

Facharbeit

Thema:

„Antagonisierung von Rocuronium mittels Sugammadex
oder der Kombination von Neostigmin und Glycopyrronium
unter Berücksichtigung medizinischer und wirtschaftlicher
Faktoren“

ATA/OTA Schule Traunstein

Jahrgang 2020/2023

Jochen Stather

Kursleitung: Liliane Wondra

Abgabedatum: 01.12.2022

Für alle, die mich bei meinem Schritt aus der Komfortzone heraus unterstützt und an mich geglaubt haben.

Was wäre das Leben, hätten wir nicht den Mut, etwas zu riskieren?

Vincent van Gogh

Für diese Arbeit wird eine männliche Schreibweise verwendet. Dadurch sollen eine bessere sprachliche Lesbarkeit und ein höheres Textverständnis gewahrt bleiben. Sämtliche Personen und Bezeichnungen beziehen sich dabei gleichermaßen auf alle Geschlechter.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	6
Tabellenverzeichnis	6
1. Einleitung	7
2. Methodik	8
2.1. Erhebung der Patientendaten	8
2.2. Betriebswirtschaftliche Daten.....	8
3. Anatomie und Physiologie	9
3.1. Neuromuskuläre Übertragung.....	9
4. Pharmakologie	10
4.1 Unterscheidung der Relaxanzen.....	10
4.1.1 Depolarisierende Relaxanzen	10
4.1.2 Nicht depolarisierende Relaxanzen (NDMR)	10
4.2 Wirkaufhebung bei nicht depolarisierenden Muskelrelaxanzen	11
4.2.1 Antagonisierung mittels Cholinesterasehemmer	11
4.2.2 Reversierung mittels Sugammadex	13
4.3 Rocuronium.....	14
4.4 Sugammadex.....	14
4.5 Kombipräparat aus Neostigmin und Glycopyrroniumbromid	15
5. Studienergebnisse	16
5.1 Statistische Daten	16
5.2 Auswertung der medizinischen Parameter	17
5.2.1 Medizinische Parameter bei Enkapsulierung mittels Sugammadex	17
5.2.2 Medizinische Parameter bei Antagonisierung mittels Neostigmin + Glycopyrronium.....	19
5.3 Auswertung der betriebswirtschaftlichen Ergebnisse	20
6. Kritische Stellungnahme	22
Literaturverzeichnis	24
Anhang	26
Eidesstattliche Erklärung	27

Abkürzungsverzeichnis

ACh	Acetylcholin
ASA	Skala zur Risikobewertung von Patienten im OP
AWR	Aufwachraum
CAVE	Vorsicht!
EKG	Elektrokardiogram
HF	Herzfrequenz
KSOB	Kliniken Südostbayern
MH	Maligne Hyperthermie
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule, Medizinische Maßeinheit
nAChR	Nikotinerger Acetylcholinrezeptor
NDMR	Nicht depolarisierendes Muskelrelaxanz
O ₂	Sauerstoff
OP	Operation
PONV	Postoperative nausea and vomiting, Postoperative Übelkeit und Erbrechen
RR	Riva Rocci, Art der Blutdruckmessung, Synonym für Blutdruck
RSI	Rapid sequence intubation auch Ileuseinleitung genannt. Verändertes Einleitungsprotokoll bei akuter Aspirationsgefahr
TEP	Totalendoprothese
TOF	Train-of-four. Eine Art des neuromuskulären Monitorings (Relaxometrie). Durch eine elektrische Stimulation des Nervus ulnaris wird die Kontraktion des Musculus adductor pollicis mit einem Beschleunigungsmesser gemessen und ausgewertet. Bei 4 aufeinander folgenden Impulsen werden die Reizantworten gemessen. Tiefe neuromuskuläre Blockade = keine Reizantwort TOF 0% bei nachlassender Relaxierung zunehmende Reizantworten. 4 Reizantworten TOF 100%. (J. Vater, 2019)

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 (Quelle: Eigendarstellung) Neuromuskuläre Übertragung	9
Abbildung 2 (Quelle: Eigendarstellung) Verdrängung des ACh durch Rocuronium am ACh-Rezeptor	11
Abbildung 3 (Quelle: Eigendarstellung) Wirkung von Neostigmin an der motorischen Endplatte.....	12
Abbildung 4 (Quelle: Eigendarstellung) Enkapsulierung von Rocuronium durch Sugammadex.....	13
Abbildung 5 (Quelle: Eigendarstellung) Herzfrequenzentwicklung vor/nach Sugammadexgabe.....	17
Abbildung 6 (Quelle: Eigendarstellung) Systolenentwicklung vor/nach Sugammadexgabe.....	18
Abbildung 7 (Quelle: Eigendarstellung) Herzfrequenzentwicklung vor/nach Neostigmin + Glycopyrronium Gabe	19
Abbildung 8 (Quelle: Eigendarstellung) Systolenentwicklung vor/nach Neostigmin + Glycopyrronium Gabe	20

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 (Quelle: Eigendarstellung) Kostengegenüberstellung Sugammadex vs. Neostigmin + Glycopyrronium.....	21
--	----

1. Einleitung

Muskelrelaxanzien hemmen die Erregungsweiterleitung an der muskulären Endplatte. Sie werden in der Allgemeinanästhesie eingesetzt um bei der Intubation die Sicht auf den Larynx zu verbessern und das Risiko von Stimmlippschäden zu verringern. Intraoperativ sollen sie die Eingriffsbedingungen für den Operateur optimieren. (J. Vater, 2019)

Für absehbar kurze Eingriffe steht als depolarisierendes Relaxans Succinylcholin mit einem hohen Nebenwirkungsspektrum zur Verfügung. (J. Vater, 2019) Bei Operationen im abdominalen aber auch orthopädischen Bereich gilt inzwischen Rocuronium als Routinerelaxanz. (Striebel, 2020) Aufgrund der guten Antagonisierbarkeit wird Rocuronium zunehmend auch in der präklinischen und klinischen Notfallmedizin eingesetzt. (K. Enke, 2016)

Zur Beendigung einer Muskelblockade stehen bei nicht depolarisierenden Relaxanzien zwei unterschiedliche Wirkstoffgruppen zur Verfügung: Neostigmin als klassischer, kompetitiver Antagonist sowie Sugammadex für Rocuronium und Vecuronium, das den Wirkstoff enkapsuliert und irreversibel bindet. (Striebel, 2020) (Organon, 2021)

Mit Sugammadex können selbst tiefe neuromuskuläre Blockaden (TOF 0%) rasch und sicher revertiert werden. Die Reversion einer moderaten Blockade erfolgt im Vergleich zu Neostigmin im Mittel 17 Minuten schneller (F. Marti, 2017) und deutlich nebenwirkungsärmer. Neostigmin weist neben einer signifikant längeren Ausleitungszeit ein deutlich höheres Risiko auf Bradykardie, PONV, postoperative residuelle Blockaden (A.-M. Hristovska, 2017) sowie ein erhöhtes Risiko für pulmonale Komplikationen (S. Kheterpal, 2020) und eine erhöhte Inzidenz für postoperative Nachbeatmungen (W. E. Hurford, 2020) auf.

In einer Umfrage unter 340 Anästhesisten stellte sich trotzdem heraus, dass Sugammadex in 23% der Kliniken gar nicht und in 34% der Kliniken nur nach Freigabe durch einen Oberarzt oder Chefarzt im Einzelfall verwendet werden darf. (Stather, 2022)

„Sugammadex darf nur im äußersten Notfall verwendet werden und jede Verwendung muss in einem extra Buch dokumentiert werden. Das Zeug kostet uns ein Vermögen...“ (Anonym, 2022)

Aktuell kostet die Ampulle Sugammadex mit 200mg Wirkstoff 78,44€ (KSOB Apotheke, 2022) und das ist der Grund, warum ein sicheres, extrem nebenwirkungsarmes Medikament in vielen Kliniken nicht oder sehr restriktiv angewendet wird – zum Schaden der Patienten, da ein deutlich höheres Risiko für postoperative Komplikationen in Kauf genommen wird. (A.-M. Hristovska, 2017)

Ist diese Sichtweise die Richtige? Kostendruck, noch verstärkt durch die aktuelle Energiepreise und Beschaffungsprobleme in fast allen Bereichen bestimmt auch das Handeln in der Klinik, aber wird in diesem Fall richtig gehandelt? Diese Frage soll in dieser Arbeit untersucht und beantwortet werden.

2. Methodik

2.1. Erhebung der Patientendaten

Die Datenerhebung erfolgte im Krankenhaus Trostberg über einen Zeitraum von 8 Wochen mittels eines Fragebogens (Anhang 1). Der Fragebogen erfasst statistische Daten wie Alter, Geschlecht, ASA, OP-Fachrichtung, sowie spezifische Daten, wie Blutdruck direkt vor und nach der Gabe des Antagonisten, Herzfrequenz vor und nach Gabe des Antagonisten, verwendeter Antagonist und verwendete Menge, TOF Wert vor und im Verlauf nach der Gabe, Verweildauer im Aufwachraum, sowie eventuelle Auffälligkeiten und Komplikationen im AWR.

Der Fragebogen wurde intraoperativ vom zuständigen Anästhesisten und im Aufwachraum vom zuständigen Pflegepersonal geführt. Die Datenerfassung erfolgte anonym, d.h. es wurden keine Daten erhoben, die Rückschlüsse auf den einzelnen Patienten zulassen.

Die Erfassung der Daten und die Erstellung des Fragebogens erfolgte unter fachlicher und wissenschaftlicher Begleitung durch den Chefarzt der Anästhesie in Trostberg, Dr. med. Thomas Lipp. Die Datenerhebung wurde nicht bei der Ethikkommission zur Genehmigung eingereicht.

2.2. Betriebswirtschaftliche Daten

Die zur Berechnung der betriebswirtschaftlichen Bewertung erforderlichen Grunddaten wurden vom Leiter des kaufmännischen Controllings der KSOB, Andreas Huber zur Verfügung gestellt. Die der Berechnung der Wirtschaftlichkeit der beiden verwendeten Antagonisten zugrunde liegenden Zahlen basieren auf den Grunddaten von 2019 aus Traunstein, sowie aus den aktuellen Einkaufspreisen der Medikamente aus der Krankenhausapotheke der KSOB in Traunstein.

3. Anatomie und Physiologie

3.1. Neuromuskuläre Übertragung

Die Übertragung eines elektrischen Nervenreizes (Aktionspotential) auf eine Muskelfaser wird durch den Neurotransmitter Acetylcholin vermittelt. Hierbei dient die motorische Endplatte als Verbindung zwischen dem Axon einer Nervenzelle (präsynaptische Membran) und dem Sarkolemm einer Muskelfaser (postsynaptische Membran). Bei Ankunft eines Reizes werden spannungsabhängige Calciumkanäle in der präsynaptischen Endigung geöffnet. Durch den Calciumeinstrom und die somit erhöhte Calciumkonzentration in der Präsynapse fusionieren die Vesikel mit der präsynaptischen Membran, Acetylcholin wird aus den präsynaptischen Vesikeln exozytiert (freigesetzt) und diffundiert durch den synaptischen Spalt. Acetylcholin bindet postsynaptisch an den muskulären nikotinergen Acetylcholin-Rezeptor, was einen Kalium-Ausstrom und einen Natrium-Einstrom zur Folge hat. Der Kationenaustausch verändert das Membranpotential der Muskelzelle in Richtung eines positiven Potentials. Diese Depolarisierung führt zur Öffnung von Calciumkanälen im sarkoplasmatischen Retikulum, die über eine erhöhte Calciumfreisetzung dann eine Muskelfaserkontraktion (Kontraktionszyklus) auslöst. Das Acetylcholin wird anschließend binnen Millisekunden durch das Enzym Acetylcholin-Esterase in der postsynaptischen Membran in Cholin und Azetat gespalten. (J. Vater, 2019) (Uhrig, 2022) (Striebel, 2020) (Wilhelm, 2018) (Angstwurm & Kia, 2013) (Thiel & Roewer, 2014)

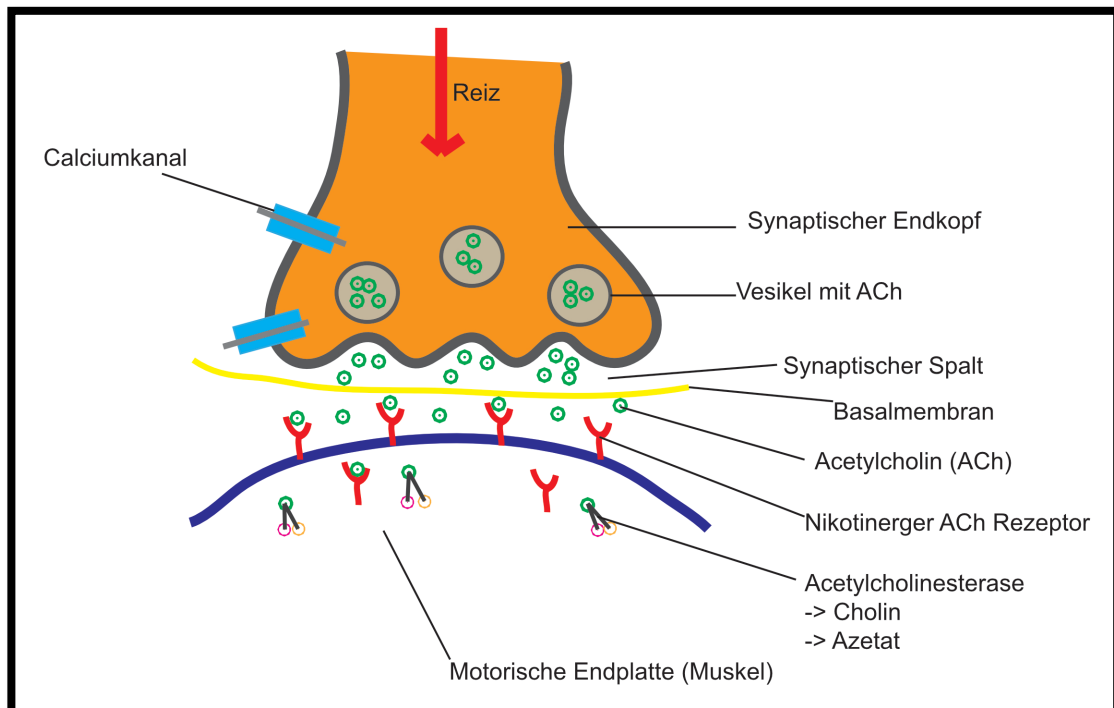


Abbildung 1 (Quelle: Eigendarstellung) Neuromuskuläre Übertragung

4. Pharmakologie

4.1 Unterscheidung der Relaxanzien

Muskelrelaxanzien blockieren die bereits beschriebene Erregungsweiterleitung an der motorischen Endplatte. Dadurch tritt eine reversible Lähmung der Skelettmuskulatur ein, die Wirkdauer ist hierbei von der verwendeten Substanz abhängig. Die Wirkung der Muskelrelaxanzien am Rezeptor erfolgt entweder nach dem Prinzip eines kompetitiven Antagonisten oder nach dem Prinzip eines kompetitiven Agonisten. Anhand des Wirkmechanismus werden Muskelrelaxanzien in depolarisierende und nicht depolarisierende Muskelrelaxanzien (NDMR) eingeteilt. (Wilhelm, 2018)

4.1.1 Depolarisierende Relaxanzien

Wie Acetylcholin (ACh) lagert sich das depolarisierende Muskelrelaxanz am nikotinergen Acetylcholin-Rezeptor an und verursacht dort eine dauerhafte Depolarisierung, die sich durch eine kurzzeitige Faszikulation bei Wirkeintritt manifestiert. Es stellt somit einen Agonisten am nACh-Rezeptor dar. Während das ACh innerhalb von Millisekunden durch die Acetylcholinesterase wieder abgebaut und inaktiviert wird, kann das depolarisierende Relaxans nicht inaktiviert werden und verbleibt einige Minuten in der Rezeptorbindung und verursacht dort eine dauerhafte Depolarisierung. Freigesetztes ACh trifft so auf einen besetzten Rezeptor und eine bereits depolarisierte Muskelzellmembran und kann somit keine Muskelkontraktion mehr auslösen. (Striebel, 2020)

Das Wirkende tritt ein, wenn sich das Relaxanz noch einigen Minuten aus der Rezeptorbindung löst und im Blut durch die Plasmacholinesterase (Pseudocholinesterase) abgebaut wird. Damit werden zunehmend wieder Rezeptoren für das ACh frei. (Uhrig, 2022)

Das einzige in der Praxis verwendete depolarisierende Relaxans ist Succinylcholin. Es kann nicht durch eine erhöhte ACh-Konzentration vom Rezeptor verdrängt werden. Daher ist es nicht antagonistisierbar. Es wird vornehmlich bei einer RSI verwendet, da es eine sehr kurze Anschlagzeit und eine kurze Wirkdauer hat. Typisch ist die Muskelfaszikulation bei Wirkeintritt. CAVE: Succinylcholin kann eine Maligne Hyperthermie (MH) auslösen (Striebel, 2020)

4.1.2 Nicht depolarisierende Relaxanzien (NDMR)

Die NDMR stellen den Hauptteil der in der Anästhesie verwendeten Muskelrelaxanzien. Es bindet an die nikonitergen Acetylcholin-Rezeptoren (nAChR), verursacht dort aber keine Depolarisierung der Muskelzellmembran, es entsteht also keine Muskelkontraktion. Der Wirkmechanismus stellt somit eine Antagonisierung dar.

Das NDMR konkurriert mit dem ACh um den Rezeptorplatz. Entscheidend ist hier die jeweils höhere Konzentration. Ist der Rezeptor mit dem NDMR besetzt, kann das ACh den Rezeptor nicht besetzen und somit keine Muskelzellkontraktion auslösen, wie in Abbildung 2 verdeutlicht. Die Acetylcholinesterase kann das NDMR nicht abbauen, eine Muskeleerregbarkeit tritt erst wieder ein, wenn das NDMR über Lymphe und Blut langsam abtransportiert ist und zunehmend wieder Rezeptoren für ACh zur Verfügung stehen. Eine Antagonisierung ist daher möglich. Zur Gruppe der NDMR gehört das in dieser Arbeit verwendete Rocuronium. (Striebel, 2020)

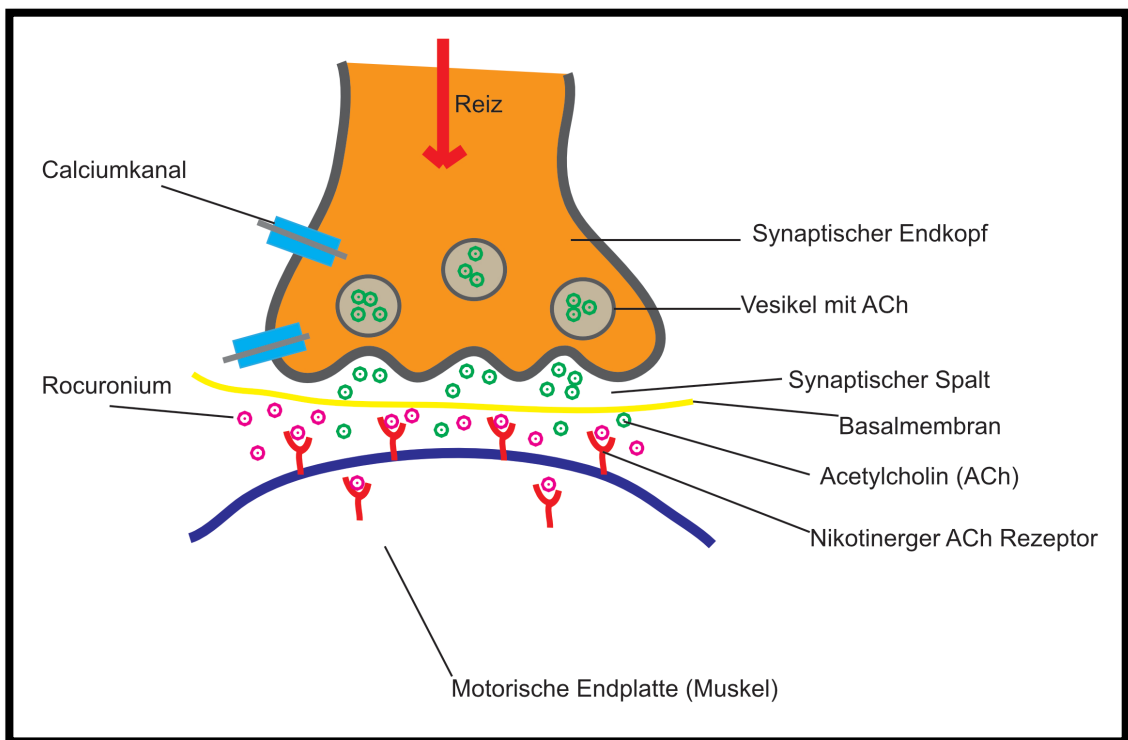


Abbildung 2 (Quelle: Eigendarstellung) Verdrängung des ACh durch Rocuronium am ACh-Rezeptor.

4.2 Wirkaufhebung bei nicht depolarisierenden Muskelrelaxanzien

Die Wirkung eines NDMR kann frühzeitig beendet werden, indem medikamentös die Konzentration des Acetylcholin erhöht wird. Das dann zahlenmäßig überlegene ACh verdrängt den NDMR Wirkstoff schneller aus den Rezeptorverbindungen. (Striebel, 2020) Es stehen zwei Substanzklassen mit vollkommen unterschiedlichen Wirkmechanismen zur Verfügung: Cholinesterasehemmer und Cyclodextrine.

4.2.1 Antagonisierung mittels Cholinesterasehemmer

Der Transmitter für die neuromuskuläre Übertragung, Acetylcholin, wird im neuromuskulären Spalt der motorischen Endplatte durch die Acetylcholinesterase (Cholinesterase) in Acetat und Cholin aufgespalten.

Dies beendet die Wirkung von ACh und gibt den Rezeptor wieder frei, zudem sinkt die Konzentration des vorhandenen ACh. Durch einen Cholinesterasehemmer wird die Cholinesterase, also die Aufspaltung des ACh in Acetat und Cholin gehemmt, somit wird das ACh nicht abgebaut.. Dadurch steigt die Molekülanzahl des ACh im synaptischen Spalt und die NDMR Moleküle werden an der motorischen Endplatte verdrängt. Dies schwächt bzw. beendet die neuromuskuläre Blockade. Dieser Wirkmechanismus ist exemplarisch in Abbildung 3 am Beispiel von Neostigmin dargestellt. (Striebel, 2020)

CAVE: Fällt die AcetylcholinKonzentration wieder ab, kann es zu einer klinisch relevanten Rekarisierung kommen. (Wilhelm, 2018) Typische Vertreter sind Neostigmin und Atropin, bzw. ein Kombipräparat aus Neostigmin und Glycopyrroniumbromid

Aufgrund der indirekten und kompetitiven Wirkweise ist ein gewisses Maß an Spontanerholung notwendig um Cholinesterasehemmer einsetzen zu können. Im TOF Monitoring sollten 3-4 Reizantworten erfolgen, bevor mittels Cholinesterase antagonistisiert werden kann. Der enzymatische Wirkmechanismus verhindert eine beliebige Dosiserhöhung. Ist das Enzym blockiert, bringt eine Dosiserhöhung keine Effektsteigerung. (Wilhelm, 2018) (Uhrig, 2022)

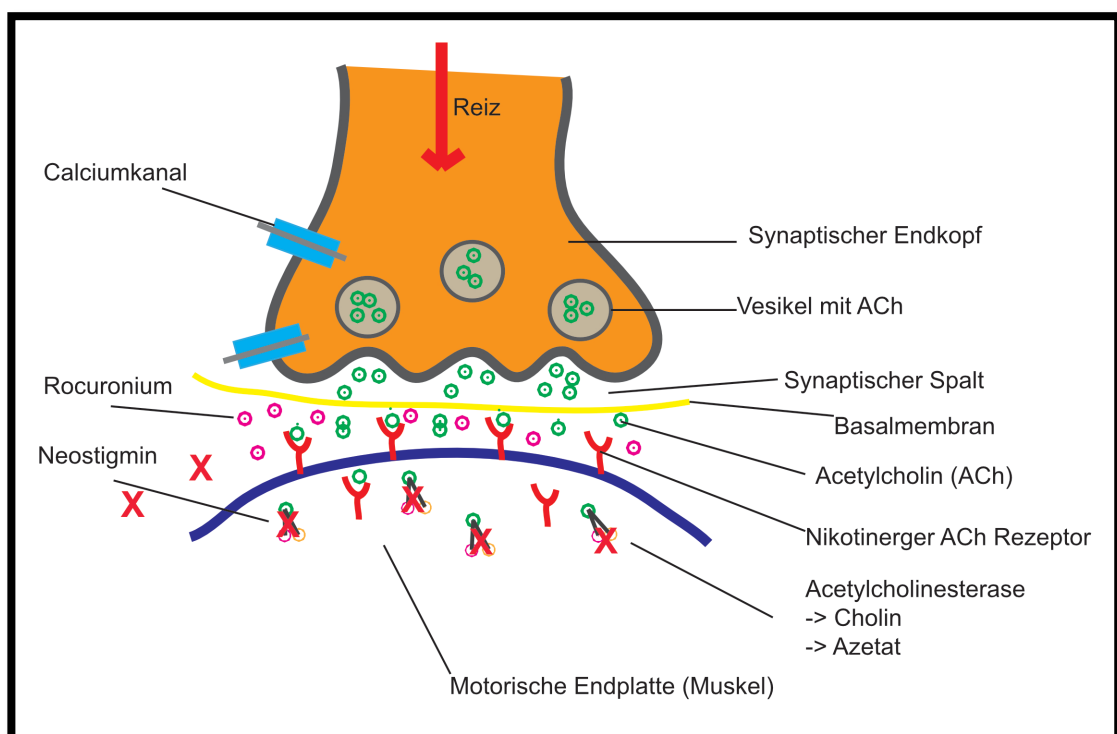


Abbildung 3 (Quelle: Eigendarstellung) Wirkung von Neostigmin an der motorischen Endplatte

Acetylcholin ist nicht nur für die neuromuskuläre Erregungsübertragung an der motorischen Endplatte zuständig, sondern auch ein wichtiger Neurotransmitter an den muskarinergen Rezeptoren des autonomen Nervensystems.

Cholinesterasehemmer wirken daher nicht selektiv an motorischen Endplatte, sondern es kommt auch zu typischen muskarinergen Nebenwirkungen wie Bradykardie, Bronchokonstriktion, abdominelle Spasmen, Miosis, Speichelfluss, Übelkeit und Erbrechen. Um diese Nebenwirkungen abzuschwächen werden Cholinesterasehemmer immer zusammen mit Parasympatholytika wie Atropin oder Glycopyrronium verwendet. (Wilhelm, 2018)

4.2.2 Reversierung mittels Sugammadex

Sugammadex gehört zur Substanzklasse der Cyclodextrine, einer Gruppe zyklischer Oligosaccharide, die eine ringförmige Struktur aus verknüpften Glukosemolekülen und einen zentralen Hohlraum bilden. Durch einen hydrophoben Innenraum und ihre hydrophile Außenfläche sind sie in der Lage, feste und dabei wasserlösliche Einschlussverbindungen mit apolaren organischen Molekülen zu bilden. Sugammadex besteht aus 8 Glukosemolekülen und kann weitgehend spezifisch die steroidal Muskelrelaxanzien wie Rocuronium einschließen (Enkapsulierung). Die Interaktion findet direkt im Plasma statt. Durch die rasche Bindung von Sugammadex an Rocuronium kommt es zum Konzentrationsabfall in dessen Folge das Rocuronium von der Endplatte zurück ins Plasma diffundiert und die muskelrelaxierende Wirkung durch Freiwerden der ACh-Rezeptoren zügig aufgehoben wird. (Uhrig, 2022) (Wilhelm, 2018)

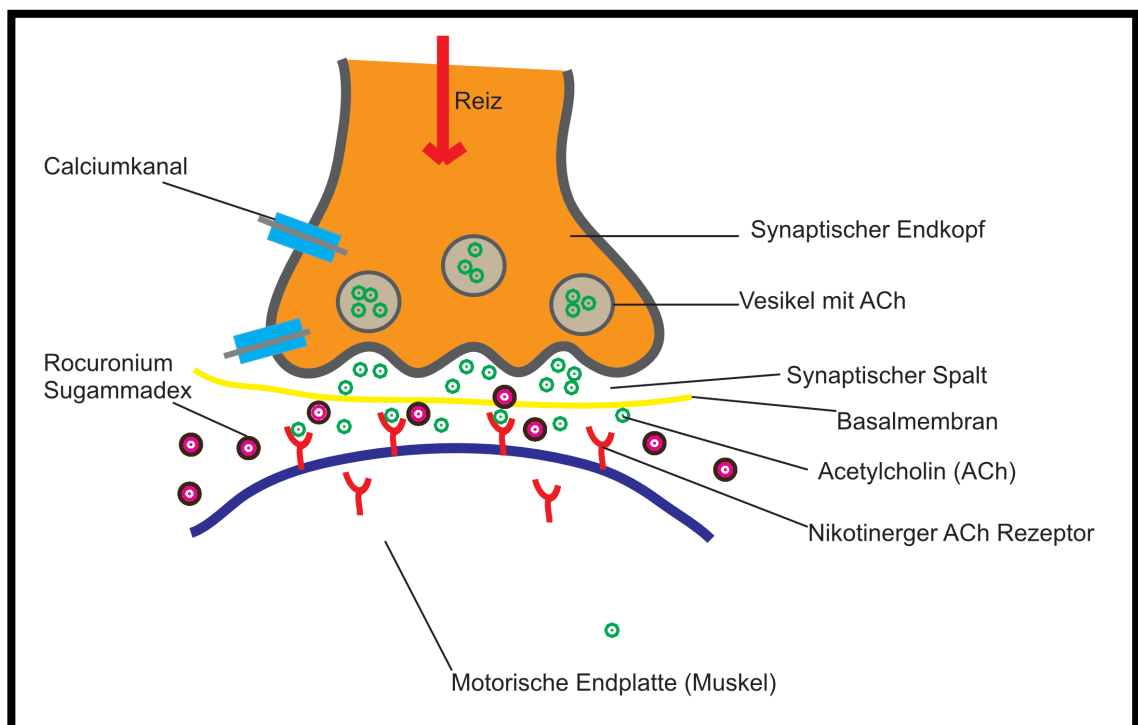


Abbildung 4 (Quelle: Eigendarstellung) Enkapsulierung von Rocuronium durch Sugammadex.

Aufgrund der Interaktion direkt im Plasma ist kein Mindestmaß an Spontanerholung erforderlich, d.h. Sugammadex kann auch bei TOF 0 angewandt werden. Es wurden bisher keine autonomen Nebenwirkungen beobachtet. Der Komplex aus Rocuronium und Sugammadex wird vollständig renal eliminiert. (Wilhelm, 2018)

4.3 Rocuronium

Das 1994 eingeführte, nicht depolarisierende Muskelrelaxans Rocuronium besitzt eine Strukturverwandtschaft mit Vecuronium. Der Name entstand aus „**Rapid Onset Vecuronium**“. Die im Vergleich zu Vecuronium veränderten Eigenschaften führen zu einer deutlich kürzeren Anschlagzeit von 90 – 120 Sekunden. Dies macht Rocuronium zur bestverfügbaren Alternative zu Succinylcholin für die Ileuseinleitung. (Wilhelm, 2018)

Die Standardampulle enthält 5ml mit 50mg Wirkstoff. Die Intubationsdosis beträgt 0,6 mg/kg/KG, für eine RSI kann die Dosis verdoppelt werden. Dies führt zu einer Verkürzung der Anschlagszeit, aber auch zu einer Verlängerung der Wirkdauer. Die Wirkdauer liegt bei 30 – 40 Minuten. (J. Vater, 2019) (Wilhelm, 2018)

Rocuronium gilt durchaus als Routinerelexans bei längeren Operationen im abdominalen aber auch orthopädischen Bereich. (Striebel, 2020) Aufgrund der guten Antagonisierbarkeit wird es zunehmend auch in der präklinischen und klinischen Notfallmedizin eingesetzt. (K. Enke, 2016)

Es erfolgt keine Histaminfreisetzung, bei höherer Dosierung blockiert Rocuronium die ACh-Rezeptoren der postganglionären, parasymphatischen Neurone und kann Tachykardie und Hypertonie auslösen.

Weiters werden Schmerzen im Injektionsbereich genannt. (Striebel, 2020) (ifap Service-Institut für Ärzte und Apotheker, 2022)

Rocuronium sollte bei bekannter Empfindlichkeit gegenüber den Wirkstoffen nicht gegeben werden. (ifap Service-Institut für Ärzte und Apotheker, 2022)

Die Elimination von Rocuronium erfolgt überwiegend hepatobiliär und zu einem kleinen Teil auch renal. Es entstehen keine aktiven Metaboliten. (Wilhelm, 2018)

4.4 Sugammadex

Seit 2008 steht Sugammadex zur Reversierung von Rocuronium und Vecuronium zur Verfügung. (Striebel, 2020) Der Wirkmechanismus wurde bereits unter 4.3.2 beschrieben. Sugammadex ist in Durchstechampullen mit 2 oder 5ml, 1ml = 100mg verfügbar. Je nach Relaxierungsgrad des Patienten werden ab mind. 2 TOF Reizantworten 2 mg/kg/KG bis zu 16 mg/kg/KG direkt nach Relaxansgabe z.B. bei Can't-intubate, can't-ventilate Situationen gegeben.

Mit den genannten Dosierungen kann binnen 2-3 Minuten ein rocuroniuminduzierter Block komplett reversiert werden. (Striebel, 2020) (Wilhelm, 2018)

Als Nebenwirkungen werden Husten, Tachykardie und Bradykardie beschrieben. Wobei davon ausgegangen wird, dass dies eher Reaktionen auf die rasch einsetzende neuromuskuläre Erholung sind. (ifap Service-Institut für Ärzte und Apotheker, 2022) (Wilhelm, 2018)

Vor der Anwendung bei Schwangeren und Stillenden, sowie bei schweren Leber- und Nierenfunktionsstörungen, sowie bei bekannter Überempfindlichkeit sollte eine Risiko-Nutzen Abwägung stattfinden. (Striebel, 2020) (ifap Service-Institut für Ärzte und Apotheker, 2022)

CAVE: Folgende Wirkstoffe können das NDMR aus der molekularen Bindung drängen und somit eine relevante Rekurarisierung verursachen:

- Flucloacillin
- Fuzidinsäure
- Toremifen (Behandlung von Brustkrebs)

(Wilhelm, 2018)

Sugammadex wird vollständig renal metabolisiert. (Wilhelm, 2018)

4.5 Kombipräparat aus Neostigmin und Glycopyrroniumbromid

Das Kombipräparat aus Neostigminsulfat und Glycopyrroniumbromid wird zur Aufhebung einer nicht depolarisierenden (kompetitiven) neuromuskulären Restblockade eingesetzt. (Sintetica, 2022) Das Glycopyrroniumbromid wirkt als Parasympatholytika den muskarinergen Nebenwirkungen entgegen, Neostigmin wirkt als Cholinesterasehemmer. (Wilhelm, 2018)

1 ml der Injektionslösung enthält 0,5 mg Glycopyrroniumbromid und 2,5 mg Neostigminsulfat. Dosierung 1-2 ml Injektionslösung intravenös (i.V.) über 10 – 30 Sekunden oder 0,02 ml/kg/KG i.V. über 10 – 30 Sekunden. Die Dosis kann wiederholt werden, sollte keine adäquate Aufhebung der Blockade erreicht werden.

Eine Maximaldosis von 2 ml sollte nicht überschritten werden, da Neostigmin eine depolarisierende neuromuskuläre Blockade bewirken kann. (Sintetica, 2022)

Es werden als Nebenwirkungen Tachykardien, Bradykardien, Palpitationen, Mundtrockenheit, Harndrang und Harnverhalt sowie Verwirrtheit beschrieben. (Sintetica, 2022)

Nicht angewendet werden sollte das Kombipräparat bei bekannten Überempfindlichkeiten gegen die Wirkstoffe, bei Patienten mit mechanischer Obstruktion des Gastrointestinaltraktes und der Harnwege. (Sintetica, 2022) Sowie bei Asthma bronchiale, Herzinsuffizienz und Patienten im Schock. (ifap Service-Institut für Ärzte und Apotheker, 2022)

Eine gleichzeitige Anwendung mit Suxamethonium soll vermieden werden, da es hier zu einer Wirkverstärkung des Wirkstoffs kommen kann. (ifap Service-Institut für Ärzte und Apotheker, 2022)

Das Arzneimittel wird schnell in die Galle ausgeschieden, Glycopyrroniumbromid wird renal ausgeschieden. (Sintetica, 2022)

5. Studienergebnisse

In der Studie wurde die Wirkung von Sugammadex und des Kombipräparats aus Neostigmin und Glycopyrroniumbromid auf den Metabolismus der Patienten untersucht. Zudem wird das Ergebnis einer betriebswirtschaftlichen Betrachtung unterzogen.

5.1 Statistische Daten

Insgesamt wurden über den Zeitraum von 8 Wochen Daten von 35 Patienten erhoben. Die Daten wurden anonymisiert erfasst und anschließend gesammelt ausgewertet. Von den 35 Fragebögen konnten letztendlich 24 zur Auswertung herangezogen werden. 9 Fragebögen waren unvollständig bzw. nicht schlüssig ausgefüllt und wurden daher nicht berücksichtigt.

Von den erfassten Patienten wurden alle mit Rocuronium relaxiert, 15 (62,5%) mit Sugammadex und 9 (37,5%) mit Neostigmin und Glycopyrronium antagonisiert. 6 (25%) Patienten waren männlich, 18 (75%) weiblich, der Altersmedian lag bei 63 Jahren, wobei der niedrigste Wert bei 25 Jahren und der höchste Wert bei 98 Jahren lag. 14 (58%) Patienten wurden allgemein chirurgisch, 7 (29,1%) orthopädisch und 3 (12,5%) unfallchirurgisch operiert. Mit ASA 1 wurden 3 (12,5%), mit ASA 2 13 (54,1%) und mit ASA 3 8 (33,33%) Patienten klassifiziert.

5.2 Auswertung der medizinischen Parameter

Zur Bewertung der Auswirkungen der Antagonisierung auf den Organismus wurden die folgenden Vitalparameter vor und nach Gabe des Antagonisten gemessen und Dokumentiert:

- Applizierte Menge des Antagonisten
- Blutdruck (Systolisch) mittels NIF Messung
- Herzfrequenz via EKG

Zusätzlich wurde mittels TOF der Stand der Relaxierung vor und nach der Medikamentengabe, sowie die Aufenthaltsdauer im Aufwachraum (AWR) und mögliche Komplikationen und Beschwerden des Patienten im Aufwachraum dokumentiert.

5.2.1 Medizinische Parameter bei Enkapsulierung mittels Sugammadex

Die Gabe des Antagonisten erfolgte bei 7 (46,6%) Patienten bei einem TOF von 0%, bei 7 (46,6%) Patienten bei einem TOF <50% und bei 1 Patienten (6,6%) bei einem TOF >50%. Alle Patienten erreichten nach der Antagonisierung einen TOF >90%.

Abbildung 5 zeigt, dass die durchschnittliche Herzfrequenz (HF) der Patienten unmittelbar vor der Antagonisierung bei einem Wert von 71 Schlägen/Minute, 2,5 Minuten nach der Gabe von Sugammadex bei durchschnittlich 69 Schlägen/Minute lag. Dies entspricht einer Senkung von durchschnittlich 2,9%.

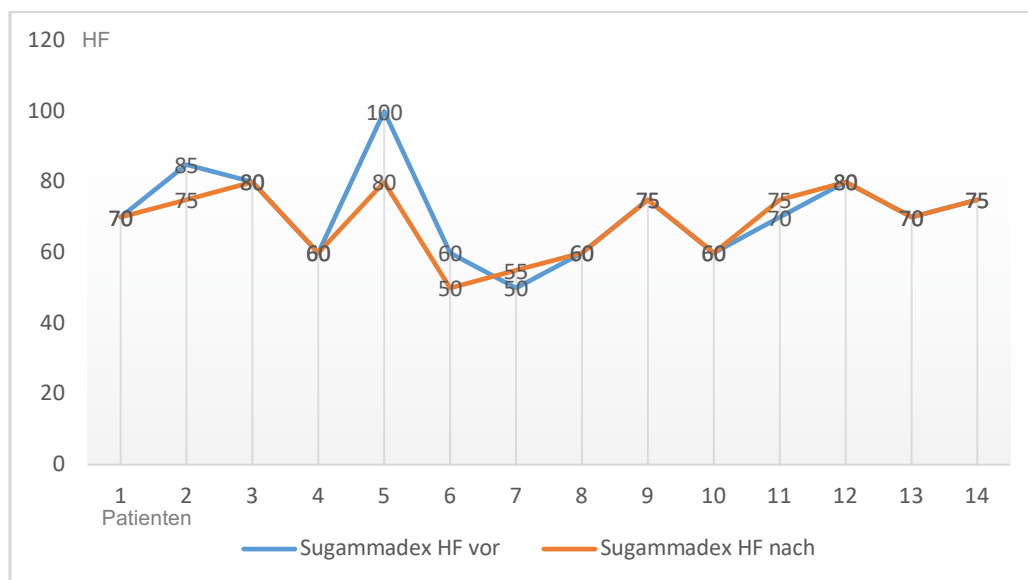


Abbildung 5 (Quelle: Eigendarstellung) Herzfrequenzentwicklung vor/nach Sugammadexgabe

Der durchschnittliche systolische Blutdruckwert unmittelbar vor der Gabe von Sugammadex lag bei der Patientengruppe bei 119 mmHg, 2,5 Minuten nach der Sugammadexgabe bei 124 mmHg. Dies entspricht einer Steigerung von 4,2%.

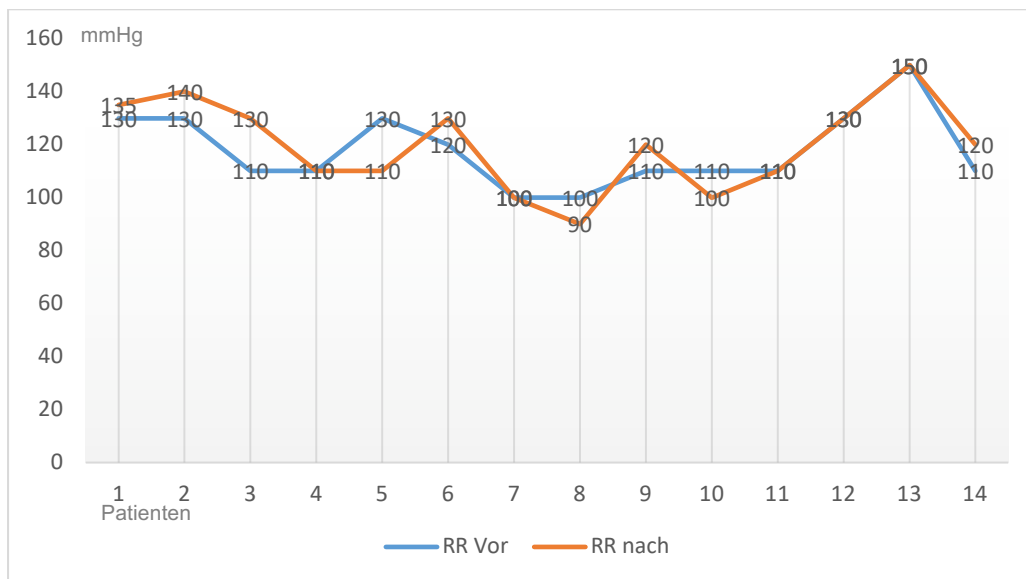


Abbildung 6 (Quelle: Eigendarstellung) Systolenentwicklung vor/nach Sugammadexgabe

Die durchschnittliche AWR-Verweildauer der mit Sugammadex antagonisierten Patienten lag bei 98 Minuten, wobei die kürzeste Verweildauer bei 60 Minuten und die längste bei 120 Minuten lag. Hierbei wurde die Schwere und Dauer der Operationen und eine daraus eventuell resultierende verlängerte AWR Verweildauer nicht berücksichtigt.

Zu aufwachraumtypischen Komplikationen kam es bei 8 (53,3%) Patienten. 4 (26,7%) Patienten benötigten postoperativ die Gabe von bis zu 2 Liter O₂ zur Sicherstellung einer suffizienten Sauerstoffsättigung. Die Gabe von O₂ im Zusammenhang mit Komorbiditäten wurde nicht erhoben. Bei 4 (26,7%) Patienten wurde eine weitere Analgesie im AWR erforderlich. Ein Zusammenhang der Sauerstoffgabe und der Analgesie wurde nicht erfasst. Bei 8 Patienten (53,3%) wurden keine AWR typischen Komplikationen festgestellt.

Im Durchschnitt wurden den Patienten 87mg Sugammadex appliziert. Der niedrigste Wert lag hierbei bei 60 mg (4 Patienten), der Höchste bei 150 mg (1 Patient).

5.2.2 Medizinische Parameter bei Antagonisierung mittels Neostigmin + Glycopyrronium

Die Gabe des Antagonisten erfolgte bei 0 (0%) Patienten bei einem TOF von 0%, bei 6 (66,6%) Patienten bei einem TOF <50% und bei 3 Patienten (33,3%) bei einem TOF >50%. Alle Patienten erreichten nach der Antagonisierung einen TOF >90%.

Die durchschnittliche Herzfrequenz (HF) der Patienten lag unmittelbar vor der Antagonisierung bei einem Wert von 60 Schlägen/Minute, 2,5 Minuten nach der Gabe von Sugammadex bei 79 Schlägen/Minute im Durchschnitt. Dies entspricht einer Steigerung von 32%.

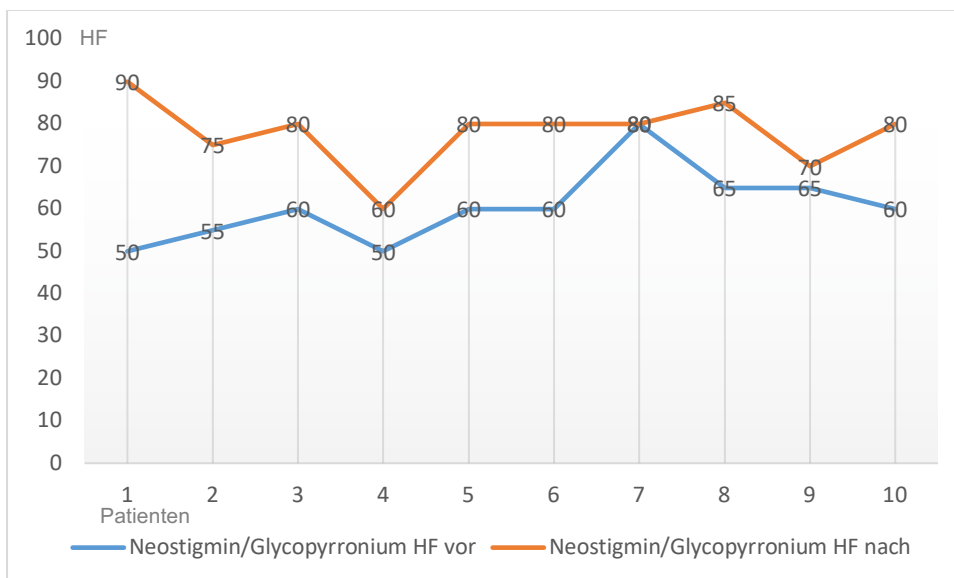


Abbildung 7 (Quelle: Eigendarstellung) Herzfrequenzentwicklung vor/nach Neostigmin + Glycopyrronium Gabe

Wie in Abbildung 8 dargestellt, lag der durchschnittliche systolische Blutdruckwert unmittelbar vor der Gabe von Neostigmin+ Glycopyrronium bei der Patientengruppe bei 106 mmHg, 2,5 Minuten nach der Gabe bei durchschnittlich 136 mmHg. Dies entspricht einer Steigerung von 28%

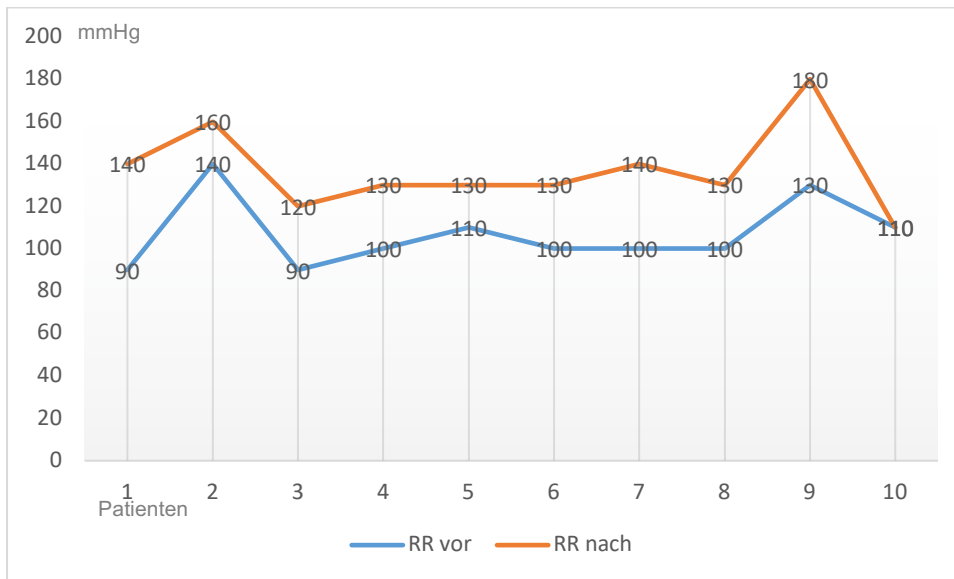


Abbildung 8 (Quelle: Eigendarstellung) Systolenentwicklung vor/nach Neostigmin + Glycopyrronium Gabe

Die durchschnittliche AWR-Verweildauer der mit Neostigmin+Glycopyrronium antagonisierten Patienten lag bei 120 Minuten, wobei die kürzeste Verweildauer bei 90 Minuten und die längste bei 160 Minuten lag. Hierbei wurde die Schwere und Dauer der Operationen und eine daraus eventuell resultierende verlängerte AWR Verweildauer nicht berücksichtigt.

Zu aufwachraumtypischen Komplikationen kam es bei 8 (88,9%) Patienten. 1 (11,1%) Patient benötigte postoperativ die Gabe von bis zu 2 Liter O₂ zur Sicherstellung einer suffizienten Sauerstoffsättigung. Die Gabe von O₂ im Zusammenhang mit Komorbiditäten wurde nicht erhoben. Bei 7 (77,78%) Patienten wurde eine weitere Analgesie im AWR erforderlich. Ein Zusammenhang der Sauerstoffgabe und der Analgesie wurde nicht erfasst. Bei 1 Patient (11,1%) wurden keine AWR typischen Komplikationen festgestellt.

Im Mittel wurden den Patienten 1,7 ml Neostigmin+Glycopyrronium appliziert. Der niedrigste Wert lag hierbei bei 0,6 ml (bei 2 Patienten), der höchste bei 5 ml (bei 1 Patient).

5.3 Auswertung der betriebswirtschaftlichen Ergebnisse

In der betriebswirtschaftlichen Auswertung wurden die Anschaffungspreise der verwendeten Medikamente in Relation zu ihrer Wirkung auf den Patienten, die sich hier konkret in der Verweildauer im Aufwachraum widerspiegelt, gesetzt. Verlängerte Ausleitungszeiten bedingt durch verzögerte Extubation und postoperative Nachbeatmung im OP Saal bei der Antagonisierung durch Neostigmin+Glycopyrronium wurden hierbei nicht berücksichtigt.

Der Einkaufspreis für 1 Ampulle (1ml) Neostigmin+Glycopyrronium (hier Novistig®) liegt aktuell bei 5€ (KSOB Apotheke, 2022) Der durchschnittliche Verbrauch pro Patient lag in der Studie bei 1,7 ml - dies entspricht einem Medikamentenpreis von netto (tatsächlich genutzt) von 8,67€, brutto (2 ganze Ampullen) 10€ pro Patient.

Der Einkaufspreis für 1 Ampulle (2ml) Sugammadex (hier Bridion®) liegt aktuell bei 78,44€ (KSOB Apotheke, 2022) Der durchschnittliche Verbrauch pro Patient lag in der Studie bei 87 mg - dies entspricht einem Medikamentenpreis von netto (tatsächlich genutzt) von 33,80€, brutto (ganze Ampulle) 78,44€ pro Patient.

Die Anästhesieminute (also auch die Aufwachraumminute) kostet lt. Aufstellung der KSOB von 2019 im Krankenhaus Traunstein 7,61€ (Huber, 2019)

Die Aufwachraumverweildauer der Patientengruppe die mit Neostigmin+Glycopyrronium antagonisiert wurde, lag ihm Durchschnitt bei 120 Minuten. Hier entstanden Anästhesiekosten von 913,20 € bei 10,00 € Medikamentenkosten zur Antagonisierung.

Die Aufwachraumverweildauer der Patientengruppe die mit Sugammadex antagonisiert wurde lag ihm Durchschnitt bei 98 Minuten. Hier entstanden Anästhesiekosten von 745,78 € bei 78,44 € Medikamentenkosten zur Antagonisierung.

	Sugammadex	Neostigmin+Glycopyrronium
Kosten AWR	745,78 €	913,20 €
Medikament	78,44 €	10,00 €
Gesamt	824,22 €	923,20 €
Differenz	- 98,98 €	98,98 €

Tabelle 1 (Quelle: Eigendarstellung) Kostengegenüberstellung Sugammadex vs. Neostigmin + Glycopyrronium

Nach dem von Marti et al 2017 vorgestellten Modell, kann der ökonomisch sinnvolle Einsatz von Sugammadex dargestellt werden. Effizienz (Eff) kann als positiver Effekt bedingt durch perioperative Prozessverbesserungen abzüglich der Kosten für die Reversion ($K_{\text{SUGAMMADEX}}$) definiert werden. Kosteneinsparungen können aus der erwarteten Zeitersparnis ($t_{\text{ohne}} - t_{\text{mit}}$) basierend auf den Kosten der Anästhesieminute ($K_{\text{ANÄ}}$) kalkuliert werden. Mit dem Opportunitätsfaktor (F_{OPP}) werden mögliche entgangene Deckungsbeiträge berücksichtigt.

Folgende Formel wird angewendet:

$$\text{Eff} = (t_{\text{ohne}} - t_{\text{mit}}) * K_{\text{ANA}} * F_{\text{OPP}} - K_{\text{SUGAMMADEX}}$$

Typische Werte für F_{OPP} bewegen sich zwischen 1 und 2. Die Kosten pro Anästhesieminute belaufen sich in unserem Krankenhaus auf 7,61 €.

Werden diese Parameter gesetzt, so rechtfertigt sich der Einsatz einer Ampulle Sugammadex an unserer Klinik bei erwarteter Verkürzung der Prozess (hier AWR-Zeit) ab 11 Minuten. (F. Marti, 2017) Berücksichtigt man die in einigen Häusern gängige Praxis des Ampullensplittings, d.h. der Wirkstoff aus einer Ampulle wird auf mehrere Spritzen und Patienten aufgeteilt, so ergibt sich bei den vorliegenden Zahlen bereits eine Rentabilität von Sugammadex bei einer AWR-Zeitverlängerung von 5 Minuten.

Dies ist eine rein kaufmännische Betrachtung, Performanceverbesserungen der chirurgischen Nutzer, verkürzte Überleitungszeiten oder positive Auswirkungen auf die Behandlungsqualität durch Vermeidung von Nebenwirkungen wurden nicht bewertet. (F. Marti, 2017)

6. Kritische Stellungnahme

Das Ergebnis dieser Studie wird in der Metaanalyse von S. Kheterpal, 2020 und in Studien wie z.B. von A. M. Hristovska, 2017 bestätigt: Eine Antagonisierung mit Neostigmin kann zu signifikanten Nebenwirkungen und deutlich verlängerten AWR-Zeiten führen. Obwohl in dieser Studie nicht untersucht, legen die Ergebnisse auch eine signifikante Verlängerung der Ausleitungszeiten nahe. Bei Kosten von 22,10 € / OP-Minute (Huber, 2019) liegt gerade hier ein hohes wirtschaftliches Potential. Sugammadex hingegen zeigt eine deutlich bessere Patientenverträglichkeit und eine erkennbar verkürzte Ausleitungs- und Aufwachraumzeit. Trotzdem wird in vielen Kliniken Sugammadex wie Gold gehandelt und nur im äußersten Notfall und wenn überhaupt, mit hohen Anwendungshürden versehen angewendet.

Das Ergebnis dieser Studie, sowie die Ergebnisse diverser weiterer Publikationen wie W. E. Hurford, 2020 und F. Marti et al, 2017 legen nahe, dass der zu enge Blick auf die reinen Anschaffungskosten die breite Verwendung von Sugammadex verhindert und betriebswirtschaftlich falsch ist.

Aus Sicht der evidenzbasierten Medizin wird die Verwendung von Sugammadex angeraten. Aufgrund des hohen Medikamentenpreises konnte sich Sugammadex bisher jedoch nicht in der Praxis etablieren. Es werden weiterhin Patienten gefährdet, Nebenwirkungen und postoperative Komplikationen in Kauf genommen um zu sparen.

„Gleichzeitig zögert man keine Sekunde ein Einmalbronchoskop für 350 € aus der Sterilverpackung zu ziehen und es dann vielleicht nicht zu verwenden.“ (Kienle, 2022)

Wir verwenden täglich jede Menge sehr teurer Produkte, ohne auch nur einen Gedanken daran zu verschwenden – nur bei der Verwendung von Sugammadex wird der Rotstift angesetzt und die Verwendungshürde sehr hoch gelegt. Und das, obwohl man mit der Verwendung von Sugammadex die Patienten vor teilweise schwerwiegenden Nebenwirkungen schützt und gleichzeitig die Überleitungszeiten im OP verkürzt und die Verweildauer im Aufwachraum reduzieren kann.

Was kann getan werden? Primär sollte der jeweilige Einsatz eines Relaxans genau geprüft und der geplanten OP, dem Patienten und den Umständen angepasst werden. Es stehen inzwischen moderne, nebenwirkungsarme NDMR-Präparate für jeden Einsatz zur Verfügung. Durch den gezielten und überlegten Einsatz kann oftmals eine Antagonisierung am OP Ende vermieden werden. Sinnvoll ist aber in jedem Fall die Verwendung eines antagonisierbaren Relaxans. Sollte eine Antagonisierung notwendig sein, so zeigt sich hier wie in den zuvor genannten Studien, dass Sugammadex trotz des hohen Anschaffungspreises, eine gute und richtige Wahl ist.

Natürlich kann eine so kleine, isolierte Studie nur einen Denkanstoß geben und hoffentlich zu einer größeren, detaillierteren Studie anregen. Nachdenklich machen sollte diese Studie auf jeden Fall. Der Preis ist nicht der alleine ausschlaggebende Parameter, wenn in der Gesamtbetrachtung sogar Geld gespart wird und das Outcome des Patienten nachweislich verbessert werden kann. Denn bei aller Wichtigkeit der Wirtschaftlichkeit, letztendlich geht es immer noch um das Wohl des Patienten!

Literaturverzeichnis

- A.-M. Hristovska, P. D. (14. 08 2017). *Efficacy and safety of sugammadex versus neostigmine in reversing neuromuscular blockade in adults*. Abgerufen am 10 2022 von Cochrane Library: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012763/full>
- Angstwurm, M., & Kia, T. (. (2013). *mediscript StaR 16 - Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie*. München: Elsevier GmbH.
- Anonym, A. (10. 10 2022). (J. Stather, Interviewer)
- F. Marti, G. S. (2017). Betriebswirtschaftliche Überlegungen zum effizienten Einsatz von Sugammadex. *Anästhesie und Intensivmedizin A&I*(58), S. 325-329.
- Huber, A. (2019). *Kaufmännisches Controlling*. Traunstein: KSOB.
- ifap Service-Institut für Ärzte und Apotheker. (21. 10 2022). *Arznei aktuell*. München.
- J. Vater, L. T. (2019). *BASICS Anästhesie, Intensivmedizin und Schmerztherapie*. München: Elsevier Verlag.
- K. Enke, e. a. (2016). *Lehrbuch für präklinische Notfallmedizin 5. Auflage*. Edewecht: Stumpf + Kossendey mbH.
- Kienle, D. F. (22. 10 2022). (Stather, Interviewer)
- KSOB Apotheke. (15. 09 2022). Einkaufsdatenbank. Traunstein .
- Martini CH, B. M. (2014). Evaluation of surgical conditions during laparoscopic surgery in patients with moderate vs deep neuromuscular block. *Br J Anaesth*(112), S. 498-505.
- Organon, N. (2021). Fachinformation Bridion.
- S. Kheterpal, M. T. (2020). Sugammadex versus Neostigmine for Reversal of Neuromuscular Blockade and Postoperative Pulmonary Complications (STRONGER): A Multicenter Matched Cohort Analysis. *Anesthesiology*(132(6)), S. 1371–1381.
- Sintetica. (21. 10 2022). www.sintetica.de. Von Fachinformation Novistig®: <https://sintetica.de/wp-content/uploads/2021/03/FI-Novistig-05-mgml-25-mgml-lnj-DE-Nov-2020.pdf> abgerufen
- Stather, J. (24. 10 2022). *Twitter*. Von https://twitter.com/Der_Tscho/status/1583572239513182210 abgerufen

- Striebel, H. W. (2020). *Anästhesie Intensivmedizin Notfallmedizin*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Thiel, H., & Roewer, N. (2014). Grundlagen der neuromuskulären Übertragung. *Anästhesiologische Pharmakotherapie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Uhrig, M. (2022). *Pharmakologie, das Script*. Stuttgart: Eigenverlag.
- V. Alecci, M. V. (2011). Comparison of primary total hip replacements performed with a direct anterior approach versus the standard lateral approach: peri-operative findings. *Journal of Orthopaedics and Traumatology: official journal of the Italian Society of Orthopaedics and Traumatology*(12), S. 123-129.
- W. E. Hurford, J. A. (2020). Sugammadex versus neostigmine for routine reversal of rocuronium block in adult patients: A cost analysis. *Journal of Clinical Anesthesia, Volume 67*(<https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2020.110027>).
- Wilhelm, W. (2018). *Praxis der Anästhesiologie*. (W. Wilhelm, Hrsg.) Berlin: Springer Verlags GmbH.

Anhang

Erfassungsbogen - Facharbeit

Datum: **Geschlecht:** **Alter:** **ASA:**
Eingriff:

Flac																				
Novi																				
Supa																				

Anästh.-Zeiten	00				15				30				45				00				15				30				45				00				15				30				45			
	AWR - Zeiten																																															
RR																																																
HF	230				230				230				230				230				230				230				230				230				230											
alle 15 Min	180				180				180				180				180				180				180				180				180				180											
+ kurz vor und nach der Antagonisierung	160				160				160				160				160				160				160				160				160				160											
	140				140				140				140				140				140				140				140				140				140											
	120				120				120				120				120				120				120				120				120				120											
TOP Messung post DP alle 30 Min	110				110				110				110				110				110				110				110				110				110											
Bitte ggf. einen 2. Bogen nutzen	90				90				90				90				90				90				90				90				90				90											
	80				80				80				80				80				80				80				80				80				80											
	60				60				60				60				60				60				60				60				60				60											
	40				40				40				40				40				40				40				40				40				40											
TOF																																																

War eine erneute Antagonisierung nötig? **JA** **NEIN**

Wenn JA - wieviel und warum?

Gab es Komplikationen die auf die Antagonisierung zurück zu führen sind? **JA** **NEIN**

Wenn JA - welche?

Kam es nach der Antagonisierung zu einer Situation, die medikamentöses Eingreifen erforderlich machte?

JA **NEIN**

z.B. starke Veränderung der Kreislaufsituation. Welches Medikament/Medikamente wurden gegeben?

Vielen Dank für die Mitarbeit, Joe

Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere, dass ich die vorliegende Arbeit ohne die Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Quellen und Hilfsmittel angefertigt und die den benutzten Quellen wörtlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Diese Arbeit hat in gleicher oder ähnlicher Form noch keiner Prüfungsbehörde vorgelegen.

20. November 2022

Jochen Stather