

Aus der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt
operative Intensivmedizin
Campus Charité Mitte und Campus Virchow Klinikum
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Antagonisierung von Rocuronium in Kombination mit dem
spezifischen Enkapsulator Sugammadex im Vergleich zu
Mivacurium bei diffizilen Augenoperationen

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Nicolai Andrees

aus Hamburg

Datum der Promotion: 16.06.2018

Inhaltsverzeichnis

I. Zusammenfassung / Abstract

I.1 Zusammenfassung	Seite 3
I.2 Abstract	Seite 5

II. Einleitung

Seite 7

III. Material & Methoden

Seite 13

III.1 Patienten	Seite 13
III.2 Kooperation mit den Anästhesisten	Seite 13
III.3 Narkoseführung und perioperative Phase	Seite 14
III.4 Muskelrelaxierung	Seite 16
III.5 Neuromuskuläres Monitoring	Seite 16
III.6 Kooperation mit den Operateuren	Seite 18
III.7 Datenerhebung & Statistische Auswertung	Seite 23

IV. Ergebnisse

Seite 24

V. Diskussion

Seite 29

V.1 Prüfung der Hypothese	Seite 29
V.2 Methoden zur Beurteilung der Relaxierungstiefe	Seite 31
V.3 Nutzen-Risiko-Abwägung b. d. Antagonisierung v. Muskelrelaxantien	Seite 36
V.4 Kritische Bewertung des Qualitätsüberwachungsprojekts und dessen Ergebnisse	Seite 40

VI. Literaturverzeichnis

Seite 43

VII. Anhang

Seite 47

VII.1 Eidesstattliche Erklärung	Seite 48
VII.2 Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen	Seite 49
VII.3 Curriculum vitae	Seite 50
VII.4 Danksagung	Seite 51

I. Zusammenfassung / Abstract

I.1 Zusammenfassung

Einführung: Operationen am Augenhintergrund erfordern eine tiefe Muskelrelaxierung bis zum Ende der chirurgischen Maßnahmen, um das chirurgische Ergebnis zu verbessern und zum Schutz vor ungewollten intra-operativen Bewegungen des Patienten. Dies stellt den Anästhesisten vor die Herausforderung, die Narkose dennoch zügig und ohne Patientengefährdung auszuleiten.

Im Rahmen eines Qualitätsmanagement-Projektes (QMP) wurden ein Regime bestehend aus einer kontinuierlichen intravenösen Infusion des kurzwirksamen Muskelrelaxans Mivacurium (Gruppe M) und ein zweites Regime bestehend aus einer Relaxierung mit intravenösen Bolus-Gaben des mittellang-wirksamen Rocuronium mit Antagonisierung zum OP-Ende durch den spezifischen Enkapsulator Sugammadex (Gruppe R/S) verglichen.

Die aufgestellte Hypothese besagte, dass Patienten in der Gruppe R/S früher und sicherer extubiert werden können.

Methodik: 39 Patienten der Charité-Augenklinik, welche zur Keratoplastik (KP) und zur pars plana Vitrectomie (ppV) vorgesehen waren, wurden eingeschlossen. Die Narkosen wurden als TIVA durchgeführt.

Ermittelt wurden die Relaxierungstiefe mit objektiver Relaxometrie, die neuromuskuläre Erholung (TOF-Ratio) vor Extubation, die Dauer vom Ende der chirurgischen Maßnahmen bis zur Extubation sowie die Aufwachraumdaten. Die Zufriedenheit der Operateure mit den durch die Anästhesie beeinflussbaren Arbeitsbedingungen wurde anhand eines Fragebogens ermittelt.

Ergebnisse: Die Zeit zwischen Operationsende und Extubation war nicht signifikant unterschiedlich (Gruppe R/S 8 Minuten vs. Gruppe M 10,5 Minuten, $p=0,349$). Jedoch lag zum Zeitpunkt der Extubation die mediane TOF-Ratio in der Gruppe R/S bei 1,03, in der Gruppe M bei 0,63 (Median; $p<0,001$). Zudem überschritten in der Gruppe M nur 5 von 22 Patienten die in der Literatur empfohlene, für eine ausreichende muskuläre Erholung sprechende TOF-Ratio $\geq 0,9$, während in der Gruppe R/S alle Patienten oberhalb dieser Schwelle lagen. Es gab keine Unterschiede bezüglich der Patienteneigenschaften, der allgemeinen Operationsverläufe, der post-operativen Verläufe im Aufwachraum sowie bei der Zufriedenheit der Operateure.

Schlussfolgerungen:. Nutzt man die Relaxometrie als objektives Kriterium zur Extubation (TOF-Ratio) können Patienten unter Verwendung von Sugammadex am Ende der Narkose vermutlich früher extubiert werden. Außerdem kann durch die vollständige Aufhebung der Muskelrelaxierung durch Sugammadex die Patientensicherheit in der Extubationsphase potentiell erhöht werden. Erfolgt die Festlegung des Extubationszeitpunktes jedoch unter rein klinischen Gesichtspunkten, so ergeben sich zwischen den beiden Relaxierungsregimes keine signifikanten Unterschiede. Ebenso sind im intra- und kurzfristigen postoperativen klinischen Verlauf keine Unterschiede nachweisbar. Zu berücksichtigen sind außerdem die deutlich höheren Kosten bei Verwendung von Sugammadex. Darüber hinaus zeigte die Studie weiteren Schulungsbedarf im Umgang mit Relaxometrie und deren Bewertung auf.

I.2 Abstract

Introduction: For the pars plana vitrectomy and keratoplasty profound muscle relaxation until the very end of surgical procedure is necessary to improve post-operative surgical outcome or patient safety by precluding patient mass movements. These procedures pose a challenge to the anaesthetist as extubation should be performed shortly after the end of operation.

This study compares two different regimens of muscle relaxation, comparing continuous intravenous infusion of the muscle relaxant mivacurium (group M) against intravenous bolus application of rocuronium combined with reversal by Sugammadex at the end of the operation (group R/S).

We hypothesized that patients from group R/S can be extubated earlier and safer than those in group M.

Methods: 39 Patients eligible for either keratoplasty (KP) or pars plana vitrectomy (ppV) at the department of ophthalmology at Charité – Universitätsmedizin Berlin were included in the study. All patients received total intravenous anaesthesia as our standard of care. We recorded depth of neuromuscular block by TOF-ratio, neuromuscular recovery at time of tracheal extubation, time from end of surgery to tracheal extubation, as well as recovery room data.

Surgeons' opinion was recorded using a questionnaire.

Results: The time from "end of surgery" to "tracheal extubation" did not differ between groups (group M 10,5 min vs. group R/S 8 min, $p = 0,349$).

TOF-ratios were higher in group R/S than in group M (group R/S 1,03 vs. group M 0,63; median; $p < 0,001$) at extubation. Of note, in group M only 5 of 22 patients reached a TOF-ratio $\geq 0,9$, while in group R/S all TOF-ratios ranged above 0,9 at the time of tracheal extubation.

Otherwise there were no differences between patient characteristics or post-operative course in the recovery room.

Surgeons' satisfaction with the working conditions was overall good in both groups.

Conclusions: When monitoring depth of muscle relaxation by objective means, patients receiving Sugammadex may be extubated earlier than patients not being antagonized at the end of surgery. When using merely clinical aspects for deciding upon tracheal

extubation, application of sugammadex re-establishes neuro-muscular function and thus increases patient safety in the post-operative period.

The use of sugammadex still is very costly while an improvement in patient safety could not be shown in the present study and needs further investigation.

This study also shows that the implementation and interpretation of neuro-muscular monitoring is currently insufficient and training anesthesia-staff must be continued and improved.

II. Einleitung

Die Aufrechterhaltung einer suffizienten Muskelrelaxierung bis zum Ende einer operativen Maßnahme kann bei bestimmten Eingriffen erwünscht sein, stellt für die Narkoseführung jedoch eine gewisse Herausforderung dar. Eine tiefe Muskelrelaxierung bis zum Ende einer Operation soll akzidentelle Bewegungen des Patienten verhindern und damit die Patientensicherheit erhöhen und dem Operateur die Arbeit erleichtern. Dies beeinflusst die Dauer der Ausleitungsphase jedoch mitunter erheblich, da in Abhängigkeit vom gewählten Wirkstoff die neuromuskuläre Erholung noch wesentlich über die Operationszeit hinaus andauern kann. Unter medizinischen sowie ökonomischen Gesichtspunkten ist jedoch eine zügige Narkoseausleitung anzustreben.

Daher stellen wir uns die Frage, inwieweit man mithilfe der Antagonisierung von Muskelrelaxantien die Ausleitungsphase verkürzen und besser planbar machen und gleichzeitig die Patientensicherheit erhöhen kann, indem eine Narkoseausleitung bei noch unvollständiger neuromuskulärer Erholung vermieden wird.

Operationen am hinteren Augenabschnitt sind in der Regel kurze Eingriffe, welche dennoch besondere Anforderungen an die Narkose stellen. Hierbei gilt es für den Anästhesisten durch eine ausreichend tiefe und bis zum Operationsende andauernde Muskelrelaxierung vor allem Husten, Pressen und ungeplante Bewegungen des Patienten zu verhindern, da dies schwerwiegende Folgen für den Patienten und seine Sehfunktion haben kann. Aber auch intra-operative Bulbusdeviationen sollten nicht vorkommen, um das operative Resultat nicht zu beeinträchtigen (1).

Zwei dieser Hochrisikoooperationen sind die Keratoplastik (KP) und die Pars plana Vitrektomie (ppV). Die KP soll durch eine vollständige oder schichtweise Transplantation von Spenderhornhaut den Visus verbessern oder – wenn möglich – vollständig wiederherstellen (2).

Die ppV erlaubt nach Evakuierung des Corpus vitreum den Zugang zur Netzhaut und somit die Behandlung von Netzhautpathologien, wie beispielsweise der Amotio retinae oder von Neovaskularisationen (3).

Die Pars plana Vitrektomie wurde 2011 in Deutschland über 64.000 Mal, die Keratoplastik wurde knapp 5.200 Mal durchgeführt (4). Im Jahr 2015 war die Anzahl der ppV auf über 71.000 Eingriffe dieser Art angestiegen (5).

Grundsätzlich können bei diesen Eingriffen aus anästhesiologischen Erwägungen Regionalanästhesieverfahren oder Vollnarkosen zur Anwendung kommen (6). Wählt man die Vollnarkose, dann kann die Atemwegssicherung sowohl mittels supra-glottischer Atemwegshilfen (Larynxmasken), als auch mittels endotrachealer Intubation erfolgen. Patienten mit einer höheren ASA-PS (American Society of Anesthesiologists – Physiological Status)-Einstufung werden bevorzugt intubiert. Hierzu zählen Patienten mit fortgeschrittenen kardialen oder pulmonalen Nebenerkrankungen (7).

In unserer Klinik werden Patienten, die für eine ppV oder KP intubiert werden, standardmäßig mit dem kurz-wirksamen Muskelrelaxans Mivacurium relaxiert. Mivacurium wird intra-operativ ebenfalls zur Aufrechterhaltung der Muskelrelaxierung verwendet. Das Relaxierungsziel liegt hier bei einem „Train of Four“ – Wert (TOF-Wert) von 0 bis 1 messbaren Zuckungen („Twitches“) nach 4 elektrischen Nervenstimulationen (8). Aufgrund seiner kurzen Wirkdauer ist Mivacurium für die kontinuierliche intravenöse Gabe bei gleichzeitig guter Steuerbarkeit der Muskelrelaxierung hinreichend gut geeignet. Allerdings werden bei Patienten mit Pseudocholinesterasemangel Kumulationen des Medikaments beschrieben (9). Als Alternative zu einem kontinuierlichen Infusionsschema mit Mivacurium kann eine Muskelrelaxierung auch mit dem mittellang-wirksamen Muskelrelaxans Rocuronium erfolgen. Vor Narkoseausleitung kann die Wirkung des Rocuronium durch den spezifischen Antagonisten Sugammadex revertiert werden. Die Dosierung erfolgt abhängig vom Grad der Relaxierung zum Zeitpunkt der Antagonisierung (10, 11, 12).

Der Wirkstoff Sugammadex ist ein gamma-Cyclodextrin, das seine reversierenden Eigenschaften durch eine 1-zu-1-Bindung an steroidale Muskelrelaxantien ausübt. Es bindet an Rocuronium, aber auch an die dem Rocuronium verwandten Muskelrelaxantien Vecuronium und Pancuronium. Zu den beiden letztgenannten Wirkstoffen besitzt Sugammadex allerdings eine deutlich geringere Affinität als zum Rocuronium. Durch den spezifischen Wirkmechanismus kann eine vollständige Aufhebung der Muskelrelaxierung nach Rocuronium in knapp zwei Minuten erzielt werden (13).

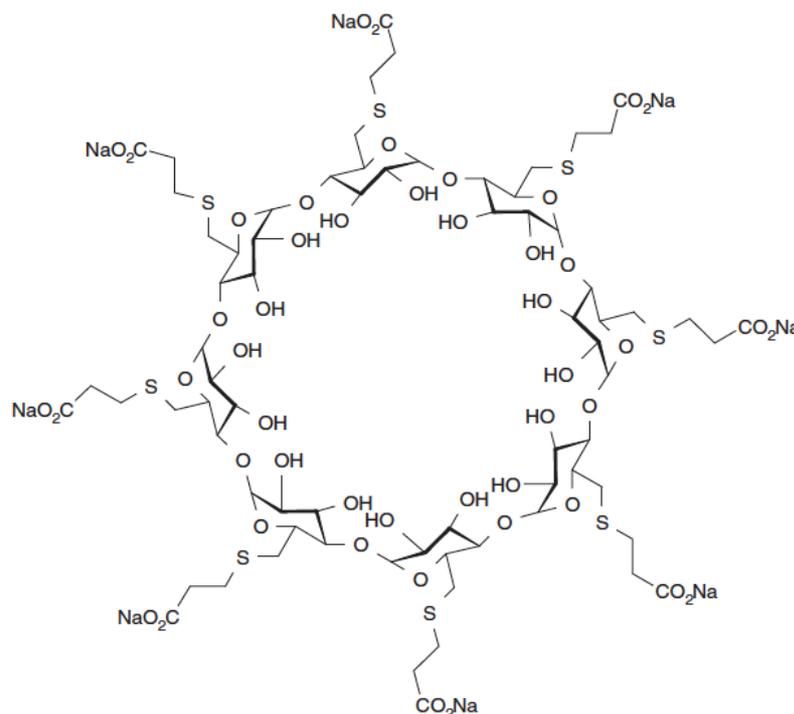
Sugammadex wurde erstmals 2005 unter dem Namen *Org25969* in einer Studie an gesunden menschlichen Probanden verwendet (14).

Sugammadex besteht aus einer hydrophilen Ringstruktur mit einer hydrophoben aktiven Stelle im Kern des Moleküls. Diese ermöglicht eine Bindung an ebensolche Moleküle über Wechselbindungen (15; siehe Grafik 1).

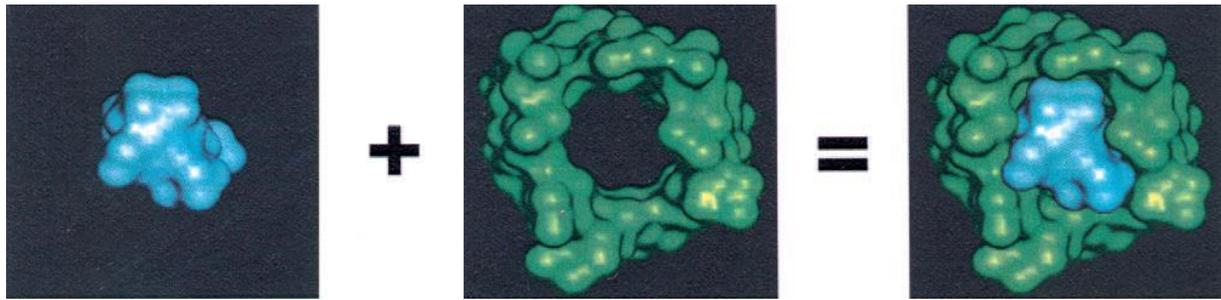
Sugammadex entfaltet seine Wirkung gegenüber steroidalen Muskelrelaxantien, vornehmlich dem Rocuronium, im zirkulierenden Blut. Hier bildet es mit dem Rocuronium einen stabilen Komplex, der eine Wirkung des Muskelrelaxans an den nicotinergen Rezeptoren der Synapse verhindert (13).

Bei der „klassischen“ Antagonisierung von Muskelrelaxantien unter Verwendung von Cholinesterasehemmern sind ausgeprägte Bradykardien, QT-Zeit-Verlängerung im EKG, Bronchospasmen und Mundtrockenheit bekannte und gelegentlich behandlungsbedürftige Nebenwirkungen. Bei Verwendung hoher Dosen von Cholinesterasehemmern können paradoxe Wirkungen auf die neuromuskuläre Erholung mit reduziertem hypoxischen Atemantrieb und eingeschränkter Kontrolle der Pharynxmuskulatur auftreten (16).

Die Wirkung des Sugammadex ist hingegen unabhängig von Acetylcholinesterasen und erfolgt als Enkapsulation des Muskelrelaxans (17; siehe Grafik 2). Dadurch treten die genannten Nebenwirkungen der Acetylcholinesterasehemmer nicht auf. Eine zusätzliche Gabe von Parasympathikolytika, zum Beispiel Atropin, ist daher nicht notwendig. Darüber hinaus ist es, anders als bei Verwendung von Cholinesterasehemmern, vor Antagonisierung mit Hilfe von Sugammadex nicht notwendig, eine beginnende Spontanerholung abzuwarten (13).



Grafik 1: Strukturformel Sugammadex (org25969) (15)



Grafik 2 Enkapsulation (14): Sugammadex (grün; Mitte) bindet Rocuronium (blau; links) in seinem aktiven Zentrum (rechts)

Die bisher bekannten Nebenwirkungen von Sugammadex entstehen aus unspezifischer Bindung anderer Medikamente und Plasmaproteine. Die US-amerikanische „Food and Drug Administration“ (FDA) empfiehlt seit kurzem bei Patienten, die den selektiven Estrogen-Rezeptormodulator (SERM) Toremifene oder das Antibiotikum Fusidinsäure erhalten, Zurückhaltung in der Verwendung von Sugammadex. Ebenso zeigten sich Veränderungen der Koagulationswerte des Blutes (verlängerte PTT-Werte), welche jedoch klinisch nicht relevant waren.

Über vereinzelte Fälle von Restcurarisierung nach Sugammadex wurde berichtet. Diese schienen jedoch durch eine Unterdosierung des Medikaments bedingt gewesen zu sein (16).

Die aktuellen Dosierungsempfehlungen beziehen sich auf den Zeitpunkt der Reversierung (Notfallantagonisierung bei „cannot ventilate – cannot intubate“-Situationen: 16mg/kgKG) beziehungsweise auf die Tiefe des vorliegenden neuromuskulären Blocks (TOF-Wert $\leq 1/4$ (tiefer Block): 4 mg/kgKG; TOF-Wert $\geq 2/4$ (moderater bis leichter Block): 2 mg/kgKG) (18).

Trotz der günstigen Wirkeigenschaften und der geringen Nebenwirkungen hat der sehr hohe Preis von Sugammadex bisher einen großzügigen Einsatz verhindert (19).

Diese Studie, welche als klinik-internes Qualitätsmanagement-Projekt (QMP) veranlasst wurde, diente der Evaluation der täglichen Anästhesie-Routine bei der Anwendung unterschiedlicher Relaxierungsregime. Hierbei verglichen wir die kontinuierliche Mivacurium-Infusion mit einer Bolus-basierten Gabe von Rocuronium, dessen Wirkung am Ende der Operation durch Sugammadex aufgehoben wurde.

Unserer Hypothese nach sollten Patienten, die dem Relaxierungsregime „Rocuronium revertiert mit Sugammadex“ (Gruppe R/S) zugeteilt wurden, bei einer durchschnittlich

höheren TOF-Ratio und nach einer kürzeren Ausleitungsphase nach Ende der Operation extubiert werden als Patienten der Vergleichsgruppe mit kontinuierlicher Mivacurium-Infusion (Gruppe M).

Die Entscheidung, die Erprobung als QMP durchzuführen, wurde aufgrund der Vorteile dieser Art der Projekte getroffen. Ein QMP wird typischerweise mit einer genau umschriebenen Fragestellung bezogen auf eine definierte Umgebung aufgesetzt und soll für einen Prozess in dieser Umgebung eine mögliche Verbesserung überprüfen. Durch den Aufbau der Projekte ergeben sich quasi-experimentelle Designs, die vor allem prä-post-interventionelle Vergleiche erlauben (20). Sowohl bei QMP, als auch in wissenschaftlichen Studien werden Hypothesen formuliert, die es zu bestätigen oder zu widerlegen gilt. Dennoch haben QMP im Unterschied zu wissenschaftlichen Studien auch edukative Ziele und beziehen sich auf örtliche Gegebenheiten, die nicht immer standardisiert sind (21).

Als Vorteile der QMP sind die Möglichkeit der zügigen Durchführbarkeit mit Aufzeigen möglicher Verbesserungspotenziale, sowie eine schnelle Verbesserung der untersuchten Prozesse zu nennen (21).

Kritiker sehen als Nachteil der QMP, dass die Eigenschaften wissenschaftlicher Studien teilweise außer Acht gelassen werden. Hierbei seien vor allem der Verzicht auf die Minimierung von Störeinflüssen und der Verzicht auf das Erstellen standardisierter Studienprotokolle zu nennen (21).

III. Material & Methoden

III.1 Patienten

Vor Beginn des Projektes wurde ein Ethikvotum des Ethikkomitees I der Charité – Universitätsmedizin eingeholt. Der Qualitätskontrollstudie wurde im geplanten Umfang durch das Komitee zugestimmt (Protokollnummer EA 1/205/11; Vorsitzender: Prof. Dr. R. Morgenstern).

Eine Einwilligungserklärung für Patienten war laut Ethikvotum nicht erforderlich, da es sich bei dem Qualitätsmanagementprojekt um die anonymisierte Überprüfung etablierter klinischer Methoden im Rahmen des Qualitätsmanagements handelte.

Im Zeitraum von Februar bis April 2011 wurden Patienten der Klinik für Augenheilkunde der Charité – Universitätsmedizin Berlin Campus Virchow Klinikum, welche geplant zur ppV oder KP aufgenommen worden waren, in das Qualitätsmanagementprojekt eingeschlossen.

Die Identifikation geeigneter Patienten erfolgte durch das Studienteam anhand des Operationsplans des Folgetages.

Von der Studie wurden Patienten mit bekannten Unverträglichkeiten gegen die eingesetzten Medikamente oder mit bekannter neuromuskulärer Erkrankung ausgeschlossen.

III.2 Kooperation mit den Anästhesisten

Vor Ankunft des Patienten im Operationssaal wurden die narkoseführenden Anästhesisten darüber informiert, dass das Qualitätsmanagementteam die Narkoseführung auswerten wird. Alle notwendigen Daten wurden vom Studienteam in einen Dokumentationsbogen eingetragen, sodass der narkoseführende Anästhesist hierdurch nicht beansprucht wurde. Eine Kommunikation bezüglich des genauen Zwecks oder der neben den TOF-Werten erhobenen Daten erfolgte zwischen dem Studienpersonal und dem Anästhesisten nicht.

Die Narkoseführung war den Anästhesisten freigestellt. Als Vorgabe galt jedoch, dass die Narkose entsprechend den Standard Operating Procedures (SOPs) der Klinik als „Total Intravenöse Anästhesie“ (TIVA) durchgeführt werden musste. Das zur

Anwendung kommende Relaxierungsregime – „Mivacurium“ oder „Rocuronium / Sugammadex“ – sowie die Art und Weise des Monitorings der neuro-muskulären Blockade waren den Anästhesisten freigestellt. Insbesondere wurde kein verbindlich zu erreichender TOF-Wert vor Extubation vom Qualitätsmanagementteam vorgegeben.

III.3 Narkoseführung und perioperative Phase

Alle Patienten wurden nach unserem damaligen Standard mit einem oralen Benzodiazepin (Midazolam 3,75 mg oder 7,5 mg) prämediziert. Die Prämedikation erfolgte zum Zeitpunkt des Abrufs in den Operationssaal, zirka 45 Minuten vor Narkoseeinleitung.

Alle Patienten wurden vor Narkosebeginn mit einem Basismonitoring bestehend aus 3-Kanal-EKG, nicht-invasiver, oszillotonometrischer Blutdruckmessung (NIBP-Messung) und peripherer Sauerstoffsättigungsmessung (SpO₂-Messung), sowie mit einer peripheren Venenverweilkanüle versehen.

Vor Narkoseeinleitung erfolgte die Präoxygenierung des Patienten mit dicht sitzender Maske und reinem Sauerstoff. Dieses wurde mithilfe einer stabilen Kapnometrie Kurve am Narkosebeatmungsgerät kontrolliert.

Entsprechend unseres Standards erfolgt bei der Narkoseeinleitung zunächst eine drei- bis fünfminütige Remifentanil-Infusion bei einer Infusionsrate von 0,15 – 0,2 µg/kgKG/min, gefolgt von einem Induktionsbolus Propofol mit 2 mg/kgKG. Nach manueller Zwischenbeatmung und Muskelrelaxierung erfolgt die orotracheale Intubation mittels konventioneller Laryngoskopie. Die Lagekontrolle des Tubus nach Intubation erfolgt durch Kapnometrie und durch beidseitige Auskultation der Lunge.

Die Narkose wurde anschließend durch eine kontinuierliche Infusion von Propofol (Infusionsrate 5 - 7 mg/kgKG/h) und Remifentanil (Infusionsrate 0,1 – 0,3 µg/kgKG/min) aufrechterhalten (TIVA). Die Narkosetiefe wurde mittels Bispectral-Index (BIS) (Covidien, Mansfield, MA, USA) überwacht. Der Zielbereich der Narkosetiefe lag bei einem BIS von 40 bis 60 [ohne Einheit] (22).

Bei Ankündigung des baldigen Endes der Operation durch den Operateur, gewöhnlich bei Beginn der Bindehautnaht (zirka 5 bis 10 Minuten vor Ende der operativen

Maßnahmen), wurden die Medikamentengaben beendet, beziehungsweise die Laufraten reduziert.

Unter der Narkose erfolgte die Dokumentation aller gemessenen Vitalparameter, darüber hinaus wurden die Dauer der Operation, die Tidalvolumina und die Atemfrequenz vor Extubation, die Dauer von Operationsende bis zur Extubation und die TOF-Werte bzw. die TOF–Ratio zum Zeitpunkt der Extubation protokolliert. Ebenso wurden die Ergebnisse der klinischen Tests auf Restwirkung der Muskelrelaxantien (Restcurarisierung) dokumentiert.

Nach Extubation wurde während der Verlegung des Patienten in den Aufwachraum kontinuierlich die SpO₂ weiter überwacht und dokumentiert, ebenso wurden vom Studienteam eventuell auftretende Sättigungsabfälle (SpO₂ <95%) und die notwendigen Interventionen zur Verbesserung der Sauerstoffsättigung notiert.

Im Aufwachraum erfolgte neben der Überwachung der Vitalparameter eine Überwachung der möglichen Restcurarisierung mit Hilfe klinischer Tests wie unmittelbar nach Extubation, sowie ein Delirscreening mittels der „Nursing delirium scale“ (NuDESC) (23).

Das Schmerzniveau wurde im Aufwachraum mittels „Numerischer Rating Scale“ (NRS; 0= kein Schmerz, 10=stärkst möglicher Schmerz) überwacht. Bei Bedarf erfolgte die Schmerztherapie mit intravenösen Piritramid-Gaben. Bei Bedarf wurden außerdem - je nach Anordnung des Anästhesisten - Metamizol (2g) als intravenöse Kurzinfusion oder Paracetamol 1g intravenös verabreicht.

Abschließend wurden die Zeitspanne zwischen Extubation und Ankunft im Aufwachraum sowie die verbrachte Zeit im Aufwachraum dokumentiert.

III.4 Muskelrelaxierung

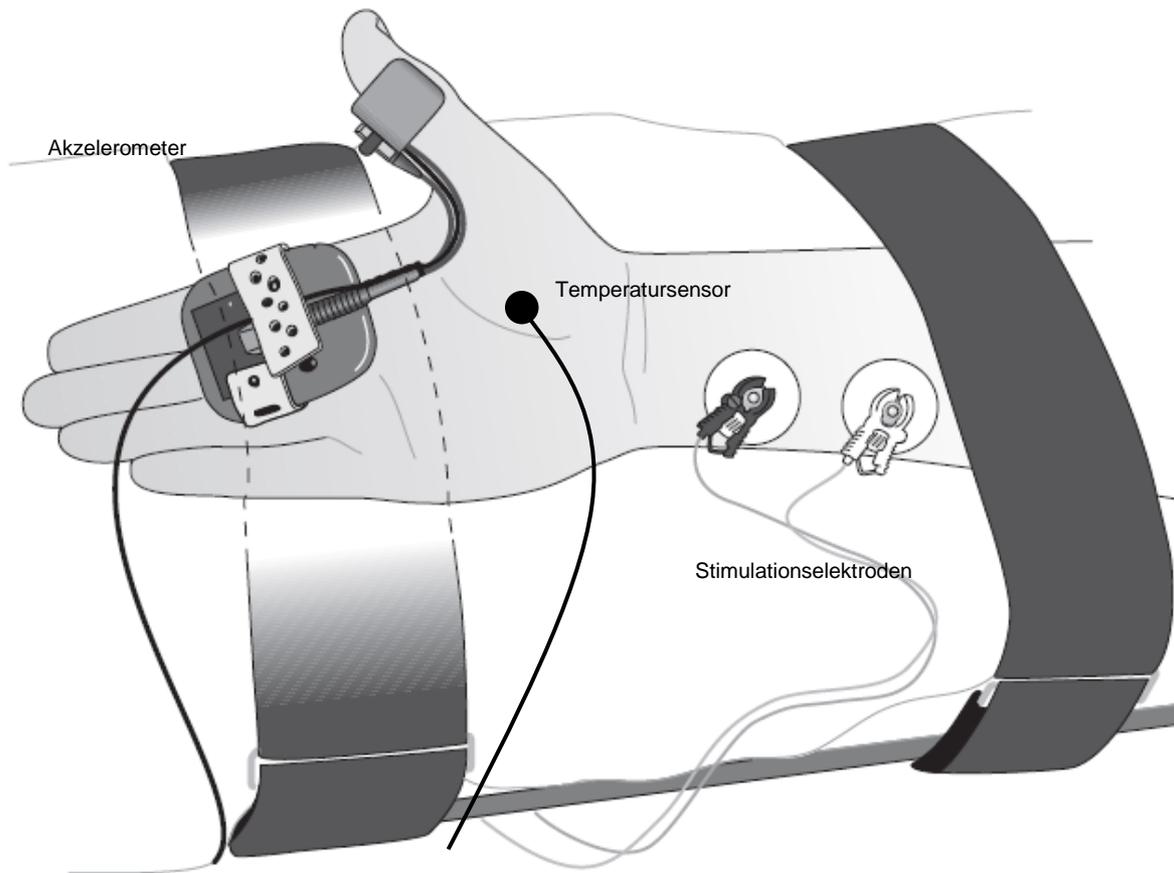
Die Muskelrelaxierung zur Intubation erfolgte entsprechend der Zuordnung des Patienten zur jeweiligen Gruppe und gemäß der Dosierungsvorgaben der Hersteller entweder mit 0,2 bis 0,25 mg/kgKG Mivacurium (Gruppe M) oder mit 0,6 mg/kgKG Rocuronium (Gruppe R/S).

Nach Wiederauftreten des TOF-Wertes 1/4 (T1) wurde in der Gruppe M die kontinuierliche Infusion mit 3 bis 15 µg/kgKG/min Mivacurium begonnen. In der Gruppe R/S wurde beim Wiederauftreten von T1 ein Rocuronium-Bolus á 0,15 mg/kgKG nachdosiert.

In der Gruppe R/S erfolgte die Antagonisierung der Muskelrelaxierung entsprechend dem TOF-Wert zum Zeitpunkt des Operationsendes. Bei TOF-Werten von 0/4 bis 2/4 wurden 4mg/kgKG Sugammadex gegeben und bei TOF-Werten 2/4 bis 4/4 erfolgte die Antagonisierung des Rocuroniums mit 2mg/kgKG Sugammadex entsprechend den Dosierungsempfehlungen des Herstellers (18).

III.5 Neuromuskuläres Monitoring

Das neuromuskuläre Monitoring zur Bestimmung der Relaxierungstiefe nach Gabe der Muskelrelaxantien erfolgte mit dem TOF Watch SX[®] (Organon, Oss, Niederlande). Hierfür wurde der rechte Arm auf einer Armschiene des OP-Tisches ausgelagert und in Supinationsstellung gebracht. Der Arm wurde wie in *Grafik 3* gezeigt gelagert und fixiert. Aus der Grafik gehen ebenfalls die Fixierung des Vorspanners am Daumen, die Platzierung des Akzelerometrie-Sensors, der Stimulationselektroden, sowie des Temperatursensors hervor.



Grafik 3: Armlagerung und Platzierung der Mess- und Stimulationselektroden der TOF Watch SX (aus 24)

Die Kalibrierung des TOF-Watch SX® im Modus „CAL2“ erfolgte nach der Narkoseeinleitung mit Remifentanyl und Propofol, jedoch vor der Gabe der Intubationsdosis des jeweiligen Muskelrelaxans. Hierbei wurde über zwei Minuten in regelmäßigen Abständen von sechs Sekunden eine TOF-Stimulation durchgeführt, um die supramaximale Reizschwelle festzulegen.

Zur Normalisierung der Messwerte des TOF-Watch erfolgte die regelmäßige Stimulation über zwei Minuten. Sobald eine stabile Reizantwort, das heißt keine Schwankung der Messwerte von mehr als fünf Prozent, vorlag, wurde die Intubationsdosis des jeweiligen Muskelrelaxans appliziert.

Die Normalisation ist notwendig, da der von uns verwendete TOF Watch SX® diese nicht automatisch durchführt. Mit Hilfe der Normalisation wird die tatsächliche TOF-Ratio von 0,9 Patienten-individuell ermittelt. Liegt eine stabile Reizantwort vor Relaxierung bei 1,05, so kann hieraus die tatsächliche TOF-Ratio, die der empfohlenen von 0,9 entspricht, nach folgender Gleichung berechnet werden: $1,05 \times 0,9 = 0,95$. Somit liegt also die tatsächlich zu erreichende TOF-Ratio für diesen Patienten, bei der eine ausreichende neuromuskuläre Erholung vorliegt, bei 0,95.

Mit Hilfe der Normalisierung ist eine validere Messung der neuromuskulären Erholung möglich, sodass hier genauere Aussagen zur Restrelaxierung möglich sind (11).

III.6 Kooperation mit den Operateuren

Neben den anästhesiologischen Gegebenheiten sollte auch die Zufriedenheit der Operateure erfasst werden. Wie bereits eingangs erwähnt hat die Narkoseführung Auswirkungen auf das operative Ergebnis, da beispielsweise die Bulbusstellung durch die Narkosetiefe und durch den Grad der neuromuskulären Relaxierung beeinflusst werden kann (1).

Auf Seiten der Operateure kooperierten wir mit drei in diesen Operationen erfahrenen Ophthalmologen (zwei Oberärzten und der Klinikdirektorin).

Die Operateure waren nicht in die Auswahl der Relaxierungsregime eingebunden, ebenso wurden sie nicht darüber informiert, welches Relaxierungsregime tatsächlich angewandt wurde. Die Kolleginnen und Kollegen wurden vor Operationsbeginn über das Stattfinden der Untersuchungen informiert. Im Vorfeld des Qualitätsmanagementprojekts war auf Ebene der Klinikleitungen dessen Durchführung besprochen worden.

Den operierenden Augenärzten wurde am Ende der Operation ein Fragebogen ausgehändigt. Dieser umfasste Items bezüglich der Operationsbedingungen und dem Auftreten möglicher ungewollter Bewegungen des Patienten (Grafik 1 a-c).

Diese Daten werden durch die Mitarbeiter des QM-Projektes Keratoplastik des CC7 erhoben. Mit der Rückgabe des ausgefüllten Fragebogens willigt der Operateur freiwillig in die Teilnahme an dieser Datenerhebung ein. Der ausgefüllte Fragebogen wird nur zum Zweck der Untersuchung im Rahmen des QM-Projektes Keratoplastik verwendet. Die Daten werden elektronisch gespeichert und zum Ende des QM-Projektes gelöscht.
Susanne von Quillfeldt.....(Verantwortlich für die Datenerhebung)

**Evaluation der Zufriedenheit des Operateurs bei Keratoplastiken und ppVs:
 Vergleichende Bewertung der Muskelrelaxierung mit
 Rocuronium/Sugammadex vs. Mivacurium**

Pseudonym:

1. Zufriedenheit

Perioperative Zufriedenheit des Chirurgen	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 9 <input type="checkbox"/> 10	Bitte ankreuzen: 1 sehr schlecht bis 10 sehr gut
---	---	--

2. Bulbusbewegung

2a. Haben intraoperativ unerwünschte Bulbusbewegungen stattgefunden?

- Nein unerwünschte Bulbusbewegungen haben nicht stattgefunden
 Ja unerwünschte Bulbusbewegungen haben stattgefunden

Wenn „Ja“, welche Konsequenzen hatte das?

- Keine
 Ansonsten, bitte Kommentar schreiben:

Kommentar: _____

2b. Bulbusbewegungen nach Schweregrad und Häufigkeit:

Häufigkeit:

selten , manchmal , öfters , meistens

Schweregrad:

mild , mild-mäßig , mäßig-schwer , schwer

Grafik 1a: Fragebogen für Operateure, Seite 1

CVK	Universitätsklinik für Anästhesiologie m. S. operative Intensivmedizin Campus Virchow-Klinikum / Campus Charité Mitte Klinikdirektorin: Univ. Prof. Dr. C. Spies
	Fragebogen Operateur Kerato 1.0 Version:1.0

3. Pressen, Husten

3a Hat der Patient intraoperativ gepresst oder gehustet ?

Nein

Ja

Wenn „Ja“, welche Konsequenzen hatte das?

Keine

Ansonsten, bitte Kommentar schreiben:

Kommentar: _____

3b. Pressen und Husten nach Schweregrad und Häufigkeit:

Häufigkeit:

selten , manchmal , öfters , meistens

Schweregrad:

mild , mild-mäßig , mäßig-schwer , schwer

4. Intraoperative Bewegung des Patienten

4a. Hat der Patient sich intraoperativ bewegt ?

Nein

Ja

Wenn „Ja“, welche Konsequenzen hatte das?

Keine

Ansonsten, bitte Kommentar schreiben:

Kommentar: _____

4b. Intraoperative Bewegungen des Patienten nach Schweregrad und Häufigkeit:

Häufigkeit:

selten , manchmal , öfters , meistens

Schweregrad:

mild , mild-mäßig , mäßig-schwer , schwer

III.7 Datenerhebung & Statistische Auswertung

Die perioperativ ermittelten Daten und die Ergebnisse der klinische Tests wurden zum Erhebungszeitpunkt auf dem Studienbogen festgehalten und in eine Microsoft® Office Excel®-Tabelle (Microsoft, Redmond, WA, USA) übertragen. Die Tabelle bildete die Grundlage für die Analyse und Auswertung der gesammelten Daten.

Die weitere Datenauswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm IBM SPSS®-Version 20 (IBM Inc., Chicago, IL, USA).

Nach Überprüfung auf Normalverteilung wurden kontinuierlich aufgezeichnete Daten als Mittelwert mit Standardabweichung (SD), kategoriale Daten als Zahl mit Prozentangaben, als Median mit Perzentilen (Interquartile range, IQR) oder als 95%-Konfidenzintervall dargestellt.

Die statistischen Tests erfolgten mittels non-parametrischem Mann-Whitney-U-Test zum Vergleich unabhängiger Variablen. Nachdem ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Relaxationsregimen hinsichtlich der TOF-Ratio gefunden wurde, wurde eine Power-Kalkulation durchgeführt, die für eine Gruppengröße von 17 eine Power von 98% ergab ($\alpha=5\%$, zweiseitig).

Zum Vergleich von Häufigkeiten wurde der Fisher's Exact-Test herangezogen.

Da es sich lediglich um eine explorative Statistik handelte, wurde von einer Adjustierung für multiple Tests abgesehen.

Ein $p \leq 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

IV. Ergebnisse

Es konnten primär 43 Patienten eingeschlossen werden, da jedoch die Datensätze von 4 Patienten unvollständig waren (drei Patienten aus der Gruppe R/S und ein Patient aus der Gruppe M), gelangten letztlich 39 Patienten zu Auswertung. Hiervon erhielten 30 Patienten eine ppV und 9 Patienten eine KP.

Die Patientengruppen unterschieden sich in ihren Charakteristika nicht signifikant (Tabelle1).

	Gruppe M	Gruppe R/S	Fisher's exact test
	(n= 22)	(n= 17)	(p)
Alter [Jahre]: Mittelwert (SD)	59 (14)	56 (18)	0,169
Männlich: n (%)	16 (72,7)	11 (64,7)	0,730
Weiblich: n (%)	6 (27,3)	6 (35,3)	0,730
Körpergewicht [BMI]: Mittelwert (SD)	26,4 (4,7)	27,4 (4,6)	0,807
Körpergröße [cm]: Mittelwert (SD)	172 (8)	172,5 (9)	0,066
ASA-physical status I, II, III: n	4, 11, 7	3, 7, 7	0,910
Keratoplastik (KP): n	4	5	0,711
Pars plana vitrectomy (ppV): n	18	12	0,711

Tabelle 1 (SD: Standardabweichung, BMI: Body mass index: [kg KG]·[m² KOF]⁻¹)

Die Narkosen wurden von 11 Anästhesisten durchgeführt. Hiervon waren zum Zeitpunkt des Projekts neun Fachärzte und zwei Weiterbildungsassistenten im letzten Weiterbildungsjahr.

Zum Zeitpunkt der Extubation unterschieden sich die TOF-Werte zwischen den Gruppen signifikant ($p < 0,001$; Abbildung 1).

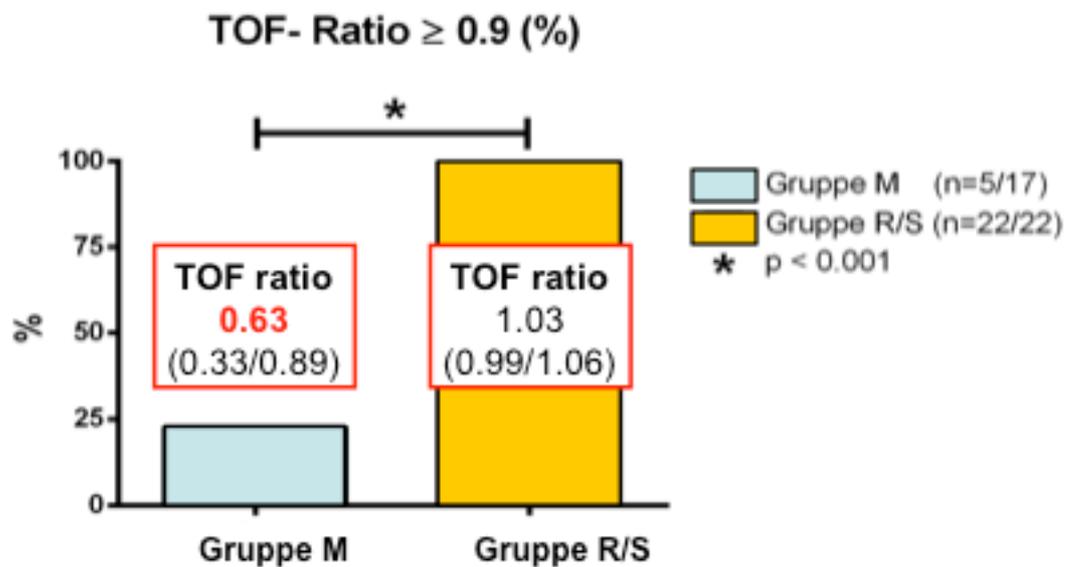


Abbildung 1: Median (25./75. Perzentile) der TOF-Ratio in der Gruppe M und R/S und Anzahl der Patienten in % mit einer TOF-Ratio $\geq 0,9$ bei Extubation

Im Gegensatz zur TOF-Ratio ergaben die klinischen Tests auf Relaxansüberhang – durchgeführt zwei Minuten nach Extubation - keine unterschiedlichen Ergebnisse zwischen den Gruppen (Tabelle 2).

Bei Extubation waren alle Patienten spontanatmend und/oder husteten am Tubus (Tabelle 2). Die Zeit von OP-Ende bis zur Extubation unterschied sich zwischen den Gruppen nicht signifikant (Tabelle 2).

Bei der klinischen Untersuchung auf Restcurarisierung im Aufwachraum ergaben sich bei beiden Gruppen keine Hinweise auf eine relevante Restwirkung der Muskelrelaxantien (Tabelle 3).

Es zeigten sich im Aufwachraum keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Verweildauer, der Häufigkeit von post-operativer Übelkeit und Erbrechen (PONV), der post-operativen Schmerzintensität und der Häufigkeit eines post-operativen Delirs (Tabelle 3).

	Gruppe M (n= 22)	Gruppe R/S (n= 17)	p- Wert
Bei Extubation			
Atmung:			
Spontanatmung vorhanden: n (%)	3 (13,6)	6 (35,3)	0,142
Tidalvolumen [ml]: Median (25./75.Perzentile)	350 (250/350)	275 (219/412)	0,810
Schlucken oder Beißen auf Tubus: n (%)	19 (86,4)	11 (64,7)	0,112
Augenöffnen auf Ansprache: n (%)	17 (77,3)	12 (70,3)	0,967
2 min nach Extubation (nach Aufforderung)			
Anheben des Kopfes (min.5sec) n (%)	15 (68,2)	11 (64,8)	1,000
Herausstrecken der Zunge: n (%)	10 (58,8)	10 (83,3)	0,464
Nennung des eigenen Namens: n (%)	11 (64,7)	8 (80,0)	1,000
Zeitspanne OP-Ende bis Extubation	10,50	8,00	
Median (25. /75. Perzentile) [min]	(6,00/13,25)	(6,00/12,00)	0,349

Tabelle 2: Atmung vor Extubation; klinische Tests auf Relaxansüberhang 2 min nach Extubation; Zeitspanne OP-Ende - Extubation (p nach Mann-Whitney-U-Test)

	Gruppe M (n= 22)	Gruppe R/S (n=17)	p- Wert
Narkosedauer [min]: Median (25. /75. Perzentile)	66 (55/100)	80 (62/97)	0,533
Dauer operativer Maßnahmen [min]: Median (25. /75. Perzentile)	42 (30/79)	62 (38/72)	0,470
Rocuronium total [mg]: Median (25. /75. Perzentile)	-	60 (50/72)	-
Sugammadex:			
[mg]: Median (25. /75. Perzentile)	-	200 (60/380)	-
[mg·kg ⁻¹]: Median (25. /75. Perzentile)	-	3 (2/4)	-
Letzte Laufrate Mivacurium-Infusion [mg·kg ⁻¹ ·h ⁻¹]:			
Median (25. /75. Perzentile)	0,3 (0,1/0,4)	-	-
Zeit zwischen Ende Mivacurium-Infusion bis Extubation [min]:			
Median (25. /75. Perzentile)	21 (16/27)	-	-
Letzte Laufrate Propofol-Infusion [mg·kg ⁻¹ ·h ⁻¹]:			
Median (25. /75. Perzentile)	4 (1/6)	5 (3/6)	0,576
Zeit zwischen Ende Propofol-Infusion & Extubation [min]:			
Median (25. /75. Perzentile)	14 (10/22)	13 (9/17)	0,357
Letzte Laufrate Remifentanil-Infusion [µg·kg ⁻¹ ·min ⁻¹]:			
Median (25. /75. Perzentile)	0,14 (0,1/0,15)	0,15 (0,1/0,17)	0,747
Zeit zwischen Ende Remifentanil-Infusion bis Extubation [min]:			
Median (25. /75. Perzentile)	11 (5/15)	9 (7/14)	0,883
BIS-Wert bei Extubation: Median (25. /75. Perzentile)	75,5(65/78,5)	75 (74/80)	0,623
Verweildauer im Aufwachraum [min]: Median (25. /75. Perzentile)	50 (45/71)	48 (36/54)	0,060
NRS > 2 in Aufwachraum: n (%)			
Aufnahme	3	0	0,243
Entlassung	1	0	1,0
Postoperatives Delir: n (%)	0 (0)	0 (0)	1,0
PONV: n (%)	0 (0)	1 (5,9)	0,436
Patienten mit klinischen Anzeichen der residuellen Relaxierung			
n (%)	0 (0)	0 (0)	1,0

Tabelle 3: intra- & post-operative Variablen; p nach Mann-Whitney-U-Test bestimmt

Die Zufriedenheit der Operateure mit den Operationsbedingungen ergab zwischen den beiden Gruppen ebenfalls keine Unterschiede. In beiden Gruppen gab es keine Beanstandung bezüglich der durch die Anästhesie beeinflussbaren Operationsbedingungen (Tabelle 4).

	Gruppe M	Gruppe R/S
	(n= 22)	(n= 17)
Zufriedenheit mit OP-Bedingungen	10/10	10/10
Massenbewegungen / Husten: n/n	0/0	0/0
Ungewollte Bulbusbewegungen: n	0	0

Tabelle 4: Zufriedenheit der Operateure / ungewollte Bewegungen

V. Diskussion

Eine suffiziente Muskelrelaxierung bis zum Ende einer operativen Maßnahme zu gewährleisten und dennoch die Ausleitungszeit so kurz wie möglich zu halten, stellt bei bestimmten Operationen eine besondere Herausforderung dar. Gerade in der operativen Ophthalmologie sind viele Eingriffe von kürzerer Dauer, weshalb oftmals viele Patienten einbestellt und für die operative Versorgung an einem Tag geplant werden. Gleichzeitig muss bei den von uns untersuchten Eingriffen bis kurz vor Narkoseausleitung am hinteren Augenabschnitt hantiert werden, was eine erhebliche Verletzungsgefahr bei ungewollten Bewegungen des Patienten mit sich bringt. Auch bei Verwendung kurz-wirksamer Muskelrelaxantien kann die Narkoseausleitung oft erst verzögert stattfinden, da eine Gefährdung des Patienten durch residuelle Curarisierung unbedingt vermieden und eine ausreichende neuromuskuläre Erholung abgewartet werden muss.

In diesem Qualitätsmanagementprojekt wurden zwei unterschiedliche Regime untersucht. Das eine Regime bestand aus einer kontinuierlichen Gabe des kurz-wirksamen Muskelrelaxans Mivacurium über den gesamten Verlauf der Operation und eine Beendigung der Zufuhr ohne Antagonisierung am Ende der Operation. Dem wurde ein Relaxierungsregime mit Bolusapplikation des mittellang-wirksamen Rocuronium gegenübergestellt. Das Rocuronium wurde zum Ende der Operation mit dem Enkapsulator Sugammadex revertiert. Die Festlegung des Zeitpunktes der Extubation lag für beide Protokolle im Ermessen der Anästhesisten.

Es sollte untersucht werden, inwieweit die Verwendung von Rocuronium zusammen mit Sugammadex in einem alltäglichen, klinischen Arbeitsumfeld prozessuale und patientenbezogene Vorteile in der Anwendung bringt.

V.1 Prüfung der Hypothese

Die aufgestellte Hypothese beinhaltete zwei zu prüfende Sachverhalte. Zum Einen sei die Extubation der Patienten, welche mit Rocuronium relaxiert und mit Sugammadex antagonisiert wurden, zu einem früheren Zeitpunkt möglich (Gruppe R/S), zum Anderen erfolge die Extubation der Patienten in der Gruppe R/S sicherer im Sinne einer vollständigeren neuromuskulären Erholung gemessen am TOF-Wert bei Extubation. Die Hypothese konnte nur teilweise belegt werden.

Die Zeitspanne zwischen Ende der chirurgischen Maßnahmen und der Extubation unterschied sich zwischen den Gruppen nicht signifikant. Die Patienten der Gruppe M wurden nach 10 Minuten extubiert, bei den Patienten der Gruppe R/S erfolgte die Extubation nach 8,5 Minuten ($p=0,349$).

Wohingegen die Hypothese bezüglich einer sichereren Extubation im Sinne einer vollständigeren neuromuskulären Erholung, dargestellt durch signifikant höhere TOF-Werte in der Gruppe R/S (Gruppe R/S TOF-Ratio 1,03 versus Gruppe M TOF-Ratio 0,63, $p<0,001$), belegt werden konnte.

Die Patienten der Gruppe M wurden demzufolge zu einem Zeitpunkt extubiert, an dem die neuromuskuläre Erholung nach objektiver Messung noch nicht ausreichend war. Die Entscheidung über den Zeitpunkt der Extubation wurde in unserem Projekt bewusst den Anästhesisten überlassen, um ein unverfälschtes Bild anästhesiologischer Praktiken zu erhalten. Vorgaben hinsichtlich der zu erreichenden TOF-Ratio gab es nicht. Hätten die Narkose-führenden Anästhesisten jedoch die TOF-Ratio zum Zeitpunkt der Extubation berücksichtigt und auch in der Gruppe M das Erreichen der in der Literatur empfohlenen TOF-Ratio von $\geq 0,9$ abgewartet, wäre die Zeit bis zur Extubation in der Gruppe M mutmaßlich länger gewesen als in der Gruppe R/S.

Der zweite Teil der Hypothese konnte hingegen durch das Projekt bestätigt werden.

Die TOF-Werte in der Gruppe M zeigten zum Zeitpunkt der Extubation mit einer medianen Ratio von 0,63 eine deutliche Restrelaxierung der Patienten an.

Gleichzeitig konnte in der Gruppe R/S bei einer TOF-Ratio von 1,03 das Vorliegen einer Restrelaxierung ausgeschlossen werden. Es zeigte sich, dass die abschließende Reversierung des Rocuroniums durch Sugammadex eine sichere Extubation möglich machte, obwohl sich die Patienten bis zum unmittelbaren Operationsende in einer tiefen Muskelrelaxierung befanden.

In der Gruppe M (mediane TOF-Ratio 0,63) erreichten zur Extubation nur 5 von 22 Patienten (23%) die in der Literatur empfohlene TOF-Ratio von mindestens 0,9.

Fünf Patienten wurden bei einer TOF-Ratio von 0,7 bis 0,89, 12 Patienten bei einer TOF-Ratio $<0,7$ extubiert. Damit lag bei der Mehrzahl der Patienten der Gruppe M eine erhebliche Restrelaxierung vor. In der Gruppe R/S lag die TOF-Ratio vor Extubation bei

allen Patienten über 0,9 (17 von 17 Patienten; $p < 0,001$). Somit lag in dieser Gruppe zum Zeitpunkt der Extubation keine objektiv messbare Restrelaxierung vor. Legt man die strengeren normalisierten Werte für die TOF-Messung zugrunde, zeichnet sich ein noch größerer Unterschied bezüglich der neuromuskulären Erholung der Patienten zum Zeitpunkt der Extubation zwischen Gruppe M und Gruppe R/S ab. Nach Einleitung der Narkose, aber vor Gabe des Muskelrelaxans wurde bei der Kalibrierung des Relaxometers in der Gruppe M eine TOF-Ratio von 1,06 (IQR 1,04 – 1,09) und in der Gruppe R/S von 1,02 (IQR 0,99 – 1,07) bei stabiler Reizantwort erzielt. Daraus ergeben sich normalisierte TOF-Ratios von 0,96 (IQR 0,93 - 0,98) in der Gruppe M und von 0,92 (IQR 0,89 – 0,97) in der Gruppe R/S ($p = 0,329$; zur Berechnung der normalisierten TOF-Ratio siehe Abschnitt Patienten & Methoden). Hätte man diese Schwelle zur Berechnung der zu erzielenden TOF-Werte angelegt hätten in der Gruppe M lediglich 18 % der Patienten (4 von 22 Patienten) die normalisierte TOF-Ratio von 0,9 überschritten. In der Gruppe R/S wären es weiterhin 17 von 17 Patienten (100%; $p < 0,001$) gewesen.

V.2 Methoden zur Beurteilung der Relaxierungstiefe

In dieser Qualitätskontrollstudie sollte ein unverfälschtes Bild anästhesiologischer Praktiken in einem alltäglichen Arbeitsumfeld dargestellt werden.

Es gab keine Vorauswahlkriterien, eine Randomisierung wurde ebenfalls nicht vorgenommen. Lediglich sollte die Narkose nach unseren Klinikstandards für Operationen am Augenhintergrund als totale intravenöse Anästhesie (TIVA) durchgeführt werden. Zudem sollte die Muskelrelaxierung während der intraokulären Phase – ebenfalls entsprechend unseres Standards - bei einem TOF-Wert von 0/4 bis 1/4 Twitches gehalten werden. Die Auswahl des Muskelrelaxierungsregimes war hierbei den durchführenden Anästhesisten überlassen.

Die Nutzung der TOF-Ratio zur Entscheidung über den richtigen Zeitpunkt der Extubation wurde ebenfalls nicht vorgegeben. Der Aufbau und die Durchführung der TOF-Messungen oblagen dem Studienteam. Die ermittelten TOF-Werte wurden den durchführenden Anästhesisten für die Narkoseführung natürlich jederzeit mitgeteilt, aber nur, wenn sie dies wünschten.

Es stellt sich die Frage, warum die zur Extubation empfohlene TOF-Ratio von 0,9 bei den Patienten der Gruppe M mehrheitlich deutlich unterschritten wurde. Hierfür gibt es mehrere mögliche Erklärungsansätze.

Da die Narkosen von 11 Anästhesistinnen und Anästhesisten mit jeweils mehreren Jahren Berufserfahrung im Fach Anästhesiologie durchgeführt wurden, erscheint das Argument der mangelnden Erfahrung mit der Relaxometrie oder dem operativen Vorgehen bei ppV und KP irrelevant.

Eine naheliegende Erklärung für die frühe Extubation in der Gruppe M ist hingegen, dass sich die Anästhesisten auf die visuelle oder taktile Prüfung der TOF-Ratio verlassen haben.

Die taktile Evaluation der Relaxierungstiefe erfolgt typischerweise durch das passive Abspreizen der Patientenhand durch den Untersucher, wobei hier vor allem die Finger I bis III gestreckt werden und unter Stimulation mittels TOF-Watch die Twitches gespürt werden. Alternativ kann die taktile Bestimmung des Relaxierungsgrades durch das Nachempfinden der Geste des Händedrückens zwischen Patient und Untersucher erfolgen. Die Stimulation mittels Relaxometer erfolgt währenddessen und es werden die vom Untersucher verspürten Twitches gezählt. Bei der visuellen Bestimmung der Relaxierungstiefe wird die Patientenhand während der Stimulation beobachtet und die gesehenen Twitches werden gezählt.

In einer Studie der Arbeitsgruppe um Professor Viby-Mogensen wurde bereits in den 1980iger Jahren gezeigt, dass dieses im klinischen Alltag regelmäßig angewandte Procedere ein hohes Risiko für Fehlinterpretationen birgt (25).

Viby-Mogensen et al. zeigten in dieser Studie, dass Anwender mit sehr großer Erfahrung im Umgang mit Relaxometriemessungen ein vorhandenes „Fading“ bei der TOF-Stimulation deutlich besser taktil oder visuell einschätzen konnten als Anwender mit geringer oder ohne weitere Erfahrung. In der Gruppe der sehr erfahrenen Anwender zeigte sich bei ausgeprägter Restrelaxierung eine gute Korrelation zwischen der visuellen und taktilen Einschätzung und den Ergebnissen der objektiven Messung der TOF-Ratio. Dennoch bestand bereits im Bereich mittlerer Restrelaxierung (TOF-Ratio 0,4 – 0,6) eine zunehmende Unsicherheit bezüglich der nicht-objektiven Einschätzung der Relaxierungstiefe. So konnte bei einer TOF-Ratio um 0,6 in der Gruppe der sehr erfahrenen Anwender nur noch in 16 Prozent der Fälle eine korrekte Aussage zur Relaxierungstiefe mit Hilfe klinischer Tests getroffen werden. Eine TOF-Ratio von 0,7 (entsprechend dem damaligen Grenzwert für eine ausreichende neuromuskuläre

Erholung vor Extubation) konnten die sehr erfahrenen Anwender lediglich in 14 Prozent der Fälle sicher feststellen. Zusammenfassend zeigte die Studie, dass auch erfahrene Anästhesisten unter Einsatz nicht-objektiver, klinischer Tests die neuromuskuläre Erholung nur sehr ungenau einschätzen konnten (durchschnittlich 14% korrekte Einschätzung durch erfahrenen Anwender versus 3% korrekte Einschätzung durch weniger erfahrene Anwender).

Ähnliche Ergebnisse lieferte bereits eine Studie von *Murphy et al.*, welche bei einem Kollektiv gynäkologischer und viszeralchirurgischer Patienten die objektive Messung mit der klinischen Abschätzung der TOF-Ratio vor Extubation verglich. Hier konnte gezeigt werden, dass bei der Orientierung an klinischen Zeichen die TOF-Ratio zum Zeitpunkt der Extubation bei 58% der Patienten unter 0,7 lag und die neuromuskuläre Erholung somit nicht ausreichend war. Insgesamt wurden 88% der Patienten bei einer TOF-Ratio < 0,9 extubiert (26). Auch andere Studien konnten zeigen, dass die Überwachung der Relaxierungstiefe ohne objektive Verfahren einen erheblichen Anteil an den Anästhesie-bedingten post-operativen Komplikationen ausmacht (27).

Die zitierten Studien zeigen, dass die alleinige visuelle oder taktile Einschätzung der Relaxierungstiefe zwar für die intra-operative Steuerung der Relaxierungstiefe verwendet werden kann, für die Entscheidung zur Extubation jedoch nicht ausreichend ist (25).

Ein weiterer Grund für die Extubation vor Erreichen einer TOF-Ratio von mindestens 0,9 in unserer Qualitätskontroll-Studie könnte sein, dass die erfahrenen Kollegen ein Pressen oder Husten bei nachlassender Tubustoleranz vermeiden und so einem Anstieg des Augeninnendrucks vorbeugen wollten. Bei Vorhandensein von 4/4 Twitches bei der TOF-Messung und aufgrund der individuellen klinischen Erfahrung erschien eine frühe Extubation so möglicherweise vertretbar.

Weiterhin könnte es sein, dass sich einige Kollegen noch auf die in den 1970iger Jahren empfohlene neuromuskuläre Erholung vor Extubation von einer TOF-Ratio $\geq 0,7$ berufen (28). In den 1990iger Jahren war die Empfehlung auf die Schwelle $\geq 0,9$ angepasst worden, da nur unter dieser höheren TOF-Ratio eine relevante Funktionsverbesserung der Schluck- und Atemwegsmuskulatur erzielt werden konnte (28,29).

Zudem ist die Verwendung der Akzelerometrie zur objektiven Überwachung der Relaxierungstiefe im Rahmen von Vollnarkosen, bei denen Muskelrelaxantien zum

Einsatz kommen, weiterhin nicht flächendeckend als Standard festgelegt. Eine in Großbritannien durchgeführte Studie aus 2007 ergab, dass über 60 % der Anästhesisten keine Relaxometrie und gar 90 % keine quantitative Relaxometrie einsetzten (30). Aber auch andere Studien konnten in den vergangenen Jahrzehnten zeigen, dass sowohl in Deutschland, als auch in Dänemark die Einsatzhäufigkeiten bei lediglich 43 %, beziehungsweise 28 % liegen (31,32).

Die post-operative Restcurarisierung ist mit einer deutlich erhöhten Inzidenz von Morbidität und Mortalität vergesellschaftet. Bedingt durch eine Restrelaxierung mit reduzierter Kraft der Atem- und Pharynxmuskulatur besteht ein verminderter Schutz der Atemwege, was eine „stumme“ Aspiration nach sich ziehen kann (32). Patienten mit relevanter Restcurarisierung bei Extubation haben ein vielfach erhöhtes Risiko für Verlegungen der oberen Atemwege. Dies kann zu schweren pulmonalen (z.B. Pneumonien) und letztendlich auch fatalen Komplikationen nach Intubationsnarkosen führen (33, 34, 35). Eine Restrelaxierung kann zudem zu einer Stressreaktion mit, je nach Schwere der subjektiv empfundenen Atemschwäche, relevanten kardiovaskulären Nebenwirkungen führen. Multimorbide und betagte Patienten, die im Patientenkollektiv der Ophthalmologie häufig vorkommen, zählen dabei aufgrund ihrer eingeschränkten Kompensationsmöglichkeiten zu einer besonders gefährdeten Gruppe (27). Durch die herabgesetzte Muskelkraft kann darüber hinaus auf eine Hypoxämie nicht mit Vertiefung oder Beschleunigung der Atmung reagiert werden (36, 37, 38). Die eingeschränkte Fähigkeit, eine ausreichende Ventilation aufrecht zu erhalten, führt zu einem Anstieg des arteriellen CO₂-Partialdruckes im Blut (paCO₂). Bei erhöhtem paCO₂ besteht dann die Gefahr eines erhöhten Augeninnendruckes, wodurch wiederum das operative Ergebnis gefährdet sein kann.

In der vorliegenden Qualitätskontroll-Studie gab es, trotz der objektiv messbaren Restrelaxierung von Patienten der Gruppe M, im beobachteten post-operativen Verlauf keine Hinweise auf Komplikationen durch residuelle Curarisierung. Interventionen im Aufwachraum waren diesbezüglich ebenfalls nicht notwendig.

Neben den objektiven Kriterien gibt es auch *klinische Zeichen* einer noch bestehenden Restrelaxierung. Hierzu zählen beispielsweise die inverse Atmung („Schaukelatmung“), bei der sich der Thorax in Inspiration zusammenzieht und bei Expiration weitet, das fehlende Vermögen des Patienten seinen Kopf über mindestens fünf Sekunden von

einer Unterlage anzuheben sowie ein auffälliger „Zungenspateltest“. Bei diesem Test wird ein Zungenspatel vom Patienten mit der Zunge an den Gaumen gepresst, während der Untersucher versucht diesen herauszuziehen. Gelingt die Fixierung nicht, so ist die neuromuskuläre Erholung insuffizient. Darüber hinaus sollte der maximale inspiratorische Druck bei $\geq 50\text{cm H}_2\text{O}$ liegen (40). Klinische Befunde, die als Zeichen einer Restrelaxierung gewertet werden können, waren in beiden Gruppen nachweisbar und boten ein inkonsistentes Bild.

Diese klinischen Tests bedürfen eines kooperativen Patienten. Zum Zeitpunkt der Extubation bestand hinsichtlich der durch BIS-Monitoring gemessenen Restsedierung zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied. Jedoch lagen in beiden Gruppen Werte knapp unter 80, was auf eine noch bestehende relevante Sedierung hindeutet (Tabelle 3). Dadurch kann es in beiden Gruppen zu einer Fehleinschätzung der klinischen Tests auf Restrelaxierung gekommen sein. In der Gruppe M könnte das uneinheitliche Bild der klinischen Tests durch die noch vorhandene Sedierung bedingt sein, da dadurch unter Umständen die Auswirkungen der Restrelaxierung nicht offensichtlich wurden.

In der Gruppe R/S könnte das uneinheitliche Bild in der klinischen Überprüfung auf Restrelaxierung ebenfalls durch die noch vorhandene Sedierung entstanden sein. Unter Umständen führte die Restsedierung zu einer eingeschränkten Kooperation der Patienten und sorgte somit für falsch negative Ergebnisse in den Tests.

Zusammenfassend ergibt sich die Notwendigkeit, Vollnarkosen mit Verwendung von repetitiven Bolusgaben oder kontinuierlichen Gaben von Muskelrelaxanzien mit Hilfe der objektiv ermittelten TOF-Ratio zu steuern, um insbesondere die für die Extubation notwendige neuromuskuläre Erholung sicher beurteilen zu können.

V.3 Nutzen-Risiko-Abwägung bei der Antagonisierung von Muskelrelaxantien

Der Einsatz von Sugammadex führte unter den Bedingungen unserer Qualitätskontroll-Studie nicht zu einer signifikanten Zeitersparnis in der Ausleitungsphase. Die Patienten der Gruppe M wurden nach 10 Minuten extubiert, bei den Patienten der Gruppe R/S erfolgte die Extubation nach 8,5 Minuten ($p=0,349$). Dahingegen konnten wir zeigen, dass die Antagonisierung des Muskelrelaxans Rocuronium durch den spezifischen Enkapsulator Sugammadex am Ende der Operation eine deutlich bessere neuromuskuläre Erholung der Patienten nach sich zog. Zum Zeitpunkt der Extubation waren signifikant höhere TOF-Werte in der Gruppe R/S nachweisbar (Gruppe R/S TOF-Ratio 1,03 versus Gruppe M TOF-Ratio 0,63, $p<0,001$). Die Patienten der Gruppe M wurden mehrheitlich zu einem Zeitpunkt extubiert, an dem die neuromuskuläre Erholung nach objektiver Messung noch unzureichend war. Sofern also Unsicherheit bezüglich der Restrelaxierung eines Patienten herrscht, weil beispielsweise kein objektives Verfahren zur Ermittlung der Relaxierungstiefe zur Verfügung steht, sollte die Antagonisierung des Muskelrelaxans erfolgen. Sugammadex bietet hierbei den Vorteil, dass es innerhalb kurzer Zeit die neuromuskuläre Erholung auch aus tiefer Relaxierung sicher gewährleistet und die Patienten sogar die von einigen Autoren befürwortete TOF-Ratio von 1,0 verlässlich überschreiten. Die bekannte und teilweise zu schwerwiegenden Komplikationen führende Recurarisation, welche nach Antagonisierung mit Parasympathomimetika beobachtet werden kann, ist für Sugammadex ebenfalls nicht beschrieben worden. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass in Situationen, wie wir sie hier am Beispiel der täglichen anästhesiologischen Praxis in der Augenchirurgie darstellten, eine verlässliche Antagonisierung des Muskelrelaxans Rocuronium mittels Sugammadex die Patientensicherheit deutlich erhöht.

Bereits seit Einführung von Sugammadex stellt sich die Frage, ob die sehr hohen Kosten der Einzeldosis (eine Ampulle Sugammadex à 200 mg kostet zirka 100 €) einen regelhaften Einsatz des Medikaments auch aus ökonomischer Sicht rechtfertigen, indem relevante Einsparungen bei Material- und Personalkosten erzielt werden. Eine für den National Health Service (NHS) in Großbritannien durchgeführte Bewertung des Kosten-Nutzen-Effekts für Sugammadex ergab, dass für den Einsatz von

Sugammadex die eingesparte Aufwachraumzeit pro Patient bei etwa 20 Minuten liegen müsste, um die Verwendung für den NHS kostenneutral zu machen (19).

Bei einem Preis von 100 € pro Ampulle Sugammadex müssen knapp 7 Minuten Überleitungszeit eingespart werden, um es im CharitéCentrum 07 bei Gesamtkosten von zirka 15 € pro Minute Saalzeit kostenneutral einzusetzen (zentrumseigene Berechnung; Kaufm.-Zentrumsleiter CC07 Dr. M. Seeling, M.Sc., 2012).

Einsparungen durch potentiell vermiedene Komplikationen und deren Behandlung wurden in den genannten Kalkulationen nicht berücksichtigt.

Andere Autoren haben für das schweizer Gesundheitssystem eine Rechnung aufgestellt und dabei versucht, alle aus ökonomischer Sicht relevanten Einflussgrößen zu berücksichtigen. Hierbei konnten sie zeigen, dass die ökonomisch gerechtfertigte Verwendung von Sugammadex von der Komplexität der Narkoseführung abhängig ist. Bei Eingriffen mit geringerer Komplexität müssen 20 Minuten Prozesszeit eingespart werden, um einen betriebswirtschaftlichen Vorteil durch den Einsatz von Sugammadex zu erzielen (41).

Eine jüngere Studie konnte in diesem Zusammenhang zeigen, dass die Dosierungen bei einer Antagonisierung einer residuellen Rocuronium-Wirkung mit Sugammadex auch mit deutlich geringeren Dosierungen als den bisher empfohlenen 2 bis 16mg/kgKG möglich ist. Die von den Autoren vorgeschlagene Dosisreduktion auf 0,5mg/kgKG zeigte eine zügige und anhaltende Antagonisierung einer neuromuskulären Blockade ab einer TOF-Ratio 0,2 (42).

Diese deutliche Dosisreduktion für die nicht-notfallmäßige Antagonisierung von Rocuronium-Blockaden kann möglicherweise eine häufigere Verwendung von Sugammadex aus ökonomischer Sicht rechtfertigen. Die Kosteneffektivität scheint dabei entscheidend vom Zeitpunkt des Einsatzes abzuhängen. Letztendlich sollte jede Klinik eine individuelle Kosten-Nutzen-Rechnung bezüglich der Verwendung von Sugammadex aufstellen.

Die Tatsache, dass die überwiegende Mehrheit der Patienten in der Gruppe M zwar nicht später als die Patienten der Gruppe R/S, aber mit teilweise erheblicher Restcurarisierung extubiert wurde, lässt die Frage nach der Antagonisierung des Mivacuriums aufkommen.

Mivacurium neigt, außer beim Vorliegen eines Cholinesterasemangels, nicht zur Kumulation, wodurch es sich für die kontinuierliche Infusion gut eignet (43).

Die klassische Antagonisierung von Muskelrelaxantien, wie dem Mivacurium, erfolgt mit Cholinesterase-Inhibitoren, beispielsweise mit Neostigmin. Die Wirkung des Neostigmins setzt bei einer Dosis von 0,04-0,07µg/kgKG innerhalb einer Minute ein, die maximale Wirkung entfaltet es jedoch erst nach etwa 9 Minuten (44).

Zwei Studien haben sich mit der Frage befasst, ob eine Antagonisierung von Mivacurium einen zeitlichen Vorteil mit sich bringt. In der Studie von *Jahr et al.* konnte nach Antagonisierung von Mivacurium die Zeit bis zur Extubation im Vergleich zu einer Kontrollgruppe um 3,6 Minuten (Kontrollgruppe 9,7 Minuten vs. Interventionsgruppe 6,1 Minuten, $p=0,017$) reduziert werden (45).

In der zweiten Studie von *Ting et al.* konnte ebenfalls eine signifikant schnellere neuromuskuläre Erholung nach Antagonisierung des Mivacuriums gezeigt werden, allerdings unterschieden sich die Zeiten bis zur Extubation nicht signifikant zwischen Interventions- und Kontrollgruppe. Die Autoren sprachen daher keine Empfehlung für eine regelhafte Antagonisierung von Mivacurium aus (46). Die Antagonisierung von Mivacurium scheint demnach aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit im klinischen Alltag keine relevante Zeitersparnis bei der Narkoseausleitung mit sich zu bringen.

Gleichzeitig bringt der Einsatz von Cholinesterase-Inhibitoren das Risiko erheblicher muscarinerger Nebenwirkungen mit sich. Dazu zählen kardiale Nebenwirkungen, wie Bradykardie und Verlängerung der QT-Zeit (47), Bronchokonstriktion und Hypersalivation (48), aber auch Miosis (49) und herabgesetzte gastrointestinale Aktivität (50) sind regelmäßig zu beobachtende Nebenwirkungen dieser Medikamente. Das angeblich häufigere Auftreten von postoperativer Übelkeit und postoperativem Erbrechen nach Verwendung von Cholinesterase-Hemmern wird kontrovers diskutiert (45, 50, 51). Postoperatives Erbrechen sollte jedoch insbesondere bei der Betreuung von Patienten nach Augenoperationen verhindert werden, da hierbei der intraokuläre Druck drastisch ansteigen und sich negativ auf das Operationsergebnis auswirken kann (Vis a tergo - Schädigung).

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Reversierung bzw. Antagonisierung von Muskelrelaxantien, ob sie „klassisch“ mit Cholinesterase-Inhibitoren oder mit dem spezifischen Enkapsulator Sugammadex erfolgt, gut überlegt sein sollte – sowohl aus medizinischer, als auch aus ökonomischer Sicht. Eine Antagonisierung von Mivacurium, insbesondere bei Augenoperationen, erscheint jedoch nicht gerechtfertigt.

Einen Vorteil im Sinne einer Zeitersparnis konnte Sugammadex in unserem QMP in einem nicht streng überwachten alltäglichen Ablauf im Operationssaal nicht liefern. Dennoch scheint, wie bereits in anderen Studien belegt, die Dauer bis zum Erreichen einer akzeptablen neuromuskulären Erholung unter der Verwendung von Sugammadex, wenn man mit anderen Muskelrelaxantien die vollständige muskuläre Erholung abwarten würde und in beiden Gruppen das gleiche Analgosedierungs-konzept angewendet wird, kürzer zu sein.

V.4 Kritische Bewertung des Qualitätsüberwachungsprojekts und dessen Ergebnisse

Die Studie wurde als Qualitätsmanagementprojekt (QMP) der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin durchgeführt. Die Vorteile, die ein QMP für die Erprobung eines neuen Relaxierungsregimes im klinischen Alltag bietet, wurden bereits eingangs dargelegt (siehe Seite 12 dieser Monographie).

In dem hier vorgestellten Projekt sollte ein möglicher Vorteil beim Einsatz des zu diesem Zeitpunkt neu eingeführten Sugammadex gegenüber dem etablierten Verfahren untersucht werden. Die Vorteile wurden vor allem in einer Reduktion der Ausleitungszeit und einer verbesserten neuromuskulären Erholung der Patienten vermutet.

Für ein QMP typisch, wurden in der vorliegenden Qualitätskontroll-Studie die vorgegebenen Bedingungen aus dem klinischen Alltag heraus festgesetzt und das neu eingeführte Relaxierungsregime (Gruppe R/S) mit dem etablierten Relaxierungsregime (Gruppe M) verglichen. Auf ein umfangreiches Studienprotokoll wurde dabei bewusst verzichtet, um dadurch so realitätsnahe Bedingungen wie möglich zu gewährleisten. Es wurden lediglich die Einhaltung des allgemeinen Klinikstandards für Augenoperationen (TIVA und Intubationsnarkose), sowie die Auswahl eines der beiden Relaxierungsregime durch den durchführenden Anästhesisten vorgegeben.

Durch den Fokus des Projekts auf die Verkürzung der Ausleitungsperiode durch Verwendung von Sugammadex wurden weitere, möglicherweise interessante Daten nicht erhoben. Hier hätte die Anwendung eines rigideren Studienprotokolls unter Umständen zu einer Minimierung der Einflussfaktoren geführt oder hätte eine bessere Erfassung sekundärer Endziele ermöglicht (52), welche nachfolgend angesprochen werden.

Einige Minuten vor Ende der operativen Maßnahmen wurden in der Gruppe R/S die TOF-Ratio beziehungsweise der TOF-Wert ermittelt, anhand dessen die Dosierung des Sugammadex erfolgte (Vergleiche hierzu Abschnitt III.4, Seite 16). Die Relaxierungstiefe zum Zeitpunkt der Beendigung der Mivacurium-Infusion wurde hingegen nicht erfasst. Somit lässt sich keine Aussage darüber treffen, ob sich die

Gruppen zum Zeitpunkt der Beendigung der operativen Maßnahmen bezüglich der Relaxierungstiefe möglicherweise unterschieden. Dies macht eine umfassende und abschließende Einordnung der Ergebnisse schwierig, da nicht bekannt ist, wie groß die neuromuskuläre Erholung in der erfassten Zeitspanne tatsächlich ist.

Die Extubation in der Gruppe R/S erfolgte stets bei ausreichender neuromuskulärer Erholung. Die Restcurarisierung in der Gruppe M war dagegen erheblich und somit eine potenzielle Gefahr für Komplikationen in der Phase unmittelbar nach Extubation.

Ähnliche Ergebnisse sind bisher in diesem Ausmaß nur selten dargestellt worden (30) und zeigen auf, welche Implikationen ein nach ausschließlich klinischen Gesichtspunkten geführtes Relaxierungsregime mit sich bringen kann.

Die Daten aus der Gruppe M lassen darauf schließen, dass die Verwendung der objektiven Relaxometrie nicht regelmäßig im klinischen Alltag eingesetzt wird. Diese Beobachtung deckt sich mit den Daten anderer Studien (31,32). Gleichzeitig gibt es wenig Information über die Entscheidungsfindung von Anästhesisten zur Extubation, wenn keine objektive Relaxometrie verwendet wird. Inwieweit die Beobachtung der Atemmechanik unter Spontanatmung in Sedierung, das Atemzugvolumen, die Atemfrequenz oder die Evaluation der Kapnometrie unter beginnender Spontanatmung in Narkose herangezogen werden, ist bisher, unseres Wissens nach, nicht systematisch erfasst worden.

Die Ergebnisse dieses QMP konnten darlegen, dass bei der Verwendung von Muskelrelaxantien ohne nachfolgende Antagonisierung, der Einsatz einer objektiven Relaxometrie erfolgen sollte. Es gab durch das Projekt keine Vorgabe zur obligaten Verwendung der ermittelten TOF-Ratio. Ebenso gab es in den SOP der Klinik keine Vorgaben einer zu erreichenden neuromuskulären Erholung vor Extubation. Es wurde mithilfe dieses Projektes ersichtlich, dass die Anwendung der objektiven Relaxometrie nicht flächendeckend erfolgt und dass in der Deutung der ermittelten Werte noch Schulungsbedarf auch bei erfahrenen Anästhesisten besteht.

Ein weiterer Kritikpunkt ist die ungleiche Größe der Gruppen (Gruppe R/S 17 Patienten, Gruppe M 22 Patienten). Ein Grund dafür ist, dass vor Auswertung der Daten drei Patienten der Gruppe R/S und lediglich ein Patient der Gruppe M wegen unvollständiger Daten ausgeschlossen wurden. Ein weiterer Grund ist die Zuteilung der Patienten zu den Gruppen durch den durchführenden Anästhesisten nach dem

Zufallsprinzip, einer einfachen, nicht-ingeschränkten Randomisierung entsprechend. Die einfache Randomisierung bietet gegenüber anderen Formen der Randomisierung den Vorteil einer deutlich reduzierten Vorhersagbarkeit der Gruppenzuteilung. Durch ebendiesen Zufallseffekt kann die Gruppenzuweisung von Probanden vom Studienteam nicht beeinflusst werden. Dies verhindert eine mögliche Verzerrung hin zu gewünschten Ergebnissen, indem beispielsweise kränkere Patienten bevorzugt einer Gruppe zugeteilt werden (52).

Die in diesem Projekt dargestellten Daten bieten somit ein ausgewogenes Bild bezogen auf die Merkmale der Patienten in den beiden Gruppen, da eine Beeinflussung durch eine Vorselektion nicht möglich war.

Gleichzeitig zeigte sich jedoch aufgrund der geringen Patientenzahl das bei der einfachen Randomisierung auftretende Phänomen der ungleichen Gruppengröße (52,53). In der Gruppe M wurden 22 Patienten ausgewertet, in der Gruppe R/S hingegen kamen die Daten von 17 Patienten zur Auswertung. Inwieweit dieser Umstand zu einer Verzerrung führt, insbesondere wenn kleine Probandengruppen verglichen werden, wird derzeit kontrovers diskutiert (53). In unserem Qualitätsmanagement-Projekt konnten wir keine Verzerrung der allgemeinen Gruppenmerkmale feststellen (Tabelle 1).

VI. Literaturverzeichnis

1. Rossiter JD, Wood M, Lockwood A, Lewis K. Operating conditions for ocular surgery under general anaesthesia: an eccentric problem. *Eye (Lond)*. 2006 Jan;20(1):55-8.
2. Tan DT, Dart JK, Holland EJ, Kinoshita S. Corneal transplantation. *Lancet*. 2012 May 5;379(9827):1749-61.
3. Machemer R, Buettner H, Norton EW, Parel JM. Vitrectomy: a pars plana approach. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*. 1971 Jul-Aug;75(4):813-20.
4. Statistisches Bundesamt
DRG-Statistik 2011: Operationen und Prozeduren auf Basis des 4-stelligen OPS der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern
Statistisches Bundesamt Wiesbaden, 2012;
<https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/AlteAusgaben/OperationenProzedurenAlt.html>; Letzter Zugriff: 14.08.2016
5. Statistisches Bundesamt
DRG-Statistik 2015: Operationen und Prozeduren auf Basis des 4-stelligen OPS der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern
Statistisches Bundesamt Wiesbaden, 2016;
<https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankenhaeuser/OperationenProzeduren.html>; Letzter Zugriff 01.12.2017
6. Jaichandran V. Ophthalmic regional anaesthesia: A review and update. *Indian J Anaesth*. 2013 Jan;57(1):7-13. doi: 10.4103/0019-5049.108552.
7. American Society of Anesthesiologists
physical status classification system.
<http://www.asahq.org/~media/sites/asahq/files/public/resources/standards-guidelines/asa-physical-status-classification-system.pdf>; Letzter Zugriff: 14.08.2016
8. Dornberger I, Kastrup M.
Anästhesie in der Augenheilkunde.
In: Kox WJ, Spies CD (Hrsg.) *Check-up Anästhesiologie*, 2.Ausgabe. Heidelberg: Springer, 2005, S.223–243.
9. Buzello W, Diefenbach C, Nigrovic V. Muscle relaxants: a clinical update. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl*. 1996;109:165-7.
10. 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.

11. Sparr HJ, Vermeyen KM, Beaufort AM, Rietbergen H, Proost JH, Saldien V, Velik-Salchner C, Wierda JM. Early reversal of profound rocuronium-induced neuromuscular blockade by sugammadex in a randomized multicenter study: efficacy, safety, and pharmacokinetics. *Anesthesiology*. 2007 May;106(5):935-43.
12. Naguib M. Sugammadex: another milestone in clinical neuromuscular pharmacology. *Anesth Analg*. 2007 Mar;104(3):575-81.
13. Ledowski T, Hillyard S, Kozman A, Johnston F, Gillies E, Greenaway M, Kyle BC. Unrestricted access to sugammadex: impact on neuromuscular blocking agent choice, reversal practice and associated healthcare costs. *Anaesth Intensive Care*. 2012 Mar;40(2):340-3.
14. Gijzenbergh F, Ramael S, Houwing N, van Iersel T. First human exposure of Org 25969, a novel agent to reverse the action of rocuronium bromide. *Anesthesiology*. 2005 Oct;103(4):695-703.
15. Shields M, Giovannelli M, Mirakhur RK, Moppett I, Adams J, Hermens Y. Org 25969 (sugammadex), a selective relaxant binding agent for antagonism of prolonged rocuronium-induced neuromuscular block. *Br J Anaesth*. 2006 Jan;96(1):36-43.
16. Haerter F, Eikermann M. Reversing neuromuscular blockade: inhibitors of the acetylcholinesterase versus the encapsulating agents sugammadex and calabadiol. *Expert Opin Pharmacother*. 2016;17(6):819-33.
17. 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*. 2002 Jan 18;41(2):266-70.
18. Rex C, Bergner UA, Pühringer FK. Sugammadex: a selective relaxant-binding agent providing rapid reversal. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2010 Aug;23(4):461-5.
19. Chambers D, Paulden M, Paton F, Heirs M, Duffy S, Craig D, Hunter J, Wilson J, Sculpher M, Woolacott N. Sugammadex for the reversal of muscle relaxation in general anaesthesia: a systematic review and economic assessment. *Health Technol Assess*. 2010 Jul;14(39):1-211.
20. Ambroggio L, Schondelmeyer A, Hoefgen E, Brady P, Shaughnessy E. Quality Improvement Feature Series Article 4: Advanced Designs for Quality Improvement Studies. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2017 Oct 14. doi: 10.1093/jpids/pix082. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29045666.
21. Itri JN, Bakow E, Probyn L, Kadom N, Duong PT, Gettle LM, Mendiratta-Lala M, Scali EP, Winokur RS, Zygmunt ME, Kung JW, Rosenkrantz AB. The Science of Quality Improvement. *Acad Radiol*. 2017 Mar;24(3):253-262. doi: 10.1016/j.acra.2016.05.010. Review. PubMed PMID: 28193375.
22. Covidien BIS Quattro Sensor ®-Bedienungsanleitung; Zugriff über <http://www.medtronic.com/covidien/support/product-manuals/>; letzter Zugriff 26.02.2016
23. Radtke FM, Franck M, Schneider M, Luetz A, Seeling M, Heinz A, Wernecke KD, Spies CD. Comparison of three scores to screen for delirium in the recovery room. *Br J Anaesth*. 2008 Sep;101(3):338-43.
24. Claudius C, Skovgaard LT, Viby-Mogensen J. Is the performance of acceleromyography improved with preload and normalization? A comparison with mechanomyography. *Anesthesiology*. 2009 Jun;110(6):1261-70.

25. Viby-Mogensen J, Jensen NH, Engbaek J, Ording H, Skovgaard LT, Chraemmer-Jørgensen B. Tactile and visual evaluation of the response to train-of-four nerve stimulation. *Anesthesiology*. 1985 Oct;63(4):440-3.
26. Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Franklin M, Avram MJ, Vender JS. Residual paralysis at the time of tracheal extubation. *Anesth Analg*. 2005 Jun;100(6):1840-5.
27. Arbous MS, Meursing AE, van Kleef JW, de Lange JJ, Spoormans HH, Touw P, Werner FM, Grobbee DE. Impact of anesthesia management characteristics on severe morbidity and mortality. *Anesthesiology*. 2005 Feb;102(2):257-68
28. 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 May;100(5):1119-24.
29. Eikermann M, Groeben H, Hüsing J, Peters J. Accelerometry of adductor pollicis muscle predicts recovery of respiratory function from neuromuscular blockade. *Anesthesiology*. 2003 Jun;98(6):1333-7.
30. Grayling M, Sweeney BP. Recovery from neuromuscular blockade: a survey of practice. *Anaesthesia*. 2007 Aug;62(8):806-9.
31. Fuchs-Buder T, Hofmockel R, Geldner G, Diefenbach C, Ulm K, Blobner M. [The use of neuromuscular monitoring in Germany]. *Anaesthesist*. 2003 Jun;52(6):522-6.
32. Sorgenfrei IF, Viby-Mogensen J, Swiatek FA. [Does evidence lead to a change in clinical practice? Danish anaesthetists' and nurse anesthetists' clinical practice and knowledge of postoperative residual curarization]. *Ugeskr Laeger*. 2005 Oct 10;167(41):3878-82.
33. 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 Apr;92(4):977-84.
34. Eriksson LI, Sundman E, Olsson R, Nilsson L, Witt H, Ekberg O, Kuylenstierna R. Functional assessment of the pharynx at rest and during swallowing in partially paralyzed humans: simultaneous videomanometry and mechanomyography of awake human volunteers. *Anesthesiology*. 1997 Nov;87(5):1035-43.
35. Isono S, Ide T, Kochi T, Mizuguchi T, Nishino T. Effects of partial paralysis on the swallowing reflex in conscious humans. *Anesthesiology*. 1991 Dec;75(6):980-4
36. Eriksson LI, Sato M, Severinghaus JW. Effect of a vecuronium-induced partial neuromuscular block on hypoxic ventilatory response. *Anesthesiology*. 1993 Apr;78(4):693-9.
37. Eriksson LI, Lennmarken C, Wyon N, Johnson A. Attenuated ventilatory response to hypoxaemia at vecuronium-induced partial neuromuscular block. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1992 Oct;36(7):710-5.
38. Eriksson LI. Reduced hypoxic chemosensitivity in partially paralysed man. A new property of muscle relaxants? *Acta Anaesthesiol Scand*. 1996 May;40(5):520-3.
39. 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 Apr;86(4):765-71.
40. Fuchs-Buder T
 Neuromuskuläres Monitoring in Klinik und Forschung
 Seite 116ff.; 1. Auflage (2008) Springer Verlag Heidelberg

41. Marti F, Schüpfer G, Mauch J
Economic considerations for the use of Sugammadex in a Swiss Department of Anaesthesiology. *Anästh Intensivmed* 2017;58:325-329
42. Kaufhold N, Schaller SJ, Stäuble CG, Baumüller E, Ulm K, Blobner M, Fink H.
Sugammadex and neostigmine dose-finding study for reversal of residual neuromuscular block at a train-of-four ratio of 0.2 (SUNDRO20). *Br J Anaesth.* 2016 Feb;116(2):233-40
43. Frampton JE, McTavish D. Mivacurium. A review of its pharmacology and therapeutic potential in general anaesthesia. *Drugs.* 1993 Jun;45(6):1066-1089.
44. Kirkegaard-Nielsen H, Helbo-Hansen HS, Lindholm P, Severinsen IK, Pedersen HS, Jensen EW. Optimum time for neostigmine reversal of atracurium-induced neuromuscular blockade. *Can J Anaesth.* 1996 Sep;43(9):932-8.
45. Jahr JS, Keller T, Williams MD, Liukkonen JR, Anwar M, Paxtor CG, Greene M, Gitlin MC. To reverse or not to reverse: an evaluation of reversal of mivacurium chloride in women undergoing outpatient gynecological procedures. *Am J Ther.* 1997 Sep-Oct;4(9-10):315-22.
46. Ting CK, Lin SM, Yang YW, Tsai HJ, Lao HC, Chu YC, Tsai SK. Reversal of mivacurium chloride: edrophonium of spontaneous recovery in microscopic laryngeal surgery. *Acta Anaesthesiol Sin.* 2001 Dec;39(4):157-62.
47. Gottlieb JD, Sweet RB. The antagonism of curare: the cardiac effects of atropine and neostigmine. *Can Anaesth Soc J.* 1963 Mar;10:114-21.
48. Pratt CI. Bronchospasm after neostigmine. *Anaesthesia.* 1988 Mar;43(3):248.
49. Taylor P. Anticholinesterase Agents.
In: Brunton L, Lazo J, Parker K (Hrsg.)
Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics,
11. Ausgabe. New York McGraw-Hill, Inc, 2005, Seiten: 201–216 Løvstad RZ,
50. Thagaard KS, Berner NS, Raeder JC. Neostigmine 50 microg kg(-1) with glycopyrrolate increases postoperative nausea in women after laparoscopic gynaecological surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2001 Apr;45(4):495-500.
51. Nelskylä K, Yli-Hankala A, Soikkeli A, Korttila K. Neostigmine with glycopyrrolate does not increase the incidence or severity of postoperative nausea and vomiting in outpatients undergoing gynaecological laparoscopy. *Br J Anaesth.* 1998 Nov;81(5):757-60.
52. Kahan BC, Rehal S, Cro S. Risk of selection bias in randomised trials.
Trials. 2015 Sep 10;16:405. doi: 10.1186/s13063-015-0920-x. Review. PubMed PMID: 26357929; PubMed Central PMCID: PMC4566301.
53. Nguyen TL, Collins GS, Lamy A, Devereaux PJ, Daurès JP, Landais P, Le Manach Y. Simple randomization did not protect against bias in smaller trials. *J Clin Epidemiol.* 2017 Apr;84:105-113. doi:10.1016/j.jclinepi.2017.02.010. Epub 2017 Feb 28. PubMed PMID: 28257927.

VII. Anhang

VII.1 Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Nicolai Andrees, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

„Antagonisierung von Rocuronium in Kombination mit dem spezifischen Enkapsulator Sugammadex im Vergleich zu Mivacurium bei diffizilen Augenoperationen“

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

VII.2 Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Herr Nicolai Andrees hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

von Quillfeldt S, Föhre B, Andrees N, Spies CD, Galvagni D, Jousen AM, Wernecke KD, Boemke W. Rocuronium reversed by sugammadex versus mivacurium during high-risk eye surgery: an institutional anaesthetic practice evaluation. J Int Med Res. 2013 Oct;41(5):1740-51

Beitrag im Einzelnen (bitte kurz ausführen):

- Mitwirkung bei der Datenerhebung (80%);
- Mitwirkung bei der Datenauswertung (75%);
- Mitwirkung bei der Erstellung der englischsprachigen Publikation (40%)

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

VII.3

Curriculum vitae

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

VII.4 Danksagung

Ich möchte mich auf diesem Wege bei den Personen bedanken, die mir bei der Erstellung dieser Doktorarbeit geholfen und mich unterstützt haben.

Durch ihr Wissen, ihre Zeit, aber auch durch ihre Geduld und Verzicht auf gemeinsame Stunden und Unternehmungen haben sie dazu beigetragen, dass es mir möglich war diese Promotion anzufertigen.

Herzlichen Dank!

Namentlich möchte ich gerne folgenden Personen danken:

Anja und Emil – danke für eure Geduld mit mir und danke für die Stunden, in denen ihr es mir ermöglicht habt, mich zurückzuziehen! Danke für eure motivierenden „Ansagen“!

Herrn Prof. Dr.med. Willehad Boemke – danke für die Geduld und den unermüdlichen Einsatz mich immer daran zu erinnern, dass ich diese Arbeit erstellen will! Herzlichen Dank für die kritischen und konstruktiven Anmerkungen und Ideen – sowohl für die Publikation, wie auch bei der Anfertigung der Monographie!

Frau Prof. Dr.med. Claudia Spies – danke für die bereitgestellten Ressourcen und die Möglichkeit das Projekt im Rahmen meiner klinischen Arbeit durchführen zu können!