

ANÄSTHESIE NACHRICHTEN

Zeitschrift für Anästhesiologie, Intensiv-, Notfall-, Schmerz- und Palliativmedizin



**Neuromuskuläre Blockade –
Sugammadex kann postoperative
pulmonale Komplikationen senken**

Offizielles Organ der Österreichischen Gesellschaft
für Anästhesiologie, Reanimation und Intensivmedizin

Ö G A R I
■ ■ ■ ■ ■

Kooperationspartner: Österreichische Palliativgesellschaft (OPG)

Neuromuskuläre Blockade – Sugammadex kann postoperative pulmonale Komplikationen senken

Neuromuskuläre Residualblockaden nach Gabe nicht-depolarisierender Muskelrelaxanzien (NMBA) erhöhen das Risiko für postoperative pulmonale Komplikationen. Wird der Einsatz eines NMBA-Reversors in Betracht gezogen, scheint Sugammadex dem älteren Neostigmin überlegen zu sein.

Obwohl in der Vergangenheit zahlreiche Verbesserungen im Bereich der Operationstechniken, der Patient*innen-Auswahl und des perioperativen Managements vorgenommen wurden, stellen in der Thoraxchirurgie postoperative pulmonale Komplikationen (PPC) immer noch eine der Hauptursachen für postoperative Mortalität und Morbidität dar. PPC verschlechtern nachweislich die Behandlungsergebnisse und verlängern die notwendige Aufenthaltsdauer im Krankenhaus. Ein wesentlicher modifizierbarer Risikofaktor sind unzureichend behandelte neuromuskuläre Blockaden an der motorischen Endplatte nach Applikation von NMBA im Zuge der Narkose. Da die Wirkung des Cholinesterase-Inhibitors Neostigmin verzögert eintritt und intraindividuell variiert, wurden Anstrengungen unternommen neue Medikamente zu entwickeln, um die Notwendigkeit einer trachealen Reintubation auf Postanästhesie-Stationen zu verhindern. Sugammadex, ein synthetisch hergestelltes gamma-Cyclodextrin, dürfte diese Anforderungen erfüllen – es bindet hochselektiv steroidale NMBA wie Rocuronium und inaktiviert diese [1].

Restparalysen erkennen und behandeln

Residualblockaden – definiert als eine Train-of-Four-Ratio (TOFR) von $<0,9$ – sind auf Postanästhesie-Stationen häufig anzutreffen. TOF beschreibt eine Serie von vier elektrischen Reizen im Abstand von 0,5 Sekunden, welche es ermöglicht die muskuläre Antwort quantitativ zu messen. Der ob-

jektivierbare Quotient zwischen dem vierten und ersten Impuls (T4/T1) heißt TOFR. Eine aktuelle doppelblinde, randomisierte, prospektive Studie, die Patient*innen mit videoassistierter thorakoskopischer Operation zur Resektion von Lungenkrebs einschloss, verglich die beiden NMBA-Reversoren Neostigmin (0,05 mg/kg) und Sugammadex (2 mg/kg) [2]. Die Single-Center Studie umfasste insgesamt 100 Teilnehmer*innen, die zu gleichen Teilen der Neostigmin- bzw. Sugammadex-Gruppe zugewiesen wurden. Primärer Endpunkt war die Häufigkeit von PPC sowie die Zeit zum Erreichen einer TOFR von $\geq 0,9$. Sugammadex zeigte sich Neostigmin überlegen und erzielte eine schnellere Erholung nach Rocuronium/Vecuronium-induzierter neuromuskulärer Blockade. Zudem resultierte die niedrigere Inzidenz von PPC in der Sugammadex-Gruppe (20 % vs. 42 %; $p=0,017$) in einer kürzeren Dauer auf der Aufwachstation und einem kürzeren postoperativen Krankenhausaufenthalt.

Sugammadex vs. Neostigmin in der Thoraxchirurgie

Die Aufhebung von Residualblockaden mit NMBA-Reversoren ist Bestandteil der klinischen Praxis vor endotrachealen Extubationen. Im Gegensatz zu Sugammadex ist Neostigmin allerdings kein spezifisches Gegenmittel. Höhere Neostigmin-Dosen sind deshalb unter anderem mit Muskelschwäche und einer Zunahme von PPC assoziiert. So kommt eine Metaanalyse zu dem Schluss, dass

nach Extubation unter hochdosiertem Neostigmin ($>0,6$ mg/kg) bei einer TOFR $>0,9$, mehr Atelektasen, Lungenödeme, tracheale Reintubationen sowie prolongierte Krankenhausaufenthalte die Folge sein könnten [3,4]. Auch andere Publikationen berichten von vermehrten Residualblockaden unter Neostigmin, etwa die nicht-randomisierte Studie von Murphy et al [5]. Von den 200 eingeschlossenen Patient*innen, die sich einer videoassistierten Thoraxoskopie unterzogen, erhielt die eine Hälfte Neostigmin, die andere Sugammadex. Der Prozentsatz der Patient*innen mit Residualblockade bei trachealer Extubation war unter Neostigmin wesentlich größer als unter Sugammadex (80 % vs. 6 %).

Moon et al. untersuchten 92 Patient*innen nach Thoraxchirurgie, wobei der primäre Endpunkt auf der Inzidenz von thoraxchirurgischen Eingriffen basierten hypoxämischen Episoden in der frühen postoperativen Phase beruhte [6]. Sugammadex bewirkte eine schnellere Aufhebung der neuromuskulären Blockade und hatte gegenüber Neostigmin eine verringerte Anzahl postoperativer hypoxischer Episoden zur Folge. Song und Kolleg*innen demonstrierten in ihrer retrospektiven Beobachtungsstudie mit 257 thoraxchirurgischen Patient*innen, die sich einer offenen Lobektomie unterzogen, den Vorteil von Sugammadex versus Neostigmin aufgrund einer verkürzten Aufenthaltsdauer (10 vs. 12 Tage) und einer geringeren Inzidenz von Atelektasen (18 % vs. 30 %) [7]. Um-

gekehrt beziffert die retrospektive Kohortenstudie von Li und Kolleg*innen an über 10.000 Patient*innen die Gesamtinzidenz von PPC mit 5,5%, davon 5,9% unter Neostigmin versus 4,2% unter Sugammadex – ein nicht-signifikanter Unterschied [8]. Diese widersprüchlichen Ergebnisse könnten auf die generell unscharfe Definition von PPC zurückzuführen sein.

Künftige Herausforderungen

Quantitative Messungen der neuromuskulären Aktivität im Rahmen des neuromuskulären Monitorings zur Erreichung einer TOFR von $\geq 0,9$ sind der Goldstandard,

um Restparalysen zu entdecken, werden jedoch nach wie vor zu wenig konsequent umgesetzt. Darüber hinaus haben viele Publikationen das Problem einer zu geringen Teilnehmer*innenzahl, fehlender Randomisierung und/oder eines Single-Center bzw. retrospektiven Designs. Kapnographie-Messungen im Aufwachraum oder eine grundlegende Beurteilung der Lungenfunktionsparameter anhand spirometrischer Daten könnten in größeren, prospektiven, multizentrischen, randomisiert-kontrollierten Studien zusätzliche Daten zum Einsatz von Sugammadex liefern, um ein-

deutige Implikationen für den klinischen Alltag zu gewinnen. Der gegenwärtige Fokus auf optimierte perioperative Abläufe zur Verringerung der Aufenthaltsdauer spricht jedenfalls für dessen Einsatz und scheint ein Schritt in die richtige Richtung [1, 9].

Literatur

1. Sharma A, Campos JH J (2022) Cardiothorac Vasc Anesth. S1053–0770(22)00381–0
2. Yu Y et al J Cardiothorac Vasc Anesth. S1053–0770(22)00212–9
3. Grosse-Sundrup M et al (2012) BMJ. 345:e6329
4. Sasaki N et al (2014) Anesthesiology. 121:959–968
5. Murphy GS et al (2021) Anesth Analg. 133(2):435–444
6. Moon TS et al (2020) J Clin Anesth. 64:109804
7. Song SW et al (2021) J Cardiothorac Surg. 16(1): 45
8. Li G et al (2021) Anesthesiology. 134(6): 862–873
9. Naguib M et al (2018) 127(1):71–80
10. Arbous MS et al (2005) Anesthesiology 102: 257–268
11. Skyler L et al (2021) J Emerg Med 60: 44–53
12. Cammu GV et al (2020) Anaesthesia and Intensive Care 48: 73–75
13. Maodong R et al (2020) Health Econ Rev doi: 10.1186/s13561–020-00292
14. Hasibeder W et al (2022) ÖGARI Empfehlungen für das Monitoring von Patient*innen und die personelle Ausstattung von Fachabteilungen für Anästhesiologie und Intensivmedizin. Anästhesie Nachrichten Sonderdruck JG 4

Kommentar Prim. Univ.-Prof. Dr. Walter Hasibeder, Krankenhaus St. Vinzenz, Zams



© Anna Rauchenberger

Restrelaxierung ist gefährlich und gilt als unabhängiger Risikofaktor für Anästhesie-assoziierte Morbidität und Mortalität [10]. Mit Sugammadex, einem synthetisch hergestellten gamma-Cyclodextrin das hochselektiv steroidale NMBA wie Rocuronium irreversibel bindet, haben Anästhesist*innen erstmals ein Medikament in der Hand, das selbst

tiefe neuromuskuläre Blockaden in wenigen Minuten aufhebt [11]. Natürlich kosten Innovationen mehr Geld und es gibt Krankenanstalten in denen die Verwendung von Sugammadex als wesentlicher Kostenfaktor in der Anästhesie gesehen wird und daher nach wie vor Neostigmin zur Reversierung neuromuskulärer Blockaden herangezogen wird. Zudem wird in der klinischen Praxis noch immer von der routinemäßigen Erfassung neuromuskulärer Blockaden durch quantitative Relaxometrie abgesehen und das, obwohl die Gefahren der Restrelaxierung schon lange bekannt sind [12]. Folgende Fakten sprechen aus meiner Sicht klar für eine Reversierung neuromuskulärer Blockaden mit Sugammadex:

- Eine Restrelaxierung ist wahrscheinlich, neben ungenügend behandelten postoperativen Schmerzen, die schlimmste Erfahrung die ein wacher Patient/eine wache Patientin im Rahmen eines stationären Aufenthalts machen kann. Das Gefühl nicht richtig durchatmen zu können bis hin zum Erstickengefühl kann

zu dauerhaften psychischen Belastungsstörungen führen.

- Tiefe neuromuskuläre Blockaden (Posttanic Count PTC<3), wie sie z. B. in der laparoskopischen Chirurgie notwendig sein können, sind nicht durch die Gabe von Neostigmin, ohne wesentliche Verlängerung der Anästhesiezeiten, ausreichend zu Reversieren. Im Gegensatz zu Neostigmin kann, durch eine Dosiserhöhung von Sugammadex, jeder tiefe neuromuskuläre Block durch Rocuronium rasch aufgehoben werden.
- OP-Minuten sind teuer! Die eingesparten OP-Zeiten durch rasche und sichere Reversierung neuromuskulärer Blockaden rechtfertigt die zusätzlichen Kosten durch den Einsatz von Sugammadex [13]. Gerade in der Anästhesie geht es aus meiner Sicht hauptsächlich um Patient*innen-sicherheit! Restblöcke, als Risikofaktor für Hypoxämien und pulmonale postoperative Komplikationen, sind durch den Einsatz quantitativer Relaxometrie völlig vermeidbar – daher ist die Verwendung von Muskelrelaxantien ohne geeignetes Monitoring in der klinischen Praxis strikt abzulehnen! Das hat die Österreichische Gesellschaft für Anästhesiologie, Reanimation und Intensivmedizin (ÖGARI) auch dezidiert in ihrem Papier zum Thema „ÖGARI Empfehlungen für das Monitoring von Patient*innen und die personelle Ausstattung von Fachabteilungen für Anästhesiologie und Intensivmedizin“ gefordert [14].

Fachkurzinformation

Bezeichnung des Arzneimittels: Bridion 100 mg/ml Injektionslösung

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 ml enthält Sugammadex-Octanatrium entsprechend 100 mg Sugammadex. Jede Durchstechflasche mit 2 ml enthält Sugammadex-Octanatrium entsprechend 200 mg Sugammadex. Jede Durchstechflasche mit 5 ml enthält Sugammadex-Octanatrium entsprechend 500 mg Sugammadex. **Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:** Enthält 9,7 mg/ml Natrium. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Salzsäure 3,7 % (zur pH-Einstellung) und/oder Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Aufhebung der durch Rocuronium oder Vecuronium induzierten neuromuskulären Blockade bei Erwachsenen. Kinder und Jugendliche: Sugammadex wird nur zur routinemäßigen Aufhebung einer Rocuronium-induzierten Blockade bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 17 Jahren empfohlen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **Ausgewählte besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:** Bitte beachten Sie die vollständigen Angaben in der aktuellen Fachinformation zu: Überwachung der Atemfunktion während der Erholung, Wiederauftreten der neuromuskulären Blockade, Auswirkung auf die Hämostase, Wartezeiten vor wiederholter Verabreichung neuromuskulär blockierender Substanzen nach Aufhebung der neuromuskulären Blockade mit Sugammadex, eingeschränkte Nierenfunktion, flache Narkose, ausgeprägte Bradykardie, eingeschränkte Leberfunktion, Anwendung auf Intensivstation, Anwendung zur Aufhebung anderer neuromuskulär blockierender Substanzen als Rocuronium oder Vecuronium, verlängerte Erholungszeit, Arzneimittelüberempfindlichkeitsreaktionen und Natrium. **Ausgewählte Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen:** Bitte beachten Sie die allgemeinen Informationen in der aktuellen Fachinformation zu Toremifen, Fusidinsäure und hormonellen Kontrazeptiva. In in-vitro-Tests wurde eine pharmakodynamische Wechselwirkung (Verlängerung der aPTT und PT) mit Vitamin-K-Antagonisten, unfraktioniertem Heparin, niedermolekularen Heparinoiden, Rivaroxaban und Dabigatran beobachtet. **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit:** **Schwangerschaft:** Für Sugammadex liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen. Bei der Anwendung in der Schwangerschaft ist Vorsicht geboten. **Stillzeit:** Es ist nicht bekannt, ob Sugammadex in die Muttermilch ausgeschieden wird. Tierexperimentelle Studien zeigen eine Exkretion von Sugammadex in die Muttermilch. Die orale Resorption von Cyclodextrinen ist im Allgemeinen gering, und nach einmaliger Anwendung in der Stillzeit ist keine Auswirkung auf das gestillte Kind zu erwarten. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Sugammadex verzichtet werden soll / die Behandlung mit Sugammadex zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden. **Fertilität:** Die Wirkungen von Sugammadex auf die menschliche Fertilität wurden nicht untersucht. Tierstudien zur Beurteilung der Fertilität ergaben keine schädigenden Wirkungen. **Ausgewählte Nebenwirkungen:** Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$): Husten, Luftwegkomplikation der Anästhesie, Narkosekomplikationen, prozedurale Hypotonie und prozedurale Komplikationen. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Alle übrigen therapeutischen Mittel, Antidote, ATC-Code: V03AB35. **Inhaber der Zulassung:** Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Niederlande. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig, NR. **Stand der Information:** Jänner 2022. Weitere Angaben zu Dosierung und Art der Anwendung, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, Nebenwirkungen, Überdosierung, Pharmakologische Eigenschaften und Pharmazeutische Angaben sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.



Es ist Ihre Entscheidung
wie es Ihren Patienten geht.

Mit Bridion® können Sie Patienten schnell und effektiv reversieren¹

bridion®
sugammadex



Bridion® kann:

- durch eine vorhersehbare, vollständige und schnelle Reversierung von moderater und tiefer neuromuskulärer Blockade die Patientensicherheit verbessern¹
- für den Einsatz bei einer Vielzahl von chirurgischen Eingriffen und Patientengruppen geeignet sein²
- die intra- und postoperative Erfahrung für das Operationsteam verbessern, was die Effizienz im OP erhöht³