Reversierung von Rocuronium und Vecuronium geeignet (38).
- 3) Dosierung von Sugammadex angepasst an die Tiefe der NMB
- 4) Indikationsprüfung für Neostigmin. Neben dem Nachweis einer neuromuskulären Blockade sind zu beachten:
 - a) Kontraindikationen für Neostigmin
 - b) Maximaldosis von 70 µg/kg für Neostigmin (48)
 - c) Geringere Wirkung zur Reversierung von Mivacurium (49)
- 5) Dosierung von Neostigmin angepasst an die Tiefe der NMB

2. Fragestellung

Trotz einiger hochrangig veröffentlichter Vergleiche zwischen Sugammadex und Neostigmin zur Reversierung von neuromuskulären Restblockaden durch Rocuronium oder Vecuronium fehlen ausreichend Daten zur Sicherheit bei Hochrisikopatienten.

In der vorliegenden Studie sollten daher die erwünschten und unerwünschten Wirkungen von Sugammadex und Neostigmin bei Patienten mit erhöhtem präoperativem Risiko der ASA 3 Klassifizierung untersucht werden. Dazu wurden die neuromuskuläre Funktion sowie kardiopulmonale Reaktionen nach Sugammadex (2 mg/kg und 4 mg/kg) bzw. Neostigmin (50 µg/kg) gemessen. Endpunkte waren daher die Veränderung der Herzfrequenz, des Blutdrucks, der Atemfrequenz, der Sauerstoffsättigung und der Körpertemperatur bis zu 45 min nach der Gabe der Reversierungsmedikamente sowie die neuromuskuläre Funktion als TOF-Ratio gemessen mit Akzeleromyographie.

3. Material und Methoden

3.1 Patienten

Bei unserer klinischen Studie handelte es sich um eine prospektive, randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie zur Sicherheit von Sugammadex bei der Aufhebung der mit Rocuroniumbromid oder Vecuroniumbromid induzierten neuromuskulären Blockade bei ASA 3 Patienten. Die Studie wurde weltweit und multizentrisch durchgeführt, wobei nur therapierelevante Effekte ausgewertet wurden. Diese Studie (ClinicalTrials.gov: NCT03346057) wurde von der Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München unter der 370/17 genehmigt.

Am Klinikum rechts der Isar wurden 42 Patienten der ASA-Klassifikation 3 im Alter zwischen 39 und 89 Jahren nach unterschriebener Einwilligungserklärung, die sich einer elektiven Operation unterziehen sollten, eingeschlossen. Bei den Patienten unseres Zentrums wurden die Werte kontinuierlich aufgezeichnet und die Verläufe damit auswertbar gemacht.

Es galten folgende Ein- bzw. Ausschlusskriterien:

3.1.1 Einschlusskriterien

- Mindestalter 18 Jahre
- ASA-3 Klassifikation
- Patienten, welche sich einer Operation unterziehen, die eine Vollnarkose mit neuromuskulärer Blockade (Rocuronium oder Vecuronium) erfordert
- Patienten, welche ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie gegeben haben

3.1.2 Ausschlusskriterien

- Herzschrittmacher oder Defibrillator
- Neuromuskuläre Störungen, die eine neuromuskuläre Blockade beeinflussen könnten
- Niereninsuffizienz und Dialysepflichtigkeit mit Kreatin-Clearance < 30 ml/min (Cockcroft-Gault)
- Maligne Hyperthermie in der Familienanamnese
- Allergien bezüglich der verwendeten Studienmedikamente
- Kontraindikationen bezüglich der verwendeten Studienmedikamente
- Schwangerschaft / Stillzeit

3.2 Studiendesign

Die Probanden werden über ein interaktives Sprachdialogsystem (Interactive Voice Response System, IVRS) nach dem Muskelrelaxans, Rocuronium oder Vecuronium, stratifiziert. Insgesamt sollten ca. 30% aller randomisierten Probanden der Vecuronium-Gruppe angehören. Die Prüfarzte konnten das Muskelrelaxans je nach Art des Eingriffs auswählen, vorausgesetzt, beide Strata blieben offen. Die Probanden wurden nach der Tiefe der neuromuskulären Blockade (mäßig oder tief) und dem Reversierungsmedikament (Sugammadex oder Neostigmin) randomisiert.

Innerhalb der Rocuronium-Strata wurden die Probanden nach dem Zufallsprinzip in eine der drei Behandlungsgruppen im Verhältnis 2:1:2 eingeteilt:

- Mäßige Blockade und Aufhebung mit Sugammadex 2 mg/kg
- Mäßige Blockade und Aufhebung mit Neostigmin (50 µg/kg bis zu 5 mg Höchstdosis) + Glycopyrrolat (10 µg/kg bis zu 1 mg Höchstdosis)
- Tiefe Blockade und Aufhebung mit Sugammadex 4 mg/kg

Innerhalb der Vecuronium-Schicht wurden die Probanden ebenfalls nach dem Zufallsprinzip in eine der drei Behandlungsgruppen im Verhältnis 2:1:2 eingeteilt:

- Mäßige Blockade und Aufhebung mit Sugammadex 2 mg/kg
- Mäßige Blockade und Aufhebung mit Neostigmin (50 µg/kg bis zu 5 mg Höchstdosis) + Glycopyrrolat (10 µg/kg bis zu 1 mg Höchstdosis)
- Tiefe Blockade und Aufhebung mit Sugammadex 4 mg/kg

Abhängig von der Behandlungszuweisung sollten die Probanden gemäß der üblichen medizinischen Praxis intraoperativ bis zum Zeitpunkt der Umkehrung entweder in moderater oder tiefer neuromuskulärer Blockade gehalten werden:

Probanden, die für eine moderate Blockade randomisiert wurden, sollten gemäß der üblichen medizinischen Praxis bis zum Zeitpunkt der Aufhebung in einer moderaten Blockade gehalten werden. Entweder Sugammadex 2 mg/kg oder Neostigmin + Glycopyrrolat wurden nach der letzten Dosis des verabreichten Muskelrelaxans und innerhalb von 5 min nach Feststellung des Wiederauftretens der zweiten Reizantwort

(TOF Count = 2) mit einer Untergrenze von TOF Count = 1 und einer Obergrenze von TOF Count = 4 gegeben.

Probanden, die für einen tiefen Block randomisiert wurden, sollten gemäß der üblichen medizinischen Praxis bis zum Zeitpunkt der Aufhebung des Blocks im tiefen Block gehalten werden. Sugammadex 4 mg/kg wurde nach der letzten Dosis des verabreichten Muskelrelaxans und innerhalb von 5 min nach Feststellung des PTC \geq 1 und einem TOF Count = 0 verabreicht.

3.3 Studienablauf

Die Studie besteht aus insgesamt vier Visiten: Screeningvisite (Anästhesieambulanz), perioperative Visite (Anästhesie), postoperative Visite (Aufwachraum) und ein Follow-up Kontakt 14 Tage nach Gabe der Studienmedikation (Telefonvisite). Der Prüfer überprüft die Notwendigkeit der Verwendung von Rocuronium und Vecuronium entsprechend des operativen Eingriffs vor der Aufnahme des Patienten in die Studie.

3.3.1 Screeningvisite

Nach dem Aufklärungsgespräch bei der Screeningvisite und dem schriftlichen Einverständnis des Patienten zur Teilnahme an der Studie wurde jedem Patienten eine Studiennummer zugeordnet. Am OP-Tag erfolgte die Randomisierung des Patienten zu einer der möglichen Medikamenten- bzw. Dosisgruppen. Randomisiert wurde zudem, welcher neuromuskulären Blockadetiefe - d.h. „moderater“ oder „tiefer“ Block - die Studienteilnehmer während der Narkose zugeordnet werden. Neben den Ein- und Ausschlusskriterien wurden Alter, Größe, Gewicht (Body Mass Index) und Vitalparameter (Blutdruck, Herzfrequenz, Atemfrequenz, Temperatur und SpO₂) in der Screening Visite dokumentiert. Ebenfalls wurde bei den teilnehmenden Patienten ein 12-Kanal-EKG zur Verlaufskontrolle angefertigt.

3.3.2 Perioperative Visite

3.3.2.1 Monitoring

Nach Einschleusung in den OP und Übernahme in die anästhesiologische Betreuung wurden die Studienpatienten nach dem Standard der Klinik für Anästhesiologie

überwacht, d.h. die Vitalparameter, wie Herzfrequenz (EKG-Monitoring), Blutdruck und periphere Sauerstoffsättigung wurden kontinuierlich gemessen.

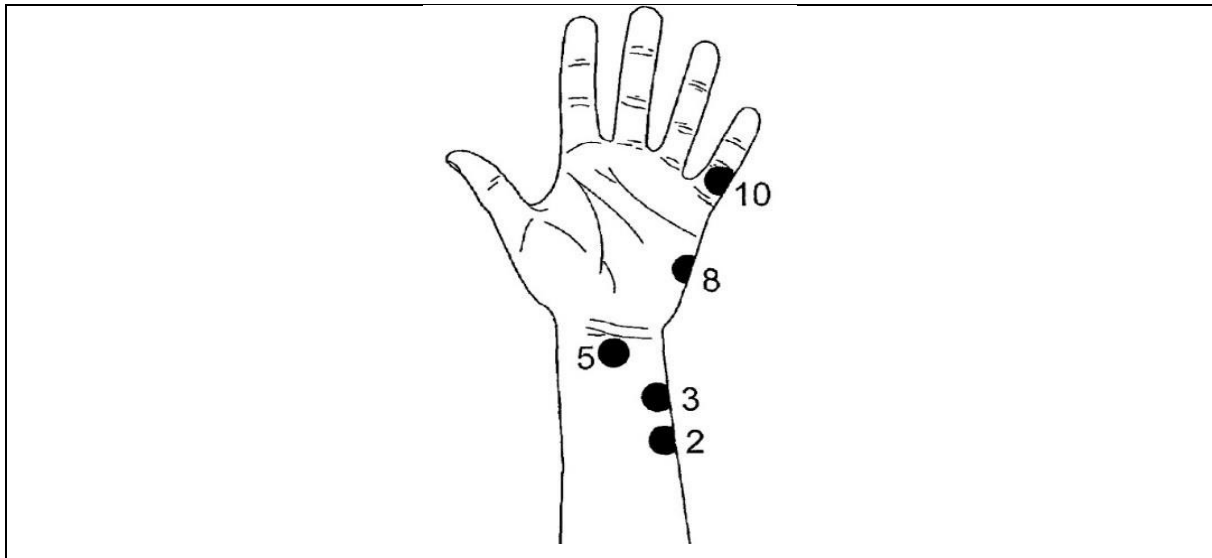


Abbildung 6: Positionierung der Elektroden EMG.

Grundsätzlich gibt es verschiedene Möglichkeiten die Elektroden zu platzieren (50). Wir haben die Positionen 2, 3, 5, 8 und 10 ausgewählt. Position 2: positive Stimulationselektrode, Position 3: negative Stimulationselektrode, Position 5: Potentialausgleichselektrode, Position 8: Messelektrode, 10: Bezugselektrode

Die Platzierung und anschließende Messung des neuromuskulären Monitorings erfolgte standardisiert gemäß der Empfehlung der Good Clinical Research Practice (48). Die Wahl des Verfahrens zum neuromuskulären Monitoring war den Zentren freigestellt. An unserem Zentrum haben wir das neuromuskuläre Monitoring mit Elektromyographie (EMG, NMT-Modul, GE Healthcare, Helsinki, Finnland) durchgeführt. Bereits vor Beginn der Narkose wurden die Messelektroden am Unterarm des Patienten angebracht. Um mögliche Artefakte oder Messungenauigkeiten im Vorhinein zu reduzieren wurde die Haut entfettet und restliche Haare entfernt. Die Stimulationselektroden wurden auf Höhe des Nervus ulnaris platziert. Insgesamt wurden 5 Elektroden verwendet. Eine negative Elektrode, eine positive Elektrode und drei Elektroden zur Messung der Summenaktionspotenziale. Die Elektroden wurden dann für die EMG gemäß Herstellerempfehlung positioniert (vgl. Abbildung 6) und mit Kanülenfixierpflastern zusätzlich fixiert, damit während der Operation keine Messungenauigkeiten aufgrund

einer Verschiebung oder Lockerung der Elektroden entstehen. Neben der kontinuierlichen pharyngealen Körpertemperaturmessung wurde die Hauttemperatur an der Handinnenfläche gemessen und gemäß Studienprotokoll durch Wärmezufuhr mit einer Wärmedecke über 32 °C gehalten.



Abbildung 7: Messaufbau EMG

3.3.2.2 Anästhesie

Der Prüfplan enthielt keine Angaben zur Verwendung von bestimmten Anästhetika zur Einleitung oder Aufrechterhaltung der Narkose. Die Narkoseeinleitung erfolgte mit Sufentanil 15-20 µg als langsame Injektion sowie mit Propofol 2-4 mg/kg. Zur Aufrechterhaltung der Narkose wurde anschließend das Narkosegas Sevofluran verwendet sowie repetitiv, wenn notwendig, Sufentanil gegeben. Hierbei richtete sich die Dosierung nach dem Ermessen des narkoseführenden Anästhesisten.

3.3.2.3 Kalibrierung des EMG

Nach Lagerung des mit den Elektroden versehenen Armes des anästhesierten Patienten in Supinationsstellung und Fixierung auf einer Armschiene (Abbildung 7), wurde die Elektromyographie (EMG, NMT-Modul, GE Healthcare, Helsinki, Finnland) kalibriert und im TOF-Modus gestartet. Die Kalibrierung des Messgeräts (Tetanus mittels PTC, 3 min TOF-Messung und Festlegung der supramaximalen Stimulationsstärke).

3.3.2.4 Steuerung der neuromuskulären Blockade

Bei stabilen TOF-Rationen wurde gemäß Studienprotokoll das Muskelrelaxans (Rocuronium 0,4-0,6 mg/kg oder Vecuronium 0,08-0,1 mg/kg) injiziert und bei einem TOF-Count von 0 der Patient endotracheal intubiert. Bei Bedarf folgten intraoperativ weitere Gaben des verwendeten Muskelrelaxans nach operativer Notwendigkeit. Die Tiefe der neuromuskulären Blockade wurde über die gesamte Dauer der Narkose in regelmäßigen Abständen kontinuierlich gemessen, d.h. die TOF-Messung erfolgte alle 20 Sekunden und die PTC-Messung alle 2 min.

3.3.2.5 Applikation des Muskelrelaxans-Antagonisten

Sobald aus chirurgischer Sicht keine Notwendigkeit mehr zur Relaxierung des Patienten gegeben war, wurde die Reversierung der neuromuskulären Blockade eingeleitet.

Tabelle 3: Studiengruppen Einteilung			
Gruppen	Medikament	Dosierung	Patienten (n=42)
1	Neostigmin*	50 µg/kg	9
2	Sugammadex	2 mg/kg	12
3	Sugammadex	4 mg/kg	21

*Neostigmin stets mit Glykopyrrolat in Verbindung verabreicht (Verhältnis 5:1)

Patienten, die dem „moderaten“ neuromuskulären Block zugeordnet wurden, sollten vor Gabe des Muskelrelaxans-Reversors spontan einen TOF-Count von 2 erreicht haben. Patienten, die dem „deep“ Block zugeordnet wurden, sollten vor Gabe des Muskelrelaxans-Reversors spontan einen PTC von 1-2 erreicht haben (vgl.

Abbildung 1). Nach Erreichen dieser Messwerte wurde den Patienten das Studienmedikament randomisiert verabreicht. In Abhängigkeit der festgelegten Studiengruppe waren dies Sugammadex 2 mg/kg, Sugammadex 4 mg/kg oder Neostigmin 50 µg/kg in Verbindung mit Glykopyrrolat 10 µg/kg (vgl. Tabelle 3). Hierbei stand das Neostigmin mit dem Glykopyrrolat im Verhältnis 5:1 und die empfohlene Höchstdosis von 5 mg/kg wurde nicht überschritten.

Die Studienmedikation wurde einer Randomisierungsliste folgend von einem zweiten Anästhesisten aufgezogen. Dieser verwendete hierfür 2 unbeschriftete 5 ml Spritzen.

Tabelle 4: Erhebung der Vitalparameter					
Vitalparameter	Screeningvisite	Perioperative Visite			Postoperative Visite
HF	x	x	x	x	x
RR	x	x	x	x	x
AF	x	x	x	x	x
SpO2	x	x	x	x	x
Temp.	x	x	x	x	x

Abkürzungen: HF = Herzfrequenz, RR = Blutdruck, AF = Atemfrequenz, SpO2 = Sauerstoffsättigung, Temp. = Körpertemperatur

Die Injektion der Medikamente erfolgte nach Erreichen der gewünschten Blockadetiefe zügig innerhalb von 10 Sekunden und wurde von einer schnell laufenden Ringer-Infusion nachgespült. Die Dokumentation der Vitalparameter in Hinblick auf die hämodynamische Wirkung wurde 5 min vor Gabe der Reversierungs-Medikation und 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14, 15, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40 und 45 min nach Gabe der Reversierungs-Medikation gemessen und dokumentiert (vgl. Tabelle 4). Die neuromuskuläre TOF-Messung erfolgte bis zum Ende der Narkose bzw. für mindestens 5 min nach Erreichen einer TOF-Ratio von 90%. Anschließend wurden die Patienten extubiert. Zu den sicheren Extubationskriterien

zählten vorhandene Schutzreflexe, eine adäquate Befolgung von Aufforderungen und eine ausreichende Spontanatmung mit adäquatem Atemzugvolumen (43).

3.3.3 Postoperative Visite

Nach Beendigung der Operation und Narkoseausleitung wurde der Patient im Aufwachraum postoperativ überwacht. Dort wurde neben der standardisierten Überwachung der Vitalparameter und Schmerztherapie vermehrt auf die neuromuskuläre Funktion geachtet. Alle möglichen Adverse Events, d.h. unerwünschte Ereignisse, die nach Gabe der Studienmedikation aufgetreten sind und möglicherweise damit zusammenhängen könnten wurden engmaschig dokumentiert. Nach der Verlegung aus dem Aufwachraum wurden die Patienten am ersten postoperativen Tag nochmals visitiert. Hier wurden erneut Vitalparameter erhoben und mögliche unerwünschte Nebenwirkungen der Studienmedikamente abgefragt. 14 Tage nach Krankenhausentlassung erfolgte ein telefonisches Follow-up Gespräch mit den Patienten. In diesem Gespräch wurde Folgendes erneut abgefragt: neu aufgetretene Symptome seit der Operation, Notwendigkeit ambulanter medizinischer Betreuung bzw. Notwendigkeit der Einnahme eines neuen Medikaments seit Verlassen des Krankenhauses.

3.4 Studien-Endpunkte

Primäres Studienziel war der Vergleich der hämodynamischen Parameter zum Zeitpunkt der Verabreichung der Studienmedikationen: Herzfrequenz, arterieller Blutdruck und Sauerstoffsättigung. Sekundäre Endpunkte waren die Veränderungen von Atemfrequenz und Körpertemperatur. Die Werte des neuromuskulären Monitorings dienten der Therapiekontrolle (Effizienzmessungen). Explorative Endpunkte waren das Auftreten von Arrhythmien, einschließlich Sinus-Bradykardie, Sinus-Tachykardie und anderen Herzrhythmusstörungen im Anschluss an die Gabe der Studienmedikamente. Sinusbradykardie, definiert als eine Herzfrequenz $< 60/\text{min}$ oder eine Abnahme um mehr als 20% gegenüber dem Ausgangswert; Sinustachykardie, definiert als eine Herzfrequenz $\geq 100/\text{min}$ oder jede Erhöhung um mehr als 20% gegenüber dem Ausgangswert; und andere Herzrhythmusstörungen, definiert als das Neuauftreten oder die Verschlimmerung einer bereits bestehenden Arrhythmie, z. B. Vorhoftachykardie oder Vorhofflimmern. Unerwünschte Ereignisse waren Sicherheitsendpunkte (Adverse Events), die Ereignisse von Randomisierung

bis 14 Tage nach Gabe der Studienmedikation auftraten. Alle auftretenden unerwünschten Ereignisse wurden dokumentiert und bewertet. Bei jedem Ereignis wurden das Ausmaß dokumentiert und ein Zusammenhang zur Studienmedikation geprüft. „Serious Adverse Events“ sind Ereignisse, die unvorhersehbar und ungeplant einen Krankenhausaufenthalt bzw. die Verlängerung des bereits geplanten Krankenhausaufenthalts als Folge nach sich ziehen. Ferner handelt es sich um Ereignisse die lebensbedrohlich sind, dauerhafte Schäden mit sich bringen oder tödlich enden können. Hierzu zählt jeder Todesfall, der binnen 14 Tagen nach Verabreichung der Studienmedikation eintritt. Die Todesursache spielt in diesem Zusammenhang keine Rolle.

3.5 Statistische Analyse

Die erhobenen Daten wurden mit Hilfe des Programmes Microsoft Excel 2021® aufbereitet und mit SPSS statistisch analysiert.

Die primäre Hypothese war, dass die Behandlung mit Sugammadex weniger Nebenwirkungen verursacht als die mit Neostigmin. Daher waren die beiden Behandlungsstrategien unabhängige Variablen für die statistische Analyse. Abhängige Parameter waren entweder Häufigkeiten oder Messwerte. Einige der Messwerte wurden wiederholt aufgezeichnet und ausgewertet. Häufigkeiten sind wegen der geringen Fallzahl als Ereignisse pro Grundgesamtheit der jeweiligen Therapieform dargestellt, stetige Messwerte als Mittelwert und Standardabweichung.

Häufigkeiten wurden mit dem Chi-Quadrat-Test auf signifikante Unterschiede überprüft, stetige Messwerte mit generalisierten linearen Modellen. Bei wiederholten Messungen wurde posthoc mit t-Testen jeder Messzeitpunkt geprüft, jedoch nur dann, wenn entweder der Haupteffekt (Behandlungsgruppe) oder der Wechselwirkungseffekt (Behandlungsgruppe x Zeit) signifikant war ($p < 0.05$). Im Ergebnisteil sind der Haupteffekt und ggf. signifikant unterschiedliche posthoc-Effekte erwähnt. Alle statistischen Tests wurden auf dem Niveau $\alpha = 0,05$ (2-seitig) durchgeführt.

4. Ergebnisse

4.1 Demographische Daten

Es wurden 42 ASA-III Patienten untersucht und die erhobenen Daten statistisch ausgewertet.

Die Patienten wurden zu urologischen, orthopädischen und ophthalmologischen Eingriffen anästhesiert. Es handelte sich dabei durchweg um operative Eingriffe, bei denen für die Intubation relaxiert werden musste, bei denen die Tiefe der neuromuskulären Blockade jedoch nach den Vorgaben des Studienprotokolls ohne Einfluss auf die Operation möglich war.

Der jüngste Studienteilnehmer war 39 Jahre alt und der älteste 89 Jahre alt. Der Altersdurchschnitt lag bei knapp 68 Jahren. Es haben 6 Frauen und 36 Männer teilgenommen.

Tabelle 5: Demographische Daten			
	Neostigmin 50µg/kg (n=9)	Sugammadex 2mg/kg (n=12)	Sugammadex 4mg/kg (n=21)
Alter (Jahre)	69 ± 14	66 ± 13	68 ± 12
Gewicht (kg)	108 ± 34	87 ± 26	87 ± 24
Größe (cm)	176 ± 9	173 ± 11	173 ± 11
BMI			
BMI (kg/m²)	34 ± 10	29 ± 9	29 ± 8
BMI < 30 kg/m²	3/9	11/12	14/21
BMI > 30 kg/m²	3/9	0	3/21
BMI > 40 kg/m²	3/9	1/12	4/21
Geschlecht			
Mann	9 / 9	10/12	17/21
Frau	0 / 9	2/12	4/21

Metrische Werte sind als Mittelwert ± Standardabweichung aufgeführt,
Häufigkeiten als Anzahl in der jeweiligen Teilkohorte (n/N)

Die demographischen Daten unserer untersuchten Patienten werden in Tabelle 5 zusammengefasst. Die 42 untersuchten Patienten wurden in 3 Gruppen unterteilt. Die Patienten der drei Gruppen haben ähnliches Alter, Körpergröße und Body-Mass-Index (BMI). Das gilt auch für die Verteilung des BMI in Kategorien: Normalgewichtige Patienten mit einem BMI $< 30 \text{ kg/m}^2$, Patienten mit Adipositas I-II, d.h. BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$ sowie stark übergewichtigen Patienten mit Adipositas III und einem BMI $> 40 \text{ kg/m}^2$. Bei der Geschlechterverteilung sieht man, dass überwiegend männliche Patienten untersucht wurden.

4.2 Muskelrelaxanzien, Reversierung und TOF-Ratio

Die Tabelle 6 zeigt die Zuordnung der Blockadentiefe (moderater bzw. tiefer Block) und der Muskelrelaxanzien (Rocuronium bzw. Vecuronium) zu den jeweiligen Studiengruppen. Gemäß Studienprotokoll wurden mehr Patienten mit moderatem Block randomisiert. Die tiefe neuromuskuläre Blockade wurde lediglich bei Patienten verwendet, die zur Sugammadex-Gruppe 4mg/kg randomisiert wurden.

Die Verteilung der beiden verwendeten Muskelrelaxanzien Rocuronium bzw. Vecuronium war in allen drei Gruppen vergleichbar. Die verwendete Gesamtdosis der Muskelrelaxanzien war im Studienprotokoll nicht vorgegeben; die Gruppen hatten jedoch vergleichbare Werte. Die zuletzt gemessene TOF-Ratio ist als „finaler“ TOF in % angegeben. Er betrug in der Neostigmin-Gruppe $81\% \pm 18\%$, in der Sugammadex-Gruppe 2mg/kg $99\% \pm 7\%$ und in der Sugammadex-Gruppe mit 4mg/kg $97\% \pm 8\%$. Vor Extubation wurde daher den Patienten der Neostigmin-Gruppe zusätzlich Sugammadex nach Wirkung verabreicht, bis der TOF $> 90\%$ war.

Tabelle 6: Verteilung von Blockadentiefe, Muskelrelaxanzien und Reversierungsmedikation

	Neostigmin 50µg/kg	Sugammadex 2mg/kg)	Sugammadex 4mg/kg
Blocktiefe			
TOF Count 1-4	9/9	12/12	0
PTC 1-5	0	0	21/21
Muskelrelaxans			
Rocuronium	5/9	7/12	13/21
Dosis (mg/kg)	0,99 ± 0,45	0,60 ± 0,14	1,03 ± 0,65
Vecuronium	4/9	5/12	8/21
Dosis (mg/kg)	0,18 ± 0,08	0,18 ± 0,17	0,26 ± 0,14
Neuromuskuläre Erholung			
Final TOF-Ratio (%)	81 ± 18	99 ± 7	97 ± 8
Zeit bis TOF-Ratio > 0,9 (min)	25 ± 14	3 ± 2	4 ± 2
Zeit bis TOF-Ratio > 0,8 (min)	12 ± 14	2 ± 1	2 ± 1
Zeit bis TOF-Ratio > 0,7 (min)	6 ± 5	2 ± 1	2 ± 1
Patienten mit TOF-Ratio > 0,9	6/9	11/12	20/21
Patienten mit Restblockade	3/9	1/12	1/21
Patienten mit Rebound	1/9	1/12	1/21

Metrische Werte sind als Mittelwert ± Standardabweichung aufgeführt, Häufigkeiten als Anzahl in der jeweiligen Teilkohorte (n/N)

Um nach Gabe der Reversierungsmedikation eine TOF-Ratio > 70% zu erreichen benötigte die Neostigmin-Gruppe 6 ± 5 min. In den beiden Sugammadex-Gruppen wurde dieser Wert deutlich schneller erreicht. Die Patienten der Gruppen Sugammadex 2mg/kg und Sugammadex 4mg/kg benötigten hierfür 2 ± 1 min. Um nach Gabe der Reversierungsmedikation eine TOF-Ratio > 80% zu erreichen benötigten die Patienten der Neostigmin-Gruppe 12 ± 14 min. In den beiden Sugammadex-Gruppen wurde dieser Wert erneut schneller erreicht. Die Gruppen Sugammadex 2 mg/kg und Sugammadex 4 mg/kg benötigten hierfür 2 ± 1 min. Um nach Gabe der Reversierungsmedikation eine TOF-Ratio > 90% und somit ein sicheres Extubationskriterium zu erfüllen benötigte die Patienten der Neostigmin-Gruppe 25 ± 14 min. In den beiden Sugammadex-Gruppen wurde dieser Wert schneller erreicht. Die Patienten der Gruppe Sugammadex 2 mg/kg benötigte hierfür 3 ± 2 min und die Gruppe Sugammadex 4mg/kg 4 ± 1 min. Eine TOF-Ratio > 90%

konnte in der Neostigmin-Gruppe bei drei Patienten nicht erreicht werden. In den beiden Sugammadex-Gruppen wurde dieser Wert jeweils einmal nicht erreicht. In diesen Fällen spricht man von einer neuromuskulären Restblockade. Ein Rebound-Phänomen ist jeweils bei einem Studienpatienten in der Neostigmin-Gruppe, einem Studienpatienten in der Sugammadex 2 mg/kg und einem Studienpatienten in der Sugammadex 4 mg/kg aufgetreten. Ein Rebound Phänomen beschreibt nach initialem Anstieg der TOF-Ratio den erneuten Abfall um mehr als > 10% des bis zu diesem Zeitpunkt gemessenen Höchstwertes.

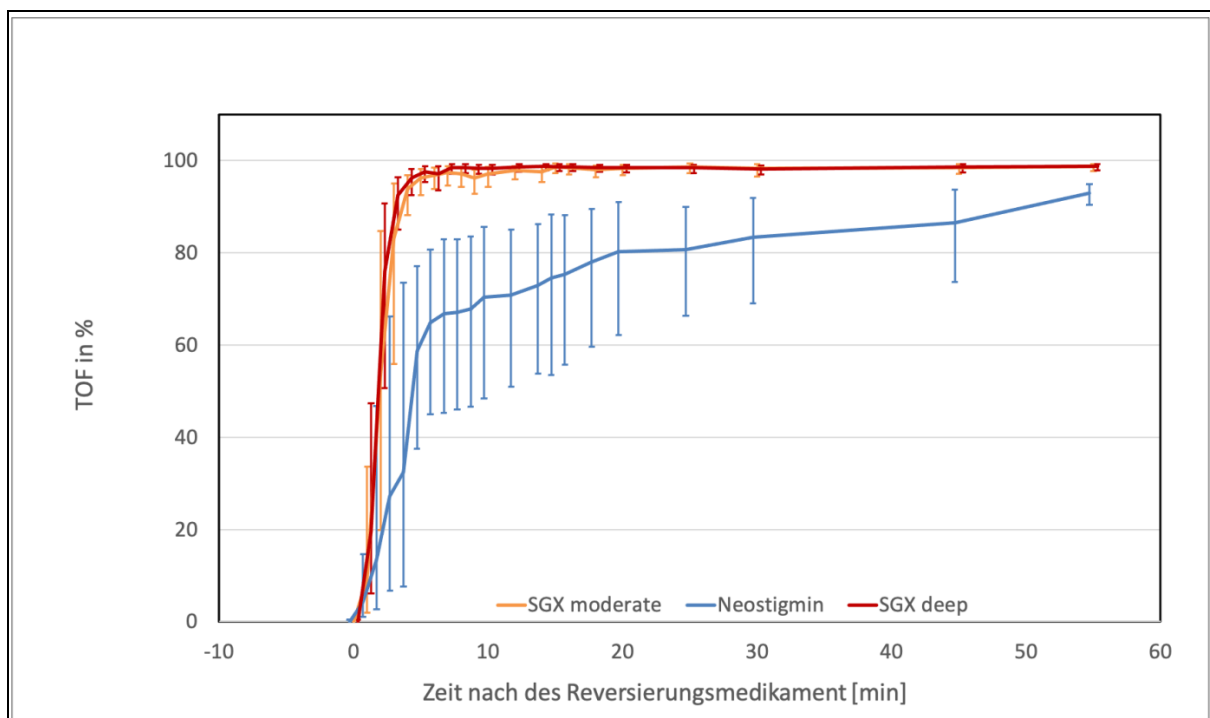


Abbildung 8: TOF in % nach Gabe der Reversierungsmedikamente

Die Abbildung 8 zeigt die Entwicklung der TOF-Ratio in % nach Gabe der Reversierungsmedikation in min. Hier wird das Neostigmin den beiden Sugammadex-Gruppen mit der Dosierung 2 mg/kg und 4 mg/kg gegenübergestellt und verglichen. Wie bereits oben im Text beschrieben lässt sich hier erkennen, dass die Patienten in den Sugammadex-Gruppen deutlich schneller höhere TOF-Ratios erreichen als die Patienten nach Neostigmin Gabe, d.h. durch das Sugammadex wird das Muskelrelaxans schneller abgebaut und die neuromuskuläre Blockade schneller aufgehoben. Bereits circa 4 min nach Gabe des Reversierungsmedikamentes ist in der Sugammadex-Gruppe eine TOF-Ratio > 90% erreicht. Die Vergleichsgruppe mit Neostigmin dagegen konnte diesen Wert nicht erzielen. Hier erfolgte der TOF

Anstieg deutlich langsamer. Der letzte Wert in der Tabelle zeigt die letzte TOF-Ratio vor Extubation. Dieser Wert beinhaltet auch die Patienten, die erst nach zusätzlicher Gabe von Sugammadex als „Rescue“ Medikation eine TOF-Ratio > 90% erreichen konnten. Hier zeigt sich der Verlauf in beiden Sugammadex-Gruppen recht homogen und in beiden Gruppen („moderater“ und „deep“ Block) liegt die zuletzt gemessene TOF-Ratio vor Extubation bei 98%. In der Neostigmin-Gruppe liegt der zuletzt gemessene TOF-Ratio bei 93%.

4.3 Vitalparameter

In der Studie wurde der Verlauf der Vitalparameter, d.h. Blutdruck, Herzfrequenz, Temperatur, Atemfrequenz und Sauerstoffsättigung vor und nach Gabe der Reversierungsmedikation (Neostigmin bzw. Sugammadex) für 45 min beobachtet. In den folgenden Abbildungen dargestellt sind die Mittelwerte sowie die Standardabweichungen der Messwerte. Die Abbildungen 9 - 14 stellen diese Entwicklung grafisch dar und verdeutlichen die Ergebnisse.

4.3.1 Blutdruck

Abbildung 9 zeigt den Verlauf des systolischen Blutdrucks nach Gabe der Reversierungsmedikamente (Neostigmin bzw. Sugammadex). Vor Gabe der Reversierungsmedikamente sind die Ausgangswerte für den systolischen Blutdruck in beiden Gruppen vergleichbar. Nach Gabe der Medikamente steigt in der Sugammadex-Gruppe der systolische Blutdruck im Vergleich zur Neostigmin-Gruppe signifikant an ($p < 0,05$). Die größte Differenz in beiden Gruppen liegt bei der Messung nach 20 min vor. Hier ist der systolische Blutdruckwert in der Sugammadex-Gruppe mit 132 mmHg am höchsten. In der Neostigmin-Gruppe ist der Wert mit 108 mmHg deutlich niedriger. Im weiteren Verlauf gleichen sich die Werte wieder an. Am Ende der Messung nach 45 min liegt die Differenz bei 9%. Der systolische Blutdruck in der Sugammadex-Gruppe beträgt 132 mmHg im Vergleich zur Neostigmin-Gruppe mit 120 mmHg.

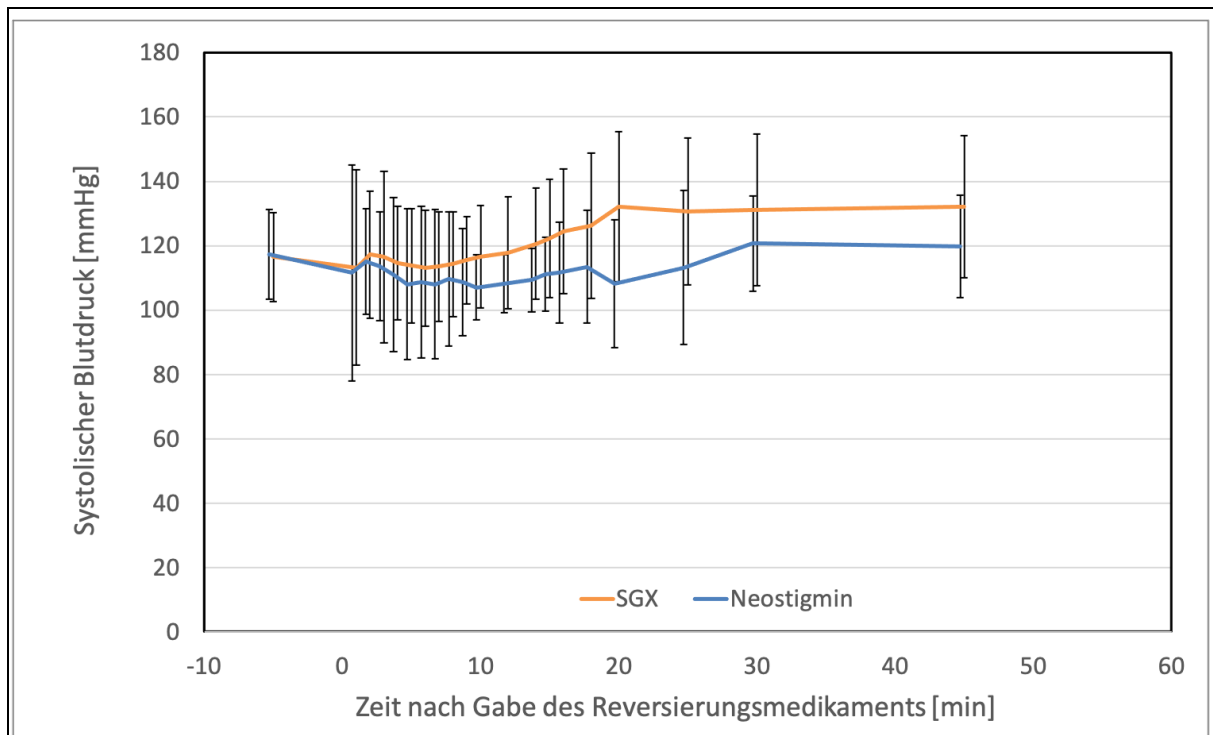


Abbildung 9: Systolischer Blutdruck nach Gabe der Reversierungsmedikamente

Abbildung 10 zeigt den Verlauf des diastolischen Blutdrucks nach Gabe der Reversierungsmedikamente (Neostigmin bzw. Sugammadex). Vor Gabe der Reversierungsmedikamente sind die Ausgangswerte für den diastolischen Blutdruck in beiden Gruppen vergleichbar. Hier liegt der diastolische Blutdruck in beiden Gruppen bei 63 mmHg. Kurze Zeit nach Gabe der Medikamente steigt in der Neostigmin-Gruppe der diastolische Blutdruck im Vergleich zur Sugammadex-Gruppe signifikant an ($p < 0,05$). In der Sugammadex-Gruppe bleibt der diastolische Blutdruck zunächst konstant. 8 min nach Gabe der Reversierungsmedikamente kreuzen sich die Linien beider Studiengruppen. Hier liegt der diastolische Wert in beiden Gruppen bei 59 mmHg. Anschließend sieht man einen entgegengesetzten Verlauf. Der diastolische Blutdruck in der Sugammadex-Gruppe steigt an. Im Vergleich dazu sinkt dieser Wert in der Neostigmin-Gruppe und bleibt bis zum Ende der Messung konstant niedriger als in der Sugammadex-Gruppe. Die Größte Differenz in beiden Gruppen liegt bei der Messung nach 45 min. Hier ist der diastolische Blutdruckwert in der Sugammadex-Gruppe mit 70 mmHg am höchsten. In der Neostigmin-Gruppe ist der Wert mit 60 mmHg deutlich niedriger.

Hier besteht eine Differenz von 14%. Im Vergleich zu den Ausgangswerten vor Gabe der Reversierungsmedikamente ist in beiden Gruppen eine unterschiedliche Entwicklung des diastolischen Blutdrucks zu verzeichnen. In der Sugammadex-Gruppe liegt im Vergleich zum Ausgangswert vor Gabe des Medikaments ein Anstieg des diastolischen Blutdrucks von 63 mmHg auf 70 mmHg, d.h. um 10% nach 45 min vor. In der Neostigmin-Gruppe dagegen kam es im Vergleich zum Ausgangswert vor Gabe des Medikaments zu einem Abfall des diastolischen Blutdrucks von 63 mmHg auf 60 mmHg, d.h. um 5% nach 45 min.

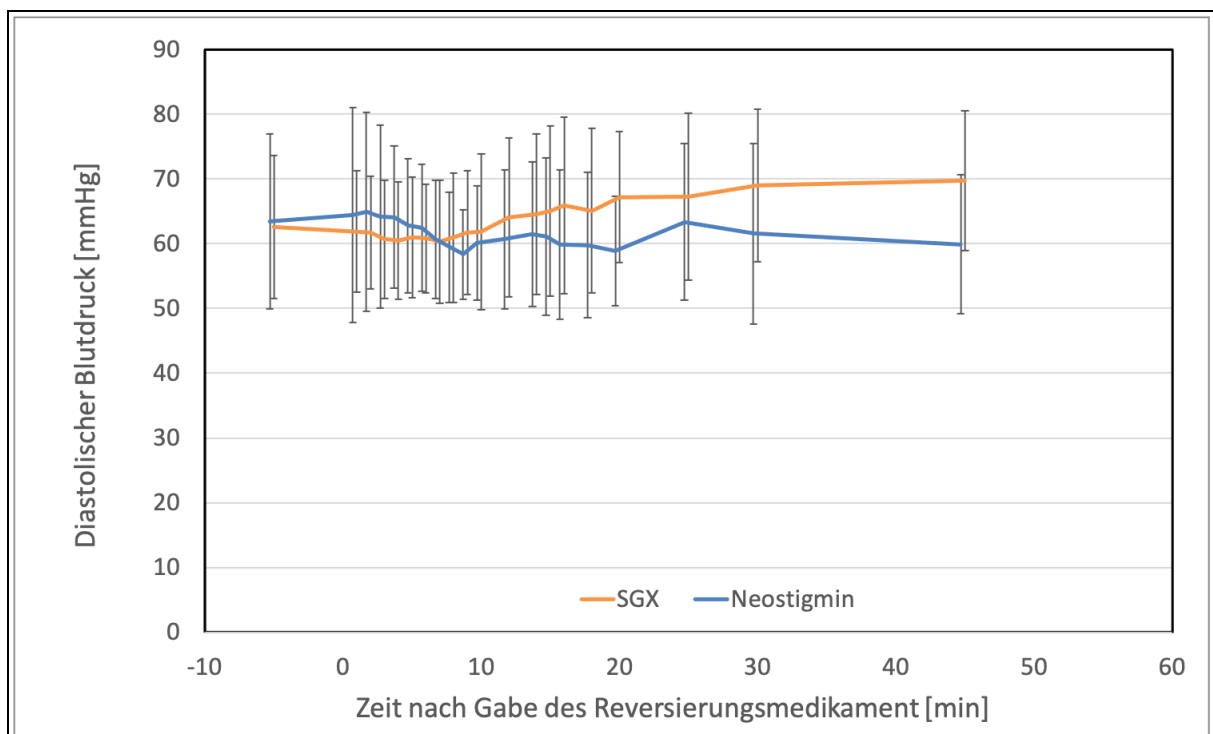


Abbildung 10: Diastolischer Blutdruck nach Gabe der Reversierungsmedikamente

4.3.2 Herzfrequenz

Abbildung 11 zeigt den Verlauf der Herzfrequenz nach Gabe der Reversierungsmedikamente (Neostigmin bzw. Sugammadex). Vor Gabe der Reversierungsmedikamente sind die Ausgangswerte für die Herzfrequenz in beiden Gruppen vergleichbar. Hier liegt die Herzfrequenz in der Neostigmin-Gruppe bei 65 Herzschlägen pro Minute und in der Sugammadex-Gruppe bei 64 Herzschlägen pro Minute. Bereits unmittelbar nach Gabe der Medikamente erkennt man einen entgegengesetzten Verlauf in beiden Gruppen. In der Neostigmin-Gruppe steigt die Herzfrequenz signifikant an ($p < 0,05$). Der höchste Wert liegt in dieser Gruppe bei

78 Herzschlägen pro Minute 2 min nach Gabe der Studienmedikation. Im Vergleich zum Ausgangswert steigt die Herzfrequenz um 17%. In der Sugammadex-Gruppe liegt die Herzfrequenz bei 60 Herzschlägen pro Minute 2 min nach Gabe der Medikation. 2 Minuten nach Gabe der Studienmedikation liegt auch die größte Differenz zwischen beiden Medikamentengruppen (23%).

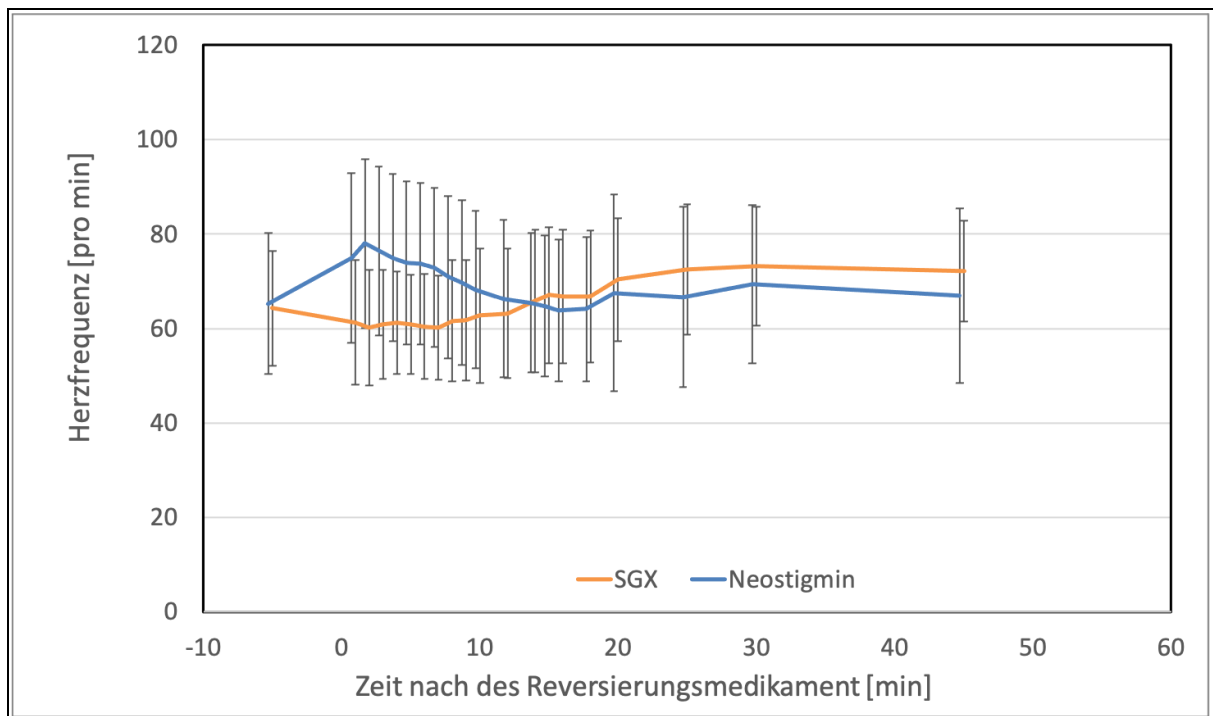


Abbildung 11: Herzfrequenz nach Gabe der Reversierungsmedikamente

Diese Entwicklung relativiert sich im weiteren Verlauf. In der Neostigmin-Gruppe sinkt die Herzfrequenz im Beobachtungszeitraum und erreicht nach 15 min denselben Wert wie die Sugammadex-Gruppe. Nach 15 min liegt die Herzfrequenz in beiden Gruppen bei 65 Herzschlägen pro Minute wie zu Beginn der Messung. Nach 45 min ist die Herzfrequenz in der Sugammadex-Gruppe mit 72 Herzschlägen pro Minute gering höher als in der Neostigmin-Gruppe mit 67 Herzschlägen pro Minute. Die Differenz zwischen beiden Gruppen beträgt hier 7%. Im Vergleich zu den Ausgangswerten ist in beiden Gruppen ein Anstieg der Herzfrequenz nach 45 min zu verzeichnen.

4.3.3 Temperatur

Abbildung 12 zeigt den Verlauf der Temperatur in Grad Celsius nach Gabe der Reversierungsmedikamente (Neostigmin bzw. Sugammadex). Vor Gabe der Reversierungsmedikamente sind die Ausgangswerte für die Körpertemperatur in beiden Gruppen vergleichbar. Hier liegt der Wert in der Sugammadex-Gruppe bei 36,3 Grad Celsius und in der Neostigmin-Gruppe bei 36,4 Grad Celsius.

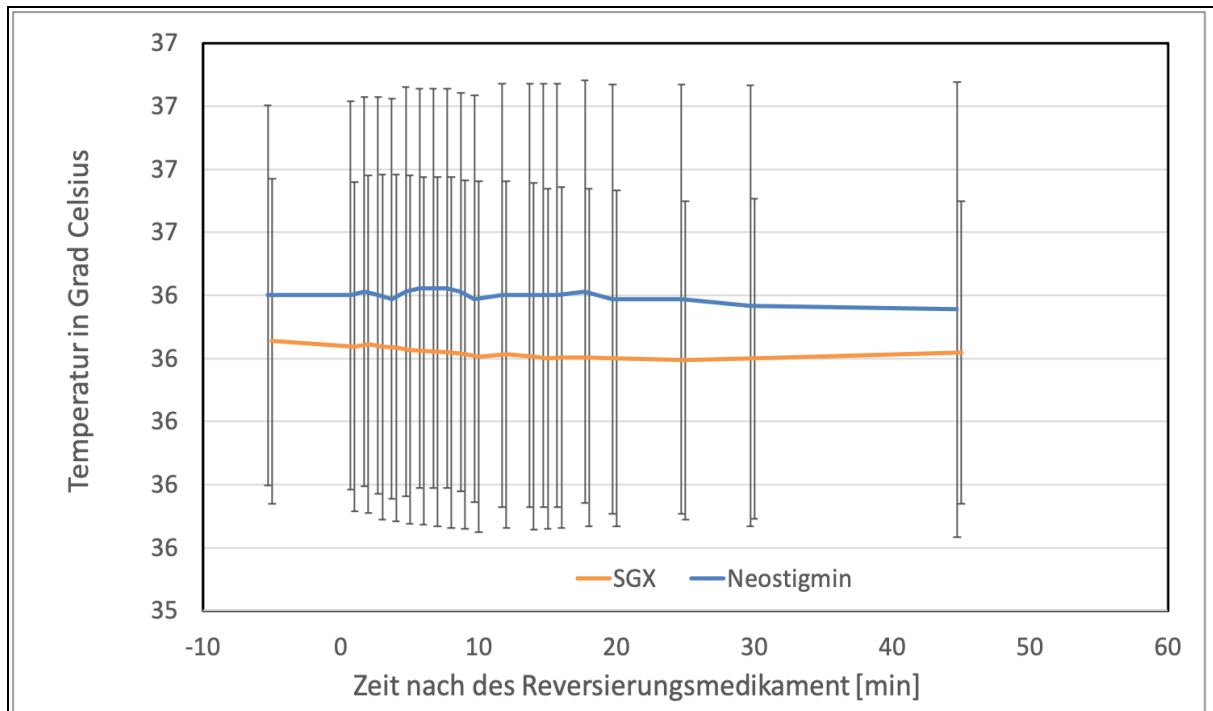


Abbildung 12: Temperatur in Grad Celsius nach Gabe der Reversierungsmedikamente

Nach Gabe der Medikamente erkennt man in beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied. Im Verlauf des Beobachtungszeitraums nimmt in beiden Gruppen die Körpertemperatur insgesamt minimal ab. Nach 45 min liegt die Körpertemperatur in der Sugammadex-Gruppe bei 36,2 Grad Celsius und in der Neostigmin-Gruppe bei 36,3 Grad Celsius.

4.3.4 Atemfrequenz

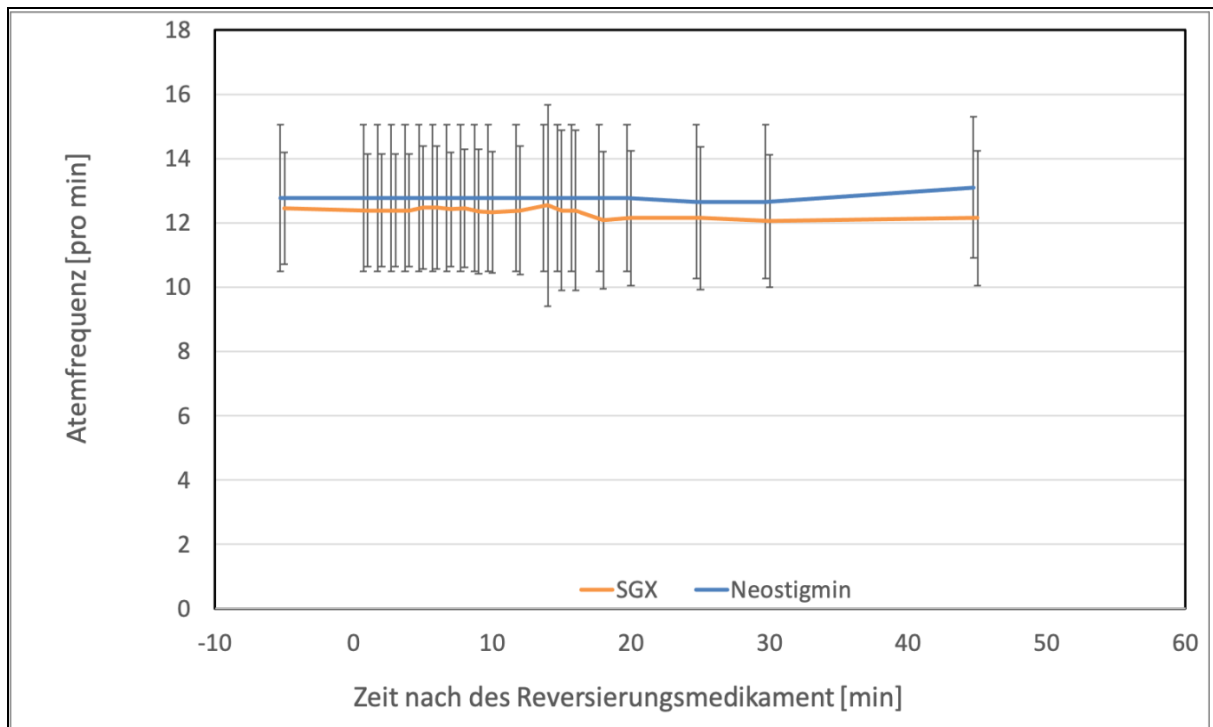


Abbildung 13: Atemfrequenz pro Minute nach Gabe der Reversierungsmedikamente

Abbildung 13 zeigt den Verlauf der Atemfrequenz pro Minute nach Gabe der Reversierungsmedikamente (Neostigmin bzw. Sugammadex). Vor Gabe der Reversierungsmedikamente liegt der Ausgangswert für die Atemfrequenz in der Sugammadex-Gruppe bei 12 Atemzügen pro Minute und in der Neostigmin-Gruppe bei 13 Atemzügen pro Minute. Nach Gabe der Studienmedikation und auch im weiteren Beobachtungszeitraum bleiben diese Werte konstant und verändern sich nicht. Nach 45 min liegt der Wert für die Atemfrequenz in der Sugammadex-Gruppe bei 12 Atemzügen pro Minute und in der Neostigmin-Gruppe bei 13 Atemzügen pro Minute.

4.3.5 Sauerstoffsättigung

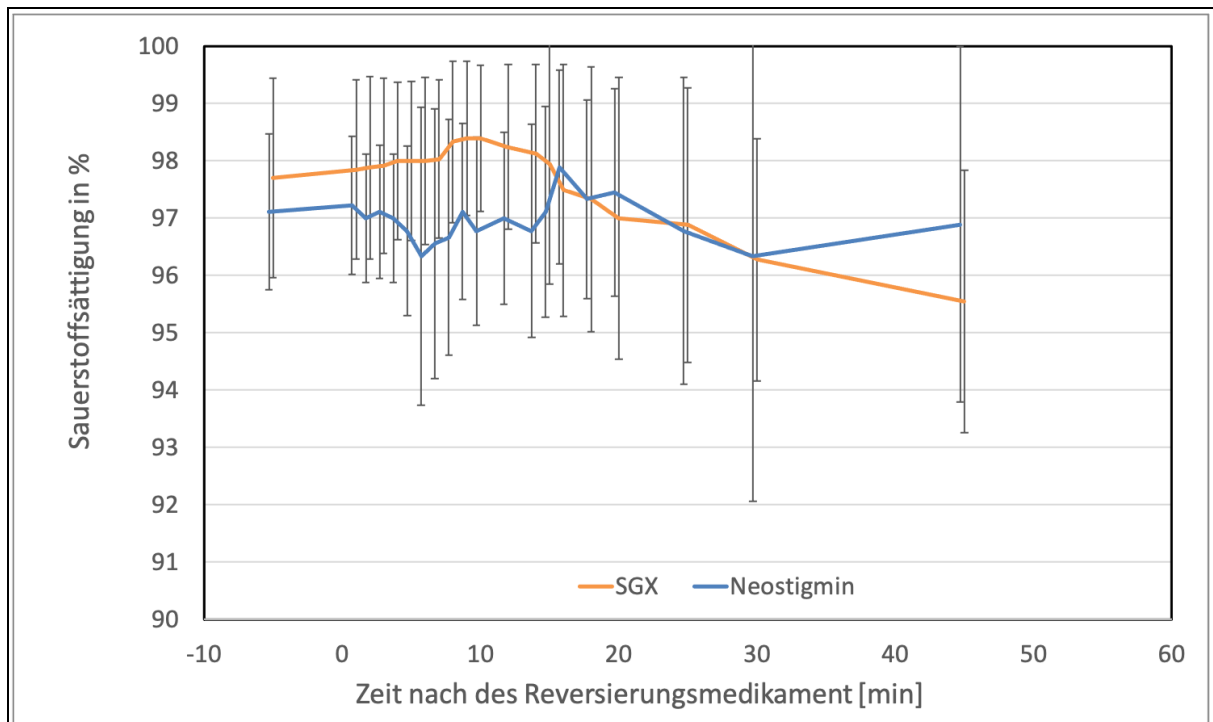


Abbildung 14: Sauerstoffsättigung in % nach Gabe der Reversierungsmedikamente

Abbildung 14 zeigt den Verlauf der Sauerstoffsättigung in % nach Gabe der Reversierungsmedikamente (Neostigmin bzw. Sugammadex). Vor Gabe der Reversierungsmedikamente sind die Ausgangswerte vergleichbar (in der Sugammadex-Gruppe bei 98% und in der Neostigmin-Gruppe bei 97%). Nach Gabe der Medikamente erkennt man in beiden Gruppen zunächst keine Veränderung der Sauerstoffsättigung. Im Verlauf des Beobachtungszeitraums nimmt allerdings die Sauerstoffsättigung in der Sugammadex-Gruppe leicht ab. So liegt 16 min nach Gabe des Sugammadex die Sauerstoffsättigung bei 97% und 45 min nach Gabe des Sugammadex bei 96%. Im Vergleich hierzu bleibt in der Neostigmin-Gruppe der Wert der Sauerstoffsättigung, nach einem kurzen Abfall nach 6 min auf 96%, im weiteren Verlauf relativ konstant und erreicht mit einer Sauerstoffsättigung von 97% nach 45 min denselben Wert wie zu Beginn der Messung.

4.4 Patientensicherheit

4.4.1 Neuromuskuläre Restblockaden und Rebound Phänomen

Eine TOF-Ratio > 90% gilt als Nachweis dafür, dass die neuromuskuläre Funktion vollständig erholt ist und stellt somit ein sicheres Extubationskriterium dar. Dieser Wert konnte in unserer Studie bei insgesamt 5 von 42 Patienten nach Gabe der Reversierungsmedikation nicht erreicht werden; in der Neostigmin-Gruppe in drei Fällen, in den beiden Sugammadex-Gruppen jeweils einmal. In diesem Zusammenhang spricht man von einer neuromuskulären Restblockade. Auffällig in der Neostigmin-Gruppe war, dass bei allen drei Patienten, bei denen eine TOF-Ratio > 90% nicht erreicht werden konnte, als Muskelrelaxans Vecuronium verwendet wurde. Eine weitere Gemeinsamkeit bei diesen drei Patienten war eine vorbestehende Adipositas. Zwei der drei Patienten litten an einer Adipositas III mit einem BMI > 40 kg/m², der dritte Patient an einer Adipositas I-II mit einem BMI > 30 kg/m². Der Patient in der Sugammadex-Gruppe 2 mg/kg, der eine TOF-Ratio > 90% nach Gabe der Reversierungsmedikation nicht erreicht hat wurde ebenfalls mit Vecuronium relaxiert. Mit einem BMI von 23,8 kg/m² war dieser Patient normalgewichtig. 12 min nach Gabe der Studienmedikation hat der Patient eine TOF-Ratio von 84% erreicht. Im weiteren Verlauf ist der TOF-Ratio gefallen. Nach 45 min war der TOF-Ratio bei 73%. Der Zielwert von 90% wurde somit nicht erreicht. In diesem Fall lässt sich zusätzlich von einem Rebound Phänomen sprechen. Der Patient in der Sugammadex-Gruppe 4 mg/kg, der eine TOF-Ratio > 90% nach Gabe der Reversierungsmedikation nicht erreicht hat wurde ebenfalls mit Vecuronium relaxiert. Mit einem BMI von 39,8 kg/m² lässt sich dieser Patient zur Adipositas I-II Gruppe zuordnen. 10 min nach Gabe der Studienmedikation hat der Patient eine TOF-Ratio > 70% erreicht. Das erreichte Maximum lag bei einer TOF-Ratio von 77% nach 18 min. Anschließend kam es zu einem kontinuierlichen Abfall der gemessenen TOF-Ratio. Nach 45 min wurde bei diesem Patienten eine TOF-Ratio von 63% gemessen. Der Zielwert von 90% wurde somit nicht erreicht und auch in diesem Fall lässt sich zusätzlich von einem Rebound Phänomen sprechen. Bei dem aufgetretenen Rebound Phänomen in der Neostigmin-Gruppe handelte es sich um einen Patienten mit einem BMI von 33,8 kg/m², der zur Adipositas I-II Gruppe zu zählen ist. Im Vergleich zu den anderen Patienten, bei denen das Rebound Phänomen aufgetreten ist, wurde hier Rocuronium als Muskelrelaxans verwendet. 10

min nach Gabe der Studienmedikation hat der Patient eine TOF-Ratio von 86% erreicht. Anschließend kam es zu einem Abfall der gemessenen TOF-Ratio auf ein Minimum von 77% nach 18 min und einem erneuten Anstieg. Nach 45 min wurde der TOF-Zielwert von 90% erreicht.

4.4.2 Unerwünschte Wirkungen

Nach Gabe der Reversierungsmedikamente (Neostigmin bzw. Sugammadex) wurden bei einigen Studienteilnehmern unerwünschte Wirkungen dokumentiert. Hierbei handelte es sich in den meisten Fällen nur um milde bzw. moderate unerwünschte Wirkungen. In den meisten Fällen handelte es sich bei den unerwünschten Wirkungen um einen Abfall des Blutdrucks oder der Herzfrequenz und postoperative Übelkeit (PONV). Der erniedrigte Blutdruck konnte in den meisten Fällen mit einem Vasopressor behandelt werden. Hier wurde vor allem Akrinor[®] (Wirkstoff Theodrenalin und Cafedrin) 0,5 – 1,0 ml verwendet. Die erniedrigte Herzfrequenz konnte mit Atropin angehoben werden. Bei keinem der 42 Patienten kam es zu einem „serious adverse event“. Bei keinem der 42 Patienten musste der Studienverlauf aufgrund von unerwünschten Wirkungen vorzeitig beendet werden. In beiden Gruppen zeigten sich keine Fälle von anaphylaktischen- oder Überempfindlichkeitsreaktionen.

5. Diskussion

5.1 Methoden

5.1.1 Studiendesign

Um die Vergleichbarkeit der drei Patientengruppen Sugammadex (2 mg/kg und 4 mg/kg) bzw. Neostigmin (50 µg/kg) zusammen mit Glykopyrrolat (10 µg/ Kg) besser durchführen zu können, wurden im Studienprotokoll zwei feste Zeitpunkte für die Gabe der Reversierungsmedikamente vorgeschrieben: Bei Patienten, die zu einem moderaten Block randomisiert wurden, sollte das Reversierungsmedikament unmittelbar nach dem Wiederauftreten von T2 (zweite Reizantwort) verabreicht werden; bei Patienten, die zu einem tiefen Block randomisiert wurden, sollte das Reversierungsmedikament unmittelbar nach dem Wiederauftreten von PTC 1-2 verabreicht werden. Falls, wie in einigen Fällen beschrieben, 45 min nach Gabe des Reversierungsmedikamentes eine TOF-Ratio > 90% nicht erreicht werden konnte, wurde diesen Patienten eine zusätzliche Gabe von Sugammadex, gemäß dem klinikinternen Standard, verabreicht. Im regulären Klinikalltag liegen meistens andere Bedingungen vor. Somit lassen sich unsere Studienbedingungen und das Vorgehen laut vorgegebenem Studienprotokoll nicht uneingeschränkt auf die alltägliche Verwendung von Muskelrelaxans-Reversoren übertragen. Im klinischen Operationsbetrieb findet die Aufhebung von neuromuskulären Restblockaden in der Regel am Ende der Operation bzw. kurz vor Beendigung der Narkose statt. Zu diesen Zeitpunkten liegen bei den behandelten Patienten verschiedene neuromuskuläre Funktionsstadien vor. Anders als in unserem Studienprotokoll vorgeschrieben. Zudem wurde in unserer Studie in den meisten Fällen zur Aufrechterhaltung der Narkose während der Operation das Narkosegas Sevofluran verwendet. Es ist bekannt, dass Sevofluran, wird es in Kombination mit nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien, wie zum Beispiel Rocuronium oder Vecuronium verwendet, die Wirkung der Relaxanzien verstärkt und verlängert (51). In weiteren Studien zu diesem Thema, sollte man, um die Wechselwirkung zwischen volatilen Anästhetika und Muskelrelaxanzien zu vermeiden, beispielsweise Propofol zur Aufrechterhaltung der Narkose verwenden. Daher scheint es notwendig sich auch in Zukunft mit diesem Thema zu beschäftigen, besonders im Hinblick auf die Verwendung von Muskelrelaxanzien in alltäglichen klinischen Situationen.

5.1.2 Neuromuskuläres Monitoring

Die neuromuskuläre Blockadetiefe wurde in unsere Studie mit Hilfe der Elektromyographie gemessen. Bei einer gemessenen TOF-Ratio $> 90\%$ ist die neuromuskuläre Funktionen wiederhergestellt (21). Zur intraoperativen Messung der neuromuskulären Blockade haben wir die bekannte Vierfachreizung (Train-of-Four-Stimulation), die als Standardreizmuster gilt, verwendet (29,53). Hierbei wird der N. ulnaris mit vier aufeinander folgenden Einzelreizen innerhalb von 2 Sekunden und einer Frequenz in Höhe von 2 Hz stimuliert. Das Messintervall zwischen zwei Vierfachreizungen bei Patienten mit moderater Blockadetiefe lag bei 20 Sekunden. Bei Patienten mit tiefer Blockade wurde der Post-Tetanic-Count alle 2 min gemessen. Dies entspricht dem empfohlenen zeitlichen Mindestabstand (28). Bei der Verwendung der Elektromyographie kann ein Abfall der Körpertemperatur zur Abnahme des Hautleitungswiderstands und somit zu Messungenauigkeiten führen. Deshalb ist es wichtig das Auskühlen des Patienten zu vermeiden und die Körpertemperatur möglichst konstant zu halten. Die Körpertemperatur wurde bei unseren Studienpatienten engmaschig kontrolliert und die Patienten wurden intraoperativ mit Wärmedecken (Warmtouch) gewärmt. Die Hauttemperatur war während der Messung insgesamt konstant. Ein weiteres Risiko für die Beeinflussung der Qualität der Elektromyographie liegt in der ungenauen Positionierung der Messelektroden, einer fehlenden Kalibrierung des Messgeräts oder zusätzlichen Kontraktionen von Handmuskeln bei der Reizung des M. adductor pollicis. Aus diesen Gründen sollte vor Beginn der Messung auf die genaue Platzierung der Elektroden und eine Fixierung der Hand und des Unterarmes geachtet werden. Die Messung wurde erst gestartet, wenn initial im Zeitraum von drei min eine stabile Muskelkontraktion nach Reizung des N. ulnaris erzielt werden konnte und das Messgerät somit kalibriert wurde. Die Kalibrierung erfolgte mit supramaximaler Stromstärke. Zeigen sich bereits vor Gabe der Muskelrelaxanzien ungenaue und instabile Reizantworten sind die Anforderungen für die Elektromyographie nicht optimal und es muss im Verlauf mit einer größeren Streuung der Messwerte gerechnet werden (54). Bei unseren Studienpatienten wurde besonderer Wert auf die genaue Vorbereitung vor Gabe des Muskelrelaxans gelegt. Alle notwendigen Schritte waren im Studienprotokoll vermerkt und sollten ordnungsgemäß durchgeführt werden.

5.2 Hämodynamische Wirkung

Um die hämodynamischen Auswirkungen der Muskelrelaxans-Reversoren auf den Körperkreislauf der Studienpatienten zu bewerten wurden in unserer Studie zu bestimmten Zeitpunkten Vitalparameter erhoben. Hierzu wurden intraoperativ 5 min vor Gabe der Reversierungs-Medikation und 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14, 15, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40 und 45 min nach Gabe von Neostigmin bzw. Sugammadex Blutdruck, Herzfrequenz, Temperatur, Atemfrequenz und Sauerstoffsättigung gemessen, dokumentiert und die Werte anschließend verglichen. In der Neostigmin-Gruppe ließ sich in unserer Studie kein signifikanter Anstieg des systolischen bzw. diastolischen Blutdrucks unmittelbar nach Gabe der Reversierungsmedikation feststellen. Es kam zunächst (10 min nach Gabe) zu einem leichten Abfall des systolischen Blutdrucks von initial 117 mmHg auf 107 mmHg. Erst 30 min nach Gabe des Neostigmins wurde ein höherer systolischer Blutdruck von 121 mmHg gemessen. Nach 45 min betrug der Wert 120 mmHg. Ähnlich hat sich hier auch der Verlauf des diastolischen Blutdrucks gezeigt. Im Vergleich hierzu sind die Blutdruckwerte in der Sugammadex-Gruppe die ersten 12 min nach Gabe der Reversierungsmedikation nahezu konstant geblieben. Erst 14 min nach Gabe des Sugammadex wurde ein höherer systolischer Blutdruck von 121 mmHg im Vergleich zum initialen Wert von 116 mmHg gemessen. Nach 45 min betrug dieser Wert 132 mmHg. Ähnlich hat sich auch in dieser Gruppe der Verlauf des diastolischen Blutdrucks gezeigt. Ein anderes Ergebnis zeigte sich bei der Beobachtung der Herzfrequenz. In der Neostigmin-Gruppe konnte bereits 1 Minute nach Gabe der Reversierungsmedikation ein Anstieg der Herzfrequenz von initial 65/min auf 75/min verzeichnet werden. 2 min nach Gabe des Neostigmins lag die Herzfrequenz bereits bei 78/min. Im weiteren Verlauf konnte die Erhöhung der Herzfrequenz durch die zusätzliche Gabe des verwendeten Anticholinergikums (Glycopyrrolat) abgeschwächt werden. Neostigmin wirkt nicht nur an den nikotinergen Acetylcholinrezeptoren an der motorischen Endplatte, sondern auch auf die muskarinergen Rezeptoren des parasympathischen Nervensystems. Dadurch kann es zu Nebenwirkungen wie Bradykardien oder Bronchokonstriktionen kommen. Deshalb wird Neostigmin in Kombination mit anticholinerg wirksamen Medikamenten (Atropin oder Glycopyrrolat) verwendet. Bei der Reversierung neuromuskulärer Restblockaden werden

Neostigmin und Glycopyrrolat meist zum selben Zeitpunkt verabreicht: die Medikamente unterscheiden sich jedoch in ihrer Anschlagszeit. Die stärkste kardiovaskuläre Wirkung von Glycopyrrolat tritt im Durchschnitt drei Minuten vor dem stärksten neuromuskulären Effekt des Neostigmins auf (54). Hierdurch kommt es zu dem initialen Anstieg der Herzfrequenz nach gleichzeitiger Gabe beider Medikamente. Diese bereits bekannte hämodynamische Veränderung konnte durch die Auswertung unserer Daten bestätigt werden. In der Sugammadex-Gruppe kam es dagegen zu keiner nennenswerten Veränderung der Herzfrequenz innerhalb der ersten 20 min nach Gabe. Auf eine Differenzierung zwischen Rocuronium und Vecuronium bei der Auswertung der Vitalparameter, wurde aufgrund der relativ geringen Fallzahl (n=42) verzichtet. Daher ist eine Bewertung, ob zwischen der Verwendung des Muskelrelaxans und den Veränderungen in der Hämodynamik ein Zusammenhang besteht, nicht möglich. Diese Annahme wurde bereits in größeren Studien nachgewiesen (55,56). Ferner sind für Muskelrelaxanzien der Aminosteroid Gruppe (Rocuronium und Vecuronium) keinerlei unerwünschte kardiovaskulären Wirkungen bekannt (57, 58, 59). In Hinblick auf Körpertemperatur, Atemfrequenz und Sauerstoffsättigung zeigte sich im Vergleich der beiden Gruppen keine nennenswerten Unterschiede.

5.3 Neuromuskuläre Wirkung

Muskelrelaxanzien sind ein wesentlicher Bestandteil der Intubationsanästhesie. Sie dienen nicht nur der Verbesserung der Operationsbedingungen für den Chirurgen, sondern reduzieren auch deutlich das Risiko für Larynxtraumata, die durch den Intubationsvorgang entstehen können (6). Bei dem Gebrauch von Muskelrelaxanzien sollte man die Gefahr von neuromuskulären Restblockaden, die postoperativ auftreten können nicht unterschätzen. Selbst bei der Verwendung von mittellang wirksamen Relaxanzien wie zum Beispiel Rocuronium oder Vecuronium kann das postoperative Auftreten von neuromuskulären Restblockaden zu Komplikationen für den Patienten führen (24, 60). Das Auftreten postoperativer neuromuskulärer Restblockaden geht häufig mit pulmonalen Komplikationen einher (61). Hierdurch entsteht ein erhöhtes Risiko für die postoperative Ausbildung von pulmonalen Atelektasen oder Pneumonien (3,12). Aus diesem Grund ist es im klinischen Alltag besonders wichtig postoperative neuromuskuläre Restblockaden zu erkennen. Entscheidend hierfür ist eine geübte und routinierte Verwendung eines quantitativen

neuromuskulären Monitorings und der richtige Gebrauch von Reversierungsmedikamenten wie Neostigmin oder Sugammadex. Die gekonnte Reversierung von neuromuskulären Restblockaden verringert peri- und postoperativ das Risiko für Mortalität und Morbidität (62). Das Ziel unserer Studie lag darin, die Wirksamkeit und die hämodynamischen Auswirkungen von Neostigmin und Sugammadex in Hinblick auf die intraoperative Reversierung von neuromuskulären Restblockaden, die durch Rocuronium oder Vecuronium induziert wurden zu analysieren. Für beide Medikamentengruppen wurden die empfohlenen Dosierungen verwendet: Sugammadex (2 mg/kg und 4 mg/kg) bzw. Neostigmin (50 µg/kg) zusammen mit Glykopyrrolat (10 µg/ Kg). Die Wirksamkeit der Reversierungs-Medikamente wurde anhand der Erholungsdauer der neuromuskulären Funktion bis zu der TOF-Ratio von 70%, 80% und 90% gemessen. Die Reversierungs-Medikamente wurden laut Studienprotokoll zu gleichen Zeitpunkten verabreicht: Bei Patienten mit moderatem Block bei der Wiederkehr der zweiten Reizantwort (T2) und bei Patienten mit tiefem Block bei einem Post-Tetanic-Count von 1-2. Hier sieht man deutlich, dass die Erholungszeit bis zu einer TOF-Ratio von 90% bei der Verwendung von Sugammadex signifikant kürzer ist im Vergleich zu Neostigmin: Sugammadex 2mg/kg in 3 ± 2 min, Sugammadex 4mg/kg in 4 ± 1 min und Neostigmin 50 µg/kg in 25 ± 14 min. Dieses Ergebnis gilt auch für die Erholungszeiten bis zu einer TOF-Ratio von 80% bzw. 70% (Tabelle 5).

Als Hemmer der Cholinesterase sorgt das Neostigmin für einen Anstieg von Acetylcholin im synaptischen Spalt der motorischen Endplatte und wirkt dort an den nikotinergen Rezeptoren. Im Vergleich zu Sugammadex beeinflusst das Neostigmin allerdings die Konzentration von freien Relaxanzmolekülen nicht. Aus diesem Grund ist die Dosierung des Neostigmins von der Konzentration der Muskelrelaxanzien, die im synaptischen Spalt herrscht, abhängig. Cholinesterasehemmer wirken im Vergleich zu Sugammadex langsam und tiefe Blockaden lassen sich mit Neostigmin nicht adäquat aufheben (63). Wie bereits in früheren Studien ermittelt wurde, liegt die empfohlene Dosis für die Verabreichung von Neostigmin bei 50 µg/kg (64, 65). In unserer Studie zeigte sich, dass lediglich in einem Fall die vollständige Reversierung der neuromuskulären Blockade (TOF-Ratio > 90%) innerhalb von 10 min gelang. Dieser Patient benötigte 6 min nach Gabe des Neostigmins, um bei einem moderaten Block eine TOF-Ratio von 90% zu erreichen. Alle anderen Patienten benötigten in der Neostigmin-Gruppe mindestens 14 min. Außerdem wurde bei drei

Patienten in der Neostigmin-Gruppe die TOF-Ratio $> 90\%$ innerhalb unserer Zeitrahmens von 45 min nicht erreicht. Die sichere Extubation wäre somit nicht gegeben. Solch eine verlangsamte Erholungsphase wurde im Vorhinein nicht erwarten. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte in der Verwendung des Anästhetikums liegen. In unserer Studie wurde die Narkose mit Sevofluran aufrechterhalten. Frühere Studien haben gezeigt, dass ein Zusammenhang zwischen Neostigmin und dem verwendeten Anästhetikum in Hinblick auf die Reversierungsdauer von neuromuskulären Restblockaden besteht. Die Narkoseführung mit Sevofluran verzögert hierbei im Vergleich zu Propofol signifikant die neuromuskuläre Erholung (66). Außerdem besteht bei der Verwendung von Neostigmin das Risiko einer Überdosierung und damit verbundenen unerwünschten Nebenwirkungen bzw. inversen Effekten. Es kann hierbei zu weiteren Depolarisationsblockaden kommen (67). Im Hinblick auf den zunehmenden Gebrauch von Sugammadex im klinischen Alltag stellt sich die Frage, ob die Reversierung von neuromuskulären Blockaden mit Neostigmin und damit verbundenen Risiken, Nebenwirkungen und hämodynamischen Schwankungen noch im Verhältnis stehen. Sugammadex dagegen bindet gezielt und selektiv Muskelrelaxanzien vom Steroidtyp wie Rocuronium oder Vecuronium. Dieser Mechanismus führt zu einem schnellen Konzentrationsabfall von Relaxanzmolekülen an der motorischen Endplatte und im Plasma (68). Auffällig in unserer Arbeit war allerdings, dass jeweils ein Patient in den beiden Sugammadex-Gruppen (2mg/kg und 4mg/kg) die TOF-Ratio $> 90\%$ in dem vorgegebenen Zeitraum von 45 min nicht erreicht hat. In den beiden Fällen wurde das Muskelrelaxans Vecuronium verwendet. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte darin liegen, dass das Sugammadex ursprünglich für die Verwendung mit Rocuronium erforscht wurde. Daher bindet es das Rocuronium mit einer höheren Wirksamkeit als das Vecuronium (69, 70). Im Vergleich zu Rocuronium bietet die Reversierung des Vecuroniums mittels Sugammadex eine etwas weniger konstante Erholung der neuromuskulären Funktion. Diese Tatsache lässt sich dadurch erklären, dass das Vecuronium von der Leber deazetyliert wird. Die hierbei entstehenden Metaboliten verfügen über eine zusätzliche neuromuskulär hemmende Wirkung.

5.4 ASA-Klassifizierung

Es lässt sich feststellen, dass sich das Sicherheitsprofil von Sugammadex bei Patienten der ASA-Klasse 3 nicht wesentlich von dem bekannten Profil unterscheidet, das in den überwiegend untersuchten Populationen der ASA-Klassen 1 oder 2 ermittelt wurde (71-75). Theoretische Befürchtungen, dass Teilnehmer der ASA-Klassen 3 ein erhöhtes Risiko für die mit der Verabreichung von Sugammadex verbundenen Risiken aufweisen könnten, nämlich das Risiko einer Tachykardie oder Bradykardie oder einer Überempfindlichkeit / Anaphylaxie, haben sich bei unseren Studienpatienten nicht bewahrheitet, was die Verwendung von Sugammadex zur Aufhebung eines durch Rocuronium oder Vecuronium induzierten neuromuskulären Blocks bei diesen Hochrisikopatienten unterstützt. Potenzielle Einschränkungen der Studie liegen in der geringen Studiengröße und der Verwendung des ASA-Klassifizierungssystems. Das System zur Beurteilung des körperlichen Zustandes der Patienten hängt vom Erfahrungsgrad des Anästhesisten ab, der die Klassifizierung vornimmt (76). Im Durchschnitt sind erfahrenere Anästhesisten bei der Klassifizierung von Patienten weniger genau als ihre weniger erfahrenen Kollegen. In der aktuellen Studie wurde die potenzielle Verzerrung des ASA-Einstufungssystems nicht berücksichtigt, da das Studienteam für die Bewertung und Klassifizierung jedes Patienten vor der Operation verantwortlich war. Darüber hinaus wurden in der vordefinierten primären Analyse die Ergebnisse für die ASA-Klassen 3 gepoolt, was eine allgemeine Bewertung des relativen Sicherheitsprofils von Sugammadex im Vergleich zu Neostigmin/Glycopyrronium bei einem breiten Spektrum von Risikopatienten ermöglicht. Dennoch ist Vorsicht geboten, wenn es darum geht, Schlussfolgerungen über die relative kardiale Sicherheit von Sugammadex gegenüber Neostigmin/Glycopyrrolat bei Patienten der Klassen 3 zu machen.

5.5 Ausblick

Die Anwendung des nebenwirkungsarmen Sugammadex zur Antagonisierung aminosteroidaler Muskelrelaxanzien führt zur sicheren Reversierung neuromuskulärer Blockaden. Bisher wurde Sugammadex allerdings aufgrund der hohen Kosten lediglich in großen Kliniken oder nur in bestimmten Fällen verwendet. Es wurde bisher nicht flächendeckend in den Kliniken standardisiert eingesetzt. Da das Patent von Sugammadex am 23. Juli 2023 ausläuft und dann auch Sugammadex Generika auf den Markt kommen könnte dies den anästhesiologischen Alltag in Zukunft verändern. Durch den dann deutlich günstigeren Vertrieb von Sugammadex lässt sich vermuten, dass das Medikament zunehmend häufiger und weiter verbreitet in immer mehr Kliniken zur sicheren Aufhebung neuromuskulärer Restblockaden zum Einsatz kommen wird.

Wir konnten zeigen, dass selbst bei tiefen neuromuskulären Blockaden durch die Gabe von Sugammadex eine TOF-Ratio von über 90% innerhalb weniger Minuten im Vergleich zu Neostigmin zu erreichen ist. Außerdem erfordert der Einsatz von Cholinesterasehemmer ein gewisses Maß an Spontanerholung, um die Wirkung von Muskelrelaxanzien aufzuheben. Für Sugammadex ist dies nicht notwendig. Im Klinikalltag kann so die neuromuskuläre Blockade zu jedem gewünschten Zeitpunkt sicher, schnell und vollständig reversiert werden. Das heißt optimale chirurgische Bedingungen lassen sich durch eine komplette neuromuskuläre Blockade bis zum Ende der Operation aufrechterhalten und bei Beendigung der Narkose mit Hilfe des Sugammadex schnellstmöglich wieder aufheben. Mit unseren Daten konnten wir zudem zeigen, dass Sugammadex keine starken Schwankungen bei Blutdruck, Herzfrequenz, Atemfrequenz, Temperatur sowie Sauerstoffsättigung hervorruft. Aufgrund des günstigen Nebenwirkungs- sowie Wirkungsprofils von Sugammadex, wäre es denkbar, dass die Bereitschaft zu reversieren im OP steigt, so die Inzidenz postoperativer Restblockaden und deren Komplikationen sinkt und sich die Patientensicherheit erhöht.

6. Zusammenfassung

Muskelrelaxanzien sind ein wesentlicher Bestandteil der Allgemeinanästhesie. Eine Wirkung über das Operationsende hinaus ist jedoch mit Risiken und Komplikationen für den Patienten verbunden, und wird als postoperative Restblockade bezeichnet. Um diese zu vermeiden werden Medikamente gegeben, welche die Wirkung der Muskelrelaxanzien aufheben. Wir haben in dieser Studie die Wirkung von Sugammadex, einem selektivem γ -Cyclodextrin, welches Muskelrelaxanzien enkapsuliert, sowie Neostigmin, einem Cholinesteraseinhibitor untersucht. Ziel der Studie war es, bei dem Gebrauch von Sugammadex (2 mg/kg und 4 mg/kg) bzw. Neostigmin (50 μ g/kg) zusammen mit Glykopyrronium (10 μ g/Kg) bei Patienten mit einem erhöhten Risiko die Wirkung und die kardiopulmonalen Risiken zu vergleichen.

Zu diesem Zweck wurden 42 Patienten der ASA - Klasse 3 zu drei Behandlungsgruppen zufällig zugeordnet: Neostigmin 50 μ g/kg, Sugammadex 2 mg/Kg, Sugammadex 4 mg/Kg. Zusätzlich wurde die Tiefe des Blockes, bei dem reversiert wurde (moderat oder tief) und das verwendete Muskelrelaxans (Rocuronium oder Vecuronium) stratifiziert. Die Messung der neuromuskulären Übertragung erfolgte nach dem Train-of-Four (TOF) Stimulationsverfahren bei moderaten Blöcken und dem Post-Tetanic-Count-Verfahren bei tiefen Blöcken mit Elektromyographie. Sugammadex bzw. Neostigmin wurde Patienten mit moderatem Block bei der Wiederkehr der zweiten Reizantwort und bei Patienten mit tiefem Block bei einem Post-Tetanic-Count von 1-2 gegeben. Die Sicherheit beider Medikamente haben wir anhand des Blutdrucks und der Herzfrequenz in regelmäßigen Abständen bis 45 min danach verglichen.

Die Erholungszeit zwischen Gabe des Reversierungsmedikaments bis zu einer TOF-Ratio $\geq 90\%$ war in beiden Sugammadexgruppen signifikant kürzer (3 ± 2 min, 4 ± 2 min versus 25 ± 14 min; $p \leq 0,05$). Bei 5 von 42 Patienten konnte keine vollständige Reversierung erreicht werden, bzw. kam es im Anschluss zu einem Rebound-Phänomen. Die Veränderungen des Blutdrucks waren in keinem Fall therapie relevant. Die Herzfrequenz der Patienten mit Neostigmin stieg unmittelbar nach der Gabe des Gemisches aus Neostigmin und Glykopyrronium signifikant an ($p < 0,05$), musste jedoch ebenfalls nicht behandelt werden. Bei den anderen Vitalwerten ergaben sich keine signifikanten Veränderungen durch die

Medikamentengabe. Bei keinem der 42 Patienten kam es zu einem „Serious Adverse Event“ oder musste die Studie aufgrund von unerwünschten Wirkungen vorzeitig beendet werden.

Zusammenfassend unterstützen die Ergebnisse dieser Studie das insgesamt günstige Sicherheitsprofil von Sugammadex zur Aufhebung einer durch Rocuronium oder Vecuronium induzierten moderaten oder tiefen neuromuskulären Blockade bei Patienten der ASA-Klasse 3.

7. Abstract

Muscle relaxants are an essential component of general anesthesia. However, an effect beyond the end of surgery is associated with risks and complications for the patient, and is referred to as postoperative residual neuromuscular blockade. To avoid this, drugs are given that cancel out the effect of the muscle relaxants. In this study, we investigated the effect of sugammadex, a selective γ -cyclodextrin that encapsulates muscle relaxants, and neostigmine, a cholinesterase inhibitor. The aim of the study was to compare the effect and cardiopulmonary risks of sugammadex (2 mg/kg and 4 mg/kg) or a neostigmine (50 μ g/kg) / glycopyrrolate (10 μ g/kg) mix in patients at increased preoperative risk.

For this purpose, 42 patients ASA - class 3 were randomly assigned to three treatment groups: neostigmine 50 μ g/kg, sugammadex 2 mg/kg, sugammadex 4 mg/kg. In addition, the depth of the block at which reversal occurred (moderate or deep) and the muscle relaxant used (rocuronium or vecuronium) were stratified. Neuromuscular function was measured using the train-of-four (TOF) stimulation procedure for moderate blocks and the post-tetanic count procedure for deep blocks with electromyography. Sugammadex or neostigmine was given to patients with moderate block at the return of the second twitch response and to patients with deep block at a post-tetanic count of 1-2. We compared the safety of both drugs using blood pressure and heart rate at regular intervals until 45 min after reversal.

The time between administration of the reversal drug to a TOF ratio $\geq 90\%$ was significantly shorter in both sugammadex groups (3 ± 2 min, 4 ± 2 min versus 25 ± 14 min; $p \leq 0.05$). In 5 of 42 patients, complete reversal could not be achieved or a rebound phenomenon occurred. The changes in blood pressure were not therapy-relevant in any case. The heart rate of the patients with neostigmine increased significantly immediately after administration of the mixture of neostigmine and glycopyrrolate ($p < 0.05$). There were no significant changes in the other vital signs as a result of the drug administration. None of the 42 patients experienced a serious adverse event or had to be terminated prematurely due to adverse effects.

In summary, the results of this study support the overall favorable safety profile of sugammadex for reversing moderate or profound neuromuscular blockade induced by rocuronium or vecuronium in ASA class 3 patients.

7. Literaturverzeichnis

1. Griffith HR. Muscle Relaxation in Surgery. *Can Med Assoc J.* 1947;56(3):281-2
2. Gray TC, Halton J. Curarine with Balanced Anaesthesia. *Br Med J.* 1946; 2 (4469):293
3. Eriksson LI, Sundman E, Olsson R, Nilsson L, Witt H, Ekberg O, et al. Functional assessment of the pharynx at rest and during swallowing in partially paralyzed humans: simultaneous videomanometry and mechanomyography of awake human volunteers. *Anesthesiology.* 1997;87(5):1035-43.
4. Brintjes MH, van Helden EV, Braat AE, Dahan A, Scheffer GJ, van Laarhoven CJ, et al. Deep neuromuscular block to optimize surgical space conditions during laparoscopic surgery: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2017;118(6):834-42.
5. Fernando PU, Viby-Mogensen J, Bonsu AK, Tamilarasan A, Muchhal KK, Lambourne A., Relationship between posttetanic count and response to carinal stimulation during vecuronium-induced neuromuscular blockade. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1987;31(7):593-6.
6. Mencke T, Echternach M, Kleinschmidt S, Lux P, Barth V, Plinkert PK, et al. Laryngeal morbidity and quality of tracheal intubation: a randomized controlled trial. *Anesthesiology.* 2003;98(5):1049-56.
7. Werba A, Klezl M, Schramm W, Langenecker S, Muller C, Gosch M, et al. The level of neuromuscular block needed to suppress diaphragmatic movement during tracheal suction in patients with raised intracranial pressure: a study with vecuronium and atracurium. *Anaesthesia.* 1993;48(4):301-3.
8. Combes, X., Andriamifidy, L., Dufresne, E., Suen, P., Sauvat, S., Scherrer, E., Feiss, P., Marty, J., Duvaldestin, P. (2007). Comparison of two induction regimens using or not using muscle relaxant: impact on postoperative upper airway discomfort. *Br J Anaesth*, 99(2), 276-281.
9. Lee, C., Katz, R. L. (2009). Clinical implications of new neuromuscular concepts and agents: so long, neostigmine! So long, sux! *J Crit Care*, 24(1), 43-49.
10. Sundman E, Witt H, Olsson R, Ekberg O, Kuylenstierna R, Eriksson LI. The incidence and mechanisms of pharyngeal and upper esophageal dysfunction in partially paralyzed humans: pharyngeal videoradiography and simultaneous manometry after atracurium. *Anesthesiology.* 2000;92(4):977-84.
11. Herbstreit F, Peters J, Eikermann M. Impaired upper airway integrity by residual neuromuscular blockade: increased airway collapsibility and blunted genioglossus muscle activity in response to negative pharyngeal pressure. *Anesthesiology.* 2009;110(6):1253-60.
12. Eikermann M, Groeben H, Hüsing J, Peters J. Accelerometry of adductor pollicis muscle predicts recovery of respiratory function from neuromuscular blockade. *Anesthesiology.* 2003;98(6):1333-7.
13. Bissinger U, Schimek F, Lenz G. Postoperative residual paralysis and respiratory status: a comparative study of pancuronium and vecuronium. *Physiol Res.* 2000;49(4):455-62.
14. Eriksson LI, Sato M, Severinghaus JW. Effect of a vecuronium-induced partial neuromuscular block on hypoxic ventilatory response. *Anesthesiology.* 1993;78(4):693-9.

15. Kopman AF, Yee PS, Neuman GG. Relationship of the train-of-four fade ratio to clinical signs and symptoms of residual paralysis in awake volunteers. *Anesthesiology*. 1997;86(4):765-71.
16. Brull SJ, Murphy GS. Residual neuromuscular block: lessons unlearned. Part II: methods to reduce the risk of residual weakness. *Anesth Analg*. 2010;111(1):129
17. Capron F, Alla F, Hottier C, Meistelman C, Fuchs-Buder T. Can acceleromyography detect low levels of residual paralysis? A probability approach to detect a mechanomyographic train-of-four ratio of 0.9. *Anesthesiology*. 2004;100(5):1119-24.
18. Kopman AF, Naguib M. Laparoscopic surgery and muscle relaxants: is deep block helpful? *Anesth Analg*. 2015;120(1):51-8.
19. Plaud B, Debaene B, Donati F. The corrugator supercilii, not the orbicularis oculi, reflects rocuronium neuromuscular blockade at the laryngeal adductor muscles. *Anesthesiology*. 2001;95(1):96-101.
20. Mouton WG, Bessell JR, Otten KT, Maddern GJ. Pain after laparoscopy. *Surg Endosc*. 1999;13(5):445-8.
21. Viby-Mogensen J. Neuromuscular monitoring. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2001;14(6):655-9.
22. Beemer GH, Rozental P. Postoperative neuromuscular function. *Anaesth Intensive Care*. 1986;14(1):41-5.
23. Kotake Y, Ochiai R, Suzuki T, Ogawa S, Takagi S, Ozaki M, et al. Reversal with sugammadex in the absence of monitoring did not preclude residual neuromuscular block. *Anesth Analg*. 2013;117(2):345-51.
24. Cammu G, De Witte J, De Veylder J, Byttebier G, Vandeput D, Foubert L, et al. Postoperative residual paralysis in outpatients versus inpatients. *Anesth Analg*. 2006;102(2):426-9.
25. Fuchs-Buder T, Meistelman C, Alla F, Grandjean A, Wuthrich Y, Donati F. Antagonism of low degrees of atracurium-induced neuromuscular blockade: dose-effect relationship for neostigmine. *Anesthesiology*. 2010;112(1):34-40.
26. Claudius C, Viby-Mogensen J. Acceleromyography for use in scientific and clinical practice: a systematic review of the evidence. *Anesthesiology*. 2008;108(6):1117-40.
27. Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Greenberg SB, Avram MJ, Vender JS, et al. Intraoperative acceleromyographic monitoring reduces the risk of residual neuromuscular blockade and adverse respiratory events in the postanesthesia care unit. *Anesthesiology*. 2008;109(3):389-98.
28. Fuchs-Buder T, Fink H, Hofmockel R, Geldner G, Ulm K, Blobner M. [Application of neuromuscular monitoring in Germany]. *Der Anaesthesist*. 2008;57(9):908-14.
29. Viby-Mogensen J, Jensen NH, Engbaek J, Ording H, Skovgaard LT, Chraemmer-Jorgensen B. Tactile and visual evaluation of the response to train-of-four nerve stimulation. *Anesthesiology*. 1985;63(4):440-3.
30. Drenck NE, Ueda N, Olsen NV, Engboek J, Jensen E, Skovgaard LT, et al. Manual evaluation of residual curarization using double burst stimulation: a comparison with train-of-four. *Anesthesiology*. 1989;70:578-81.
31. LifeMed. (2015). TOF-Watch SX. Retrieved from http://lifemed.com.pl/wp-content/uploads/2012/05/tofwatch_sx.jpg
32. Maybauer, D. M., Geldner, G., Blobner, M., Puhlinger, F., Hofmockel, R., Rex, C., Wulf, H. F., Eberhart, L., Arndt, C., Eikermann, M. (2007). Incidence and duration of residual paralysis at the end of surgery after multiple administrations of cisatracurium and rocuronium. *Anaesthesia*, 62(1), 12-17.

33. Cozantitis, D. A., Dundee, J. W., Merrett, J. D., Jones, C. J., Mirakhur, R. K. (1980). Evaluation of glycopyrrolate and atropine as adjuncts to reversal of non-depolarizing neuromuscular blocking agents in a "true-to-life" situation. *Br J Anaesth*, 52(1), 85-89.
34. Mirakhur, R. K., Dundee, J. W., Jones, C. J., Coppel, D. L., Clarke, R. S. (1981). Reversal of neuromuscular blockade: dose determination studies with atropine and glycopyrrolate given before or in a mixture with neostigmine. *Anesthesia and Analgesia*, 60(8), 557-562.
35. Plaud, B., Debaene, B., Donati, F., Marty, J. (2010). Residual paralysis after emergence from anesthesia. *Anesthesiology*, 112(4), 1013-1022.
36. Schaller SJ, Fink H, Ulm K, Blobner M. Sugammadex and neostigmine dose-finding study for reversal of shallow residual neuromuscular block. *Anesthesiology*. 2010;113(5):1054-60.
37. de Menezes CC, Peceguini LA, Silva ED, Simoes CM. Use of sugammadex after neostigmine incomplete reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade. *Revista brasileira de anesthesiologia*. 2012;62(4):543-7.
38. Ripke F, Fink H, Blobner M. Concepts for the avoidance of residual neuromuscular blockades after the administration of nondepolarizing muscle relaxants. *Anesthesiologie & Intensivmedizin*. 2014;55:564-76.
39. Kopman AF, Eikermann M. Antagonism of non-depolarising neuromuscular block: current practice. *Anaesthesia*. 2009;64 Suppl 1:22-30.
40. Duvaldestin P, Kuizenga K, Saldien V, Claudius C, Servin F, Klein J, et al. A randomized, dose-response study of sugammadex given for the reversal of deep rocuronium- or vecuronium-induced neuromuscular blockade under sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg*. 2010;110(1):74-82.
41. Eleveld DJ, Kuizenga K, Proost JH, Wierda JM. A temporary decrease in twitch response during reversal of rocuronium-induced muscle relaxation with a small dose of sugammadex. *Anesth Analg*. 2007;104(3):582-4.
42. Pongracz A, Szatmari S, Nemes R, Fulesdi B, Tassonyi E. Reversal of neuromuscular blockade with sugammadex at the reappearance of four twitches to train-of-four stimulation. *Anesthesiology*. 2013;119(1):36-42.
43. Kaufhold N, Schaller SJ, Stauble CG, Baumuller E, Ulm K, Blobner M, et al. Sugammadex and neostigmine dose-finding study for reversal of residual neuromuscular block at a train-of-four ratio of 0.2 (SUNDRO20)dagger. *Br J Anaesth*. 2016;116(2):233-40.
44. Jones, R. K., Caldwell, J. E., Brull, S. J., Soto, R. G. (2008). Reversal of profound rocuronium-induced blockade with sugammadex: a randomized comparison with neostigmine. *Anesthesiology*, 109(5), 816-824.
45. Khuenl-Brady, K. S., Wattwil, M., Vanacker, B. F., Lora-Tamayo, J. I., Rietbergen, H., Alvarez-Gomez, J. A. (2010). Sugammadex provides faster reversal of vecuronium-induced neuromuscular blockade compared with neostigmine: a multicenter, randomized, controlled trial. *Anesth Analg*, 110(1), 64-73.
46. Payne JP, Hughes R, Al Azawi S. Neuromuscular blockade by neostigmine in anaesthetized man. *Br J Anaesth*. 1980;52(1):69-76.
47. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000885/WC500052310.pdf 2008
48. Magorian TT, Lynam DP, Caldwell JE, Miller RD. Can early administration of neostigmine, in single or repeated doses, alter the course of neuromuscular recovery from a vecuronium-induced neuromuscular blockade? *Anesthesiology*. 1990;73(3):410-4.

49. Maddineni VR, Mirakhur RK, McCoy EP. Recovery of mivacurium block with or without anticholinesterases following administration by continuous infusion. *Anaesthesia*. 1994;49(11):946-8.
50. Smans, J., Korsten, H. H., Blom, J. A. (1996). Optimal surface electrode positioning for reliable train of four muscle relaxation monitoring. *Int J Clin Monit Comput*, 13(1), 9-20.
51. Vanlinthout LE, Booij LH, van Egmond J, Robertson EN. Effect of isoflurane and sevoflurane on the magnitude and time course of neuromuscular block produced by vecuronium, pancuronium and atracurium. *Br J Anaesth*. 1996;76(3):389-95.
52. <https://www.leifiphysik.de/mechanik/kraft-und-bewegungsänderung/grundwissen/2-newtonsches-gesetz-aktionsprinzip>
Newtonsche Gesetz
53. Samet A, Capron F, Alla F, Meistelman C, Fuchs-Buder T: Single acceleromyographic train-of-four, 100-Hertz tetanus or double-burst stimulation: which test performs better to detect residual paralysis? *Anesthesiology* 2005;102(1):51-56
54. Ziegler A., Vergleich der Wirksamkeit von Sugammadex und Neostigmin im Bezug auf die Reversierung Rocuronium- bzw. Vecuronium induzierter neuromuskulärer Restblockaden, 2010
55. Alvarez-Gomez Ja, Wattwil M., Vanacker B., Reversal of vecuronium-induced shallow neuromuscular blockade is significantly faster with sugammadex compared with neostigmine. *Eur J Anaesthesiol*. 24 (2007):124-125
56. Blobner M., Eriksson L., Scholz J., Motsch J., Della Rocca G., Prins Me., Sugammadex (2.0 mg/kg) significantly faster reverses shallow rocuronium-induced neuromuscular blockade compared with neostigmine (50 µg/kg). *Eur J Anaesthesiol*. 24 (2007):124
57. Hunter JM. New neuromuscular blocking drugs. *N Engl J Med*. 332 (1995):1691-1699
58. Sparr HJ, Beaufort TM, Fuchs- Buder T. . Newer neuromuscular blocking agents: how do they compare with established agents? *Drugs*. 61 (2001):919-942
59. Bowman WC. Neuromuscular block. *Br J Pharmacol*. 147 (2006):277-286
60. Debaene B, Plaud B, Dilly MP, Donati F. Residual paralysis in the PACU after a single intubating dose of nondepolarizing muscle relaxant with an intermediate duration of action. *Anesthesiology*. 98 (2003):1042-1048
61. Berg H., Roed J., Viby-Mogensen J. J.Mortensen CR, Engbaek J., Skovgaard LT, Krintel JJ., Residual neuromuscular block is a risk factor for postoperative pulmonary complications. A prospective randomised and blinded study of postoperative complications after atracurium, vecuronium and pancuronium. *Acta Anaesthesiol Scand*. 41 (1997):1095-1103
62. Arbous MS, Meursing AE, Von Kleef JW, De Lange JJ, Spoormans HH, Touw P., Werner FM, Grobee DE. Impact of anesthesia management characteristics on severe morbidity and mortality. *Anesthesiology*. 102 (2005):257-68
63. Broek L Van Den, Proost JH, Wierda JM, Early and late reversibility of rocuronium bromide. *Eur J Anaesthesiol Suppl* 9 (1994):128-132
64. Mc Court KC, Mirakhur RK, Kerr CM, Dosage of neostigmine for reversal of rocuronium block from two levels of spontaneous recovery, *Anaesthesia*. 54 (1999):651-655
65. Abdulatif M., Mowafi H., AL Ghamdi A., El-Sanabary M. Dose-response relationships for neostigmine antagonism of rocuronium induced neuromuscular block in children and adults, *Br J Anaesth*. 77 (1996):710-715

66. Reid JE, Breslin DS, Mirakhur RK, Hayes AH, Neostigmine antagonism of rocuronium block during anesthesia with sevoflurane, isoflurane and propofol. *Can J Anaesth.* 48 (2001):351-355
67. Caldwell JE, Reversal of residual neuromuscular block with neostigmine at one to four hours after single intubating dose of vecuronium, *Anesth Analg.* 80 (1995):1168-1174
68. Sparr HJ, Vermeyen KM, Beaufort AM, Early reversal of profound rocuronium induced neuromuscular blockade by sugammadex in a randomized multicenter study: efficacy, safety and pharmacokinetics, *Anesthesiology.* 106 (2007):935-943
69. Adam JM, Bennett DJ, Bom A., Clark JK, Feilden H., Hutchinson EJ, Palin R., Prosser A., Rees DC, Rosair GM, Stevenson D., Tarver GJ, Zhang MQ, Cyclodextrin-derived host molecules as reversal agents for the neuromuscular blocker rocuronium bromide: synthesis and structure-activity relationships, *J Med Chem.* 45 (2002):1806-1816
70. Bom A., Bradley M., Cameron K., Clark JK, Van Egmond J., Feilden H., Maclean EJ, Muir AW, Palin R., Rees DC, Zhang MQ, A novel concept of reversing neuromuscular block: chemical encapsulation of rocuronium bromide by a cyclodextrin-based synthetic host, *Angew Chem Int Ed Engl.* 41 (2002):266-270
71. Flockton EA, Mastronardi P, Hunter JM, Gomar C, Mirakhur RK, Aguilera L, et al. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block with sugammadex is faster than reversal of cisatracurium-induced block with neostigmine. *Br J Anaesth.* 2008;100(5):622–30.
72. Sacan O, White PF, Tufanogullari B, Klein K. Sugammadex reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade: a comparison with neostigmine-glycopyrrolate and edrophonium-atropine. *Anesth Analg.* 2007;104(3):569–74.
73. Blobner M, Eriksson LI, Scholz J, Motsch J, Della Rocca G, Prins ME. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade with sugammadex compared with neostigmine during sevoflurane anaesthesia: results of a randomised, controlled trial. *Eur J Anaesthesiol.* 2010;27(10):874–81.
74. Jones RK, Caldwell JE, Brull SJ, Soto RG. Reversal of profound rocuronium-induced blockade with sugammadex: a randomized comparison with neostigmine. *Anesthesiology.* 2008;109(5):816–24.
75. Wu X, Oerding H, Liu J, Vanacker B, Yao S, Dahl V, et al. Rocuronium blockade reversal with sugammadex vs neostigmine: randomized study in Chinese and Caucasian subjects. *BMC Anesthesiol.* 2014;14:53.
76. De Cassai A, Boscolo A, Tonetti T, Ban I, Ori C. Assignment of ASA-physical status relates to anesthesiologists' experience: a survey-based national-study. *Korean J Anesthesiol.* 2019;72(1):53–9.

8. Abbildungsverzeichnis und Tabellenverzeichnis

Abbildung	Beschreibung	Seite
1	Verlauf der neuromuskulären Messung nach Gabe eines nicht-depolarisierenden Muskelrelaxans	09
2	Empfindlichkeit verschiedener Muskelgruppen gegenüber Muskelrelaxanzien	10
3	TOF-Watch SX®	12
4	Elektromyographie	13
5	Quantitatives neuromuskuläres Monitoring	18
6	Positionierung der Elektroden EMG	23
7	EMG- Messaufbau	24
8	TOF in % nach Gabe der Reversierungsmedikamente	32
9	Systolischer Blutdruck nach Gabe der Reversierungsmedikamente	34
10	Diastolischer Blutdruck nach Gabe der Reversierungsmedikamente	35
11	Herzfrequenz nach Gabe der Reversierungsmedikamente	36
12	Temperatur in Grad Celsius nach Gabe der Reversierungsmedikamente	37
13	Atemfrequenz pro Minute nach Gabe der Reversierungsmedikamente	38
14	Sauerstoffsättigung in% nach Gabe der Reversierungsmedikamente	39

Tabelle	Beschreibung	Seite
1	Empfohlene Neostigmindosis gemäß quantitativem neuromuskulären Monitoring	16
2	Empfohlene Sugammadexdosis gemäß quantitativem neuromuskulären Monitoring	16
3	Studiengruppen Einteilung	25
4	Erhebung der Vitalparameter	26
5	Demographische Daten Verteilung von Blockadetiefe, Muskelrelaxanzien und Reversierungsmedikation	29
6	Verteilung von Blockadetiefe, Muskelrelaxanzien und Reversierungsmedikation	31

9. Danksagung

Ich möchte mich bei Professor Dr. med. Manfred Blobner für die freundliche Überlassung des Themas und die Möglichkeit zur Durchführung meiner Doktorarbeit am Klinikum rechts der Isar bedanken. Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. med. Manfred Blobner für die hilfreichen Hinweise während der Ausarbeitung des Studienprotokolls und des Ethikantrages sowie bei der Erhebung und Auswertung der Daten.

Frau Prof. Dr. med. Heidrun Lewald danke ich für ihre konstruktive Kritik sowie ihre wertvollen Anregungen bei der Entstehung und Korrektur dieser Arbeit.

Ich danke meiner geliebten Ehefrau Charlotte und meinen Kindern Eloise und Vito für ihre unendliche Liebe und Geborgenheit.

Danken möchte ich auch meiner Mutter Ewa, die mich immer unterstützt und mir stets mit Rat und Tat zur Seite steht.

10. Lebenslauf

Curriculum Vitae

Persönliche Daten

Name: Bastian-Dominik Samkiewicz
Geburtsdatum: 12.11.1987
Geburtsort: Bochum

Ausbildung

2021 – heute	Weiterbildung zum Facharzt für Allgemeinmedizin in der Praxis Dr. Lerner, Unterhaching
2016 - 2021	Facharzt für Anästhesiologie, Weiterbildung vollständig abgeschlossen am Klinikum rechts der Isar, München
2020	Zusatzweiterbildung Notfallmedizin
2020	Zusatzweiterbildung „Telemedizin“ an der Universität Erlangen-Nürnberg
2018 - 2020	Abgeschlossenes Studium „Master of Health Business Administration“ (MHBA) an der Universität Erlangen-Nürnberg
2009 - 2015	Abgeschlossenes Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München
2008 - 2009	Studium im Fach Management and Economics an der Ruhr Universität Bochum (Grundlagenphase)
2007 - 2008	Zivildienst im HNO OP des St. Elisabeth Krankenhauses, Bochum
1998 - 2007	Gymnasium Holthausen, Hattingen Abschluss: Allgemeine Hochschulreife (Note 1,9)

Curriculum Vitae

Praktisches Jahr

06/2015 - 10/2015	PJ-Tertial in der Chirurgie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf
02/2015 - 06/2015	PJ-Tertial in der Dermatologischen Klinik Frauenlobstrasse der Ludwig-Maximilians-Universität München
11/2014 - 02/2015	PJ-Tertial in der Inneren Medizin, Medizinische Klinik Ziemssenstrasse der Ludwig-Maximilians-Universität München

Wissenschaftliche Tätigkeiten

Klinische Forschungstätigkeit und Begleitung von Studien zum Themenschwerpunkt „Muskelrelaxanzien“ mit Abschluss der Promotion unter Anleitung von Prof. Dr. Blobner

Veröffentlichungen

11/2015	“Ein Blick entlarvt die Knötchenflächte.” <u>MMW - Fortschritte der Medizin</u> 2015/16: 49-52, DOI: 10.1007/s15006-015-3540-1
---------	--

Sonstiges Engagement

2017 – 2021	Assistentensprecher der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin am Klinikum rechts der Isar, München
-------------	--

Sprachen

Deutsch:	Muttersprache
Polnisch:	Muttersprache
Englisch:	Fließend in Schrift und Sprache
Französisch:	Grundkurs bis zum Abitur
Russisch:	Grundlagen

Aktivitäten

Medizin, Reisen, Literatur, Theater, Tennis, Skifahren