

# Muskelrelaxanzien - Pharmakologie und klinischer Einsatz (CME 2/01)

*Neuromuscular blocking drugs - Pharmacology and therapeutic strategies*

J. Motsch, B. W. Böttiger und M. Bock

Klinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg  
(Direktor: Univ-Prof. Dr. med. E. Martin)

Die Zertifizierung der freiwilligen Fortbildung anhand von Fortbildungsbeiträgen in unserer Zeitschrift können alle Mitglieder von DGAI und BDA nutzen.

Je Fortbildungsbeitrag ist ein Satz von Multiple-choice-Fragen zu beantworten. Entsprechend den Bewertungskriterien der Bundesärztekammer erhalten Sie einen Fortbildungspunkt, wenn Sie mindestens 60% der Fragen zutreffend beantwortet haben. Insgesamt können Sie mit diesem Verfahren jährlich 10 Fortbildungspunkte erzielen. Die richtigen Antworten werden unmittelbar nach Einsendeschluß in dieser Zeitschrift bekanntgegeben. Die Fortbildungszertifikate werden nach Ende jedes Kalenderjahres von der Landesärztekammer Westfalen-Lippe ausgestellt. Diese Zertifikate werden auch von den anderen Ärztekammern anerkannt.

Für Nutzer des Online-Verfahrens (<http://cme.anaesthesisten.de>) ist die Zertifizierung kostenfrei. Vor der erstmaligen Teilnahme ist eine Registrierung erforderlich, bei der das Zugangskennwort vergeben wird. Auf Wunsch kann den Nutzern des Online-Verfahrens der jeweils aktuelle Stand des Fortbildungskontos automatisch mitgeteilt werden.

**Zusammenfassung:** Seit nahezu 60 Jahren sind Muskelrelaxanzien wesentlicher Bestandteil einer Anästhesie. In dieser Übersicht werden die Physiologie der neuromuskulären Erregungsübertragung, die Wirkmechanismen der Muskelrelaxanzien, die Sensitivität der einzelnen Muskelgruppen und die allgemeine Pharmakologie der Muskelrelaxanzien dargelegt. Anhand der Wirkdauer werden die einzelnen Substanzen unter Berücksichtigung der aktuellsten Forschungsergebnisse beschrieben. Bei der Auswahl der einzelnen Muskelrelaxanzien für den Einsatz in der Klinik rücken derzeit Fragen nach der Sicherheit und ökonomische Aspekte in den Vordergrund. Das unterschiedliche Wirkprofil erlaubt den differenzierten Einsatz. Bei pharmakoökonomischer Beurteilung der Muskelrelaxanzien sind nicht nur die Akquisitionskosten, sondern die Gesamtkosten zu betrachten. Die neuen Muskelrelaxanzien haben weniger Nebenwirkungen, erlauben eine Beschleunigung der Abläufe, gehen mit einem besseren Outcome einher und sind daher kostengünstig.

## Einleitung

Muskelrelaxanzien sind seit nahezu 60 Jahren ein wesentlicher Bestandteil der Allgemeinanästhesie. Durch Hemmung der neuromuskulären Erregungsübertragung führen sie zu einer temporären schlaffen Lähmung der quergestreiften Muskulatur. Aus heutiger Sicht sind Muskelrelaxanzien indiziert:

1. zur atraumatischen endotrachealen Intubation
2. zur Verbesserung der Operationsbedingungen in der Abdominalchirurgie und
3. zur Ermöglichung einer kontrollierten Überdruckbeatmung während eines operativen Eingriffs.

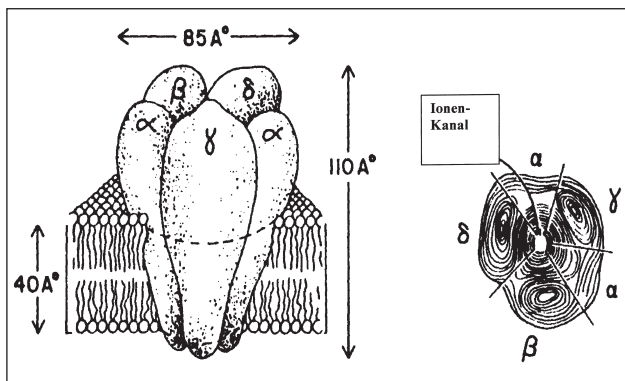
Der Einsatz von Muskelrelaxanzien postoperativ oder beim Intensivpatienten sollte die Ausnahme darstellen und Einzelfällen in speziellen Situationen vorbehalten bleiben.

Bei der Auswahl der einzelnen Muskelrelaxanzien für den Einsatz in der Klinik rücken derzeit Fragen nach der Sicherheit und ökonomische Aspekte in den Vordergrund.

## Physiologie der neuromuskulären Transmission

Muskelrelaxanzien rufen eine reversible schlaffe Lähmung der Skelettmuskulatur hervor. Der Hauptangriffsort der Muskelrelaxanzien ist die motorische Endplatte. Dort findet die Erregungsübertragung vom motorischen Nerven auf die Muskelfaser statt. Vereinfacht dargestellt löst das an dem motorischen Nervenende ankommende Aktionspotential einen Einstrom von Calcium aus, der die exocytotische Freisetzung von Acetylcholin aus den Vesikeln in den synaptischen Spalt bewirkt. Der freigesetzte Transmitter Acetylcholin diffundiert durch den synaptischen Spalt zum cholinergen Acetylcholinrezeptor in der subsynaptischen Membran der Muskelfaser. Dieser besteht aus fünf Untereinheiten (2  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ) (Abb. 1).

Die Bindung von Acetylcholin an die alpha-Subeinheiten des Acetylcholinrezeptors verursacht dessen Konformationsänderung mit einer kurzen, 1 msec dauernden Öffnung eines Natriumkanals. Natrium- und Calcium-Ionen strömen ein und Kalium-Ionen strömen aus. Aus dem Ruhemembranpotential entsteht so ein Endplattenpotential. Das Endplattenpotential ist proportional der freigesetzten Acetylcholinmenge. Wenn eine ausreichende Menge an Acetylcholin-



**Abbildung 1:** Der nikotinerge Acetylcholinrezeptor besteht aus 5 Glykoproteinuntereinheiten (2  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ), die einen Ionenkanal bilden. Die  $\alpha$ -Einheiten tragen die Bindungsstelle für Agonisten und Antagonisten.

rezeptoren aktiviert werden und das Endplattenpotential einen bestimmten Schwellenwert überschreitet, wird nach dem Alles- oder Nichts-Prinzip durch die Aktivierung von spannungsabhängigen Natriumkanälen der benachbarten Muskelmembran ein Aktionspotential hervorgerufen, das sich über die gesamte Muskelfaser ausbreitet und eine Muskelkontraktion auslöst.

Acetylcholin wird sowohl durch Diffusion als auch nach enzymatischer Spaltung (Acetylcholinesterase) in Cholin und Acetat von der neuromuskulären Synapse entfernt. Nach Wiederaufnahme in das terminale Ende des Nerven wird der Transmitter resynthetisiert und in den Vesikeln gespeichert.

Der strukturelle Aufbau des Acetylcholinrezeptors von Neugeborenen unterscheidet sich von dem des reifen Organismus. In den ersten zwei Lebensmonaten erfolgt der phenotypische (Ersatz der  $\epsilon$ -Untereinheit durch eine  $\gamma$ -Untereinheit) und funktionelle Umbau vom unreifen, embryonalen zum reifen Acetylcholinrezeptor. Ersterer weist eine geringere Ionenkanal-Leitgeschwindigkeit auf, die eine leichtere Depolarisation des embryonalen Muskels ermöglicht. Die Affinität von Succinylcholin zu den embryonalen Rezeptoren ist gesteigert, die der kompetitiven Muskelrelaxanzien vermindert. Während der Reifung der neuromuskulären Synapse, das heißt innerhalb der ersten zwei Lebensmonate, ist daher bei der Anwendung von Muskelrelaxanzien mit einer größeren Variabilität der Effekte zu rechnen.

Wird ein Muskel denerviert, führt dies zum Umbau der Acetylcholinrezeptoren in den embryonalen Typ und zum vermehrten Auftreten von extrasynaptischen Acetylcholinrezeptoren. Dadurch wird die Reaktion des Muskels auf die Applikation von Muskelrelaxanzien entscheidend verändert. Kommt es zu einer Depolarisation, werden von den extrasynaptischen Rezeptoren große Mengen  $K^+$  freigesetzt, die einen lebensbedrohlichen Anstieg der Konzentration von  $K^+$  im Serum nach sich ziehen.

## Einteilung von Muskelrelaxanzien

Durch Hemmung der physiologischen Interaktion von Acetylcholin und Acetylcholinrezeptor verhindern neuromuskulär blockierende Substanzen die Übertragung des elektrischen Impulses (Aktionspotential) zum Muskel und bewirken so eine schlaffe Lähmung der quergestreiften Muskulatur. Muskelrelaxanzien lassen sich auf verschiedene Weise einteilen. Wird die pharmakologische Wirkung zu Grunde gelegt, kann man agonistische und antagonistische bzw. depolarisierende und nichtdepolarisierende Muskelrelaxanzien unterscheiden. Nach der chemischen Struktur lassen sich die Muskelrelaxanzien in die Gruppe der Aminosteroide und der Bisbenzylisochinoline zuordnen. Muskelrelaxanzien können aber auch nach der klinischen Wirkdauer in ultrakurz, kurz, mittellang und langwirksame eingeteilt werden (Tab.1).

### Depolarisierende Muskelrelaxanzien

Depolarisierende Muskelrelaxanzien lösen nach Bindung an den Acetylcholinrezeptor zunächst eine Membrandepolarisation aus und führen dann zu einer Muskellerschlaffung, indem sie länger als Acetylcholin am Rezeptor gebunden bleiben. Dies wird auch als Phase I-Block bezeichnet. Das Charakteristikum eines Phase I-Blocks besteht darin, daß kein Ermüdungsphänomen auftritt. Die TOF-Ratio (Train of Four-Quotient = Viererreizquotient) beträgt immer eins.

### Nichtdepolarisierende Muskelrelaxanzien

Nichtdepolarisierende Muskelrelaxanzien oder kompetitive Muskelrelaxanzien binden an den Acetylcholinrezeptor, entfalten jedoch keine intrinsische

**Tabelle 1:** Einteilung der Muskelrelaxanzien nach Wirkdauer und chemischer Struktur

Wirkdauer	depolarisierende Muskelrelaxanzien	nichtdepolarisierende Muskelrelaxanzien	
		Benzylisochinoline	Aminosteroide
Ultrakurz	Succinylcholin	GW280430A	
Kurz		Mivacurium	Rapacuronium
Mittellang		Atracurium Cis-Atracurium	Vecuronium Rocuronium
Lang		Doxacurium	Pancuronium Pipocuronium

Aktivität und verursachen so keine Depolarisation der Membran. Da gleichzeitig auch präsynaptische Acetylcholinrezeptoren durch nichtdepolarisierende Muskelrelaxanzen besetzt werden, führt dies auch zu einer Hemmung der Wiederaufnahme und der Bereitstellung von Acetylcholin in den Vesikeln der Terminale der motorischen Endplatte. Dadurch kommt es in Gegenwart von kompetitiven Muskelrelaxanzen bei repetitiver elektrischer Stimulation zum Ermüdungsphänomen, d.h. konsekutiver Abnahme der Höhe der Reizantwort als Folge der abnehmenden Acetylcholinfreisetzung.

## Wirkprofil von Muskelrelaxanzen

Die pharmakodynamischen Effekte von Muskelrelaxanzen lassen sich durch ihre Auswirkungen auf die neuromuskuläre Erregungsübertragung in ihrem Ausmaß und im zeitlichen Ablauf näher charakterisieren (40).

### Wirkstärke

Die Wirkstärke oder neuromuskulär blockierende Potenz eines Muskelrelaxanz wird als  $ED_{50}$ ,  $ED_{90}$  und  $ED_{95}$  angegeben. Dies ist die Dosis (Effektive Dosis ED) in mg/kg oder  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , die zu einer 50%igen, 90%igen bzw. 95%igen Blockade der neuromuskulären Transmission führt. Die Wirkstärke wird mittels Einzelbolus oder kumulativer Mehrfachinjektionen anhand von Dosis-Wirkungskurven, meist unter zu Hilfenahme einer Log-Probitt-Transformation oder einer Hill-Gleichung, ermittelt. Anhand der  $ED_{50}$ ,  $ED_{90}$  oder  $ED_{95}$  können Muskelrelaxanzen für eine vorgegebene Intensität der neuromuskulären Blockade unter verschiedenen pharmakologischen und klinischen Bedingungen (z.B. Medikamenteninteraktionen) verglichen werden. Es ist aber zu berücksichtigen, daß die  $ED_{90}$  ein Mittelwert ist, der für den individuellen Patienten nur eine Dosierungshilfe darstellt. Als Intubationsdosis wird üblicherweise die zweifache  $ED_{90}$  verwendet.

### Zeitlicher Ablauf einer neuromuskulären Blockade

Der Ablauf einer neuromuskulären Blockade ist sowohl von der Wirkcharakteristik des spezifischen Muskelrelaxans als auch von der verabreichten Dosis abhängig und wird durch folgende Parameter näher charakterisiert (Abb. 2) (40):

#### Anschlagszeit (Onset-time)

Die Zeit zwischen Beginn der Bolusinjektion des Muskelrelaxans bis zur 95%igen Unterdrückung der Reizantwort wird als Anschlagszeit definiert. Die Bolusinjektion wird üblicherweise innerhalb von 5 Sekunden mittels gleichmäßiger Injektion verabreicht. Wenn ein submaximaler ( $< 95\%$ ) neuromuskulärer Block erreicht wird, gelten als Endpunkt für die Anschlagszeit die ersten 3 konsekutiven Reizantworten mit der gleichen oder mit wieder zunehmender Amplitude.

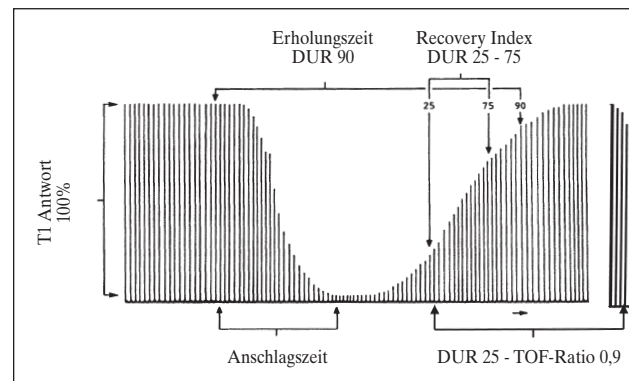


Abbildung 2: Parameter, die den zeitlichen Ablauf einer neuromuskulären Blockade charakterisieren.

### Klinische Wirkdauer ( $DUR_{25}$ )

Die Zeit von Beginn der Bolusinjektion des Muskelrelaxans bis zur spontanen Erholung der ersten Reizantwort auf 25% des Ausgangswertes wird als  $DUR_{25}$  bezeichnet. Während dieser Zeit reicht die Intensität der neuromuskulären Blockade für die meisten operativen Eingriffe aus.

Anhand der klinischen Wirkdauer erfolgt die Einteilung der Muskelrelaxanzen in ultrakurz wirksame ( $DUR_{25} < 10$  min), kurz wirksame ( $DUR_{25} 10 - 20$  min), mittellang wirksame ( $DUR_{25} 20 - 50$  min) und lang wirksame ( $DUR_{25} > 50$  min).

### Gesamtwirkdauer ( $DUR_{90}$ )

Die Zeit von der Injektion des Muskelrelaxanz bis zur Erholung der neuromuskulären Transmission (Reizantwort) auf 90% des Ausgangswertes wird als  $DUR_{90}$  bezeichnet. Nach neuesten Erkenntnissen sollte für die Gesamtwirkdauer die Zeit bis zur kompletten Erholung auf eine TOF-Ratio von 0,9 verwendet werden. Dies wäre als  $DUR_{TOF-R0,9}$  zu bezeichnen (Näheres siehe unter „Totale Erholungszeit“).

### Erholungsindex (Recovery Index)

Der Erholungsindex ist die Zeit zwischen der 25 - 75%igen Erholung der ersten Reizantwort. Der Erholungsindex ist eine charakteristische Größe des spezifischen Muskelrelaxans, die weitgehend unabhängig von der verabreichten Dosis ist.

### TOF-Ratio (Train of Four-Ratio)

Die TOF-Ratio wird auch als Vierfachreizverhältnis bezeichnet und berechnet sich als Quotient aus der Höhe der vierten Reizantwort zur Höhe der ersten Reizantwort einer Viererreizserie nach supramaximaler Stimulation. Für eine Viererreizserie werden innerhalb von 2 Sekunden 4 supramaximale Einzelreize im Abstand von 0,5 Sekunden verabreicht. Die TOF-Ratio gestattet, das Abklingen der neuromuskulären Blockade zu überwachen und das Ausmaß der Wiederkehr der neuromuskulären Transmission zu objektivieren. Da die TOF-Ratio ein Quotient ist, ist eine Kalibration des Nervenstimulators vor der Gabe des Muskelrelaxanz nicht erforderlich. Somit ist die TOF-Ratio jederzeit bestimmbar. Eine TOF-Ratio

von 0,7 galt lange als Richtwert für eine ausreichende Erholung der neuromuskulären Transmission nach der Gabe von Muskelrelaxanzien. Neuere Untersuchungen zeigten aber, daß unter einer TOF-Ratio von 0,7 die Atemregulation noch beeinträchtigt ist, weil im Bereich der Larynx- und Pharynxmuskulatur noch neuromuskuläre Restblockaden vorliegen, die zu einer Obstruktion der oberen Atemwege führen können (12). Zusätzlich wird bei Restblockaden mit einer TOF-Ratio  $<0,9$  das Risiko der Aspiration durch Schluckstörungen und Insuffizienz des oberen Oesophagusphinkters begünstigt (18). Daher wird heute erst bei Wiedererreichen einer TOF-Ratio von 0,9 von einer ausreichenden Wiederherstellung der neuromuskulären Erregungsübertragung ausgegangen.

#### **Totale Erholungszeit (DUR<sub>25</sub> – TOF<sub>0,90</sub>):**

Zeit von der 25%igen Erholung der ersten Reizantwort bis zum Erreichen einer TOF-Ratio von 0,9. Neueste Untersuchungen zum Einfluß einer noch bestehenden residualen neuromuskulären Blockade auf die Regulation der Atmung und die Atemmechanik zeigen, daß eine adäquate Erholung der Kontrolle über die Atemwege und die Atmungsregulation erst dann erreicht wird, wenn eine nahezu vollständige Erholung der neuromuskulären Transmission wieder eingetreten ist. Wurde in den GCP-Richtlinien von 1996 eine TOF-Ratio von 0,8 als ausreichende Erholung angesehen, weisen neueste Untersuchungen von *Eriksson et al.* (11, 12) und *Kopman et al.* (18) darauf hin, daß erst beim Erreichen einer TOF-Ratio von 0,9 von einer aufgehobenen neuromuskulären Blockade und einer wieder hergestellten neuromuskulären Transmission zu sprechen ist. Hinsichtlich der Durchführung des neuromuskulären Monitorings sei auf eine aktuelle Übersicht verwiesen (13).

#### **Wirkung der Muskelrelaxanzien auf verschiedene Muskeln**

Durch die Entwicklung neuer Meßtechniken konnte nachgewiesen werden (10), daß Muskelrelaxanzien beim Menschen keine uniforme Wirkung entfalten, sondern an verschiedenen Muskelgruppen unterschiedliche Effekte hervorrufen. Als Referenzmuskel für die Erfassung des Ausmaßes einer neuromuskulären Blockade hat sich im täglichen klinischen Einsatz die Überwachung der Kontraktionen des *M. adductor pollicis* bewährt.

#### **M. adductor pollicis**

Nach supramaximaler Stimulation des *N. ulnaris* wird die Muskelkontraktion des *M. adductor pollicis* als Reizantwort visuell, taktile oder quantitativ mittels AMG (Akzeleromyographie) oder MMG (Mechanomyographie) erfaßt. Es sei darauf hingewiesen, daß das am *M. adductor pollicis* gemessene Ausmaß der neuromuskulären Blockade nicht die Blockadeintensität an anderen Muskelgruppen widerspiegelt.

#### **Diaphragma**

Die höchste Resistenz sowohl gegenüber depolarisierenden als auch gegenüber nichtdepolarisierenden

Muskelrelaxanzien weist das Zwerchfell auf. Durch die herznahe, zentrale Lage und die gute Durchblutung tritt die Wirkung nach Injektion der Muskelrelaxanzien um ca. 60 Sekunden schneller als an der Handmuskulatur ein. Gleichzeitig erfolgt die Spontanerholung der neuromuskulären Funktion rascher. Somit ist die Wirkdauer der Muskelrelaxanzien am Diaphragma verkürzt. Zur vollständigen Relaxierung des Diaphragmas ist die 1,5 - 2-fache Vollrelaxierungsdosis am *M. adductor pollicis* (3 - 4 fache ED<sub>90</sub>) notwendig. Gegenüber allen derzeit verfügbaren nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien verhält sich die Diaphragmamuskulatur ähnlich.

#### **Larynx- und Zungengrundmuskulatur**

Ebenso wie für das Diaphragma wurde für die Larynxmuskulatur, verglichen mit dem *M. adductor pollicis*, eine geringere Empfindlichkeit gegenüber Muskelrelaxanzien gefunden. Das Ausmaß und der Eintritt einer neuromuskulären Blockade an der Larynxmuskulatur entspricht weitgehend dem zeitlichen Ablauf einer neuromuskulären Blockade, wie sie am *M. orbicularis oculi* gemessen wird. Alle klinisch verwendeten nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien verhalten sich an der Larynxmuskulatur ähnlich. Auch für Succinylcholin wurde an der Larynxmuskulatur ein rascherer Wirkeintritt als am *M. adductor pollicis* gefunden. Allerdings konnte keine größere Empfindlichkeit der Larynxmuskulatur im Vergleich zur Daumenmuskulatur gegenüber Succinylcholin nachgewiesen werden.

Die Effekte der Muskelrelaxanzien auf die Larynxmuskulatur sind für die Intubationsbedingungen entscheidend, die auf das Zwerchfell für die Qualität der Operationsbedingungen vor allem bei Oberbaucheingriffen.

Im Rahmen der spontanen Erholung der neuromuskulären Transmission sind die Auswirkungen der Muskelrelaxanzien auf die Muskulatur, die für das Freihalten der oberen Atemwege zuständig ist, von zentraler Bedeutung. Die wesentlichen Muskelgruppen in diesem Zusammenhang sind die Zungengrundmuskulatur (vor allem der *M. geniohyoideus*) und der *M. masseter*. Wegen der höheren Empfindlichkeit gegenüber Muskelrelaxanzien ist die Anschlagszeit an der Zungengrundmuskulatur kürzer als am *M. adductor pollicis*, die Erholung von der neuromuskulären Blockade verläuft aber verzögert. Der zeitliche Verlauf einer neuromuskulären Blockade am *M. masseter* entspricht weitgehend dem am *M. adductor pollicis*. Da die durch Succinylcholin verursachte Depolarisation initial am *M. masseter* eine Kontraktur hervorruft, liegen auch nach Succinylcholin selten gute Intubationsbedingungen in weniger als 50 Sekunden nach Injektion vor.

Eine umfassende wissenschaftliche Erklärung, wieso und wodurch Muskelrelaxanzien an den verschiedenen Muskelgruppen unterschiedliche Wirkungen entfalten, ist derzeit nicht möglich. Diskutiert werden Anzahl und Art der Muskelfasern, Unterschiede in der Durchblutung, Anflutkinetik, Rezeptoraffinität sowie in der Anzahl und Verteilung der Rezeptoren.

Es ist zu beachten, daß die Intubationsbedingungen in besonderem Maße von der Anästhetiefiefe abhängen, solange die neuromuskuläre Blockade nicht vollständig ist.

#### Nebenwirkungen der Muskelrelaxanzien

Da Acetylcholin auch der Transmitter im autonomen Nervensystem ist, werden durch Muskelrelaxanzien infolge der strukturellen Verwandtschaft auch Rezeptoren außerhalb der motorischen Endplatte in unterschiedlichem Ausmaß beeinflusst. Die präganglionären Neurone des Sympathicus und des Parasympathicus sind cholinerg mit den entsprechenden Nikotin-Rezeptoren (n-Cholinozeptoren). Die postganglionären Neurone des Parasympathicus sind auch cholinerg mit Muskarin-Rezeptoren (m-Cholinozeptoren). Die unterschiedliche Affinität der einzelnen Muskelrelaxanzien zu den Nikotin-Rezeptoren der Skelettmuskulatur und den Nikotin- und Muskarin-Rezeptoren des sympathischen und parasympathischen Nervensystems bestimmt die kardiovaskulären Nebenwirkungen. Das Verhältnis von ganglionär blockierender bzw. vagolytischer zu neuromuskulär blockierender Dosis wird als autonome Sicherheitsreserve eines Muskelrelaxans bezeichnet. Vecuronium weist eine hohe autonome Sicherheitsreserve von 20 auf, d.h. hier ist die 20fache neuromuskulär blockierende Dosis erforderlich, um eine komplette Blockade der autonomen Rezeptoren mit den resultierenden hämodynamischen Auswirkungen zu erhalten. Hingegen ist die autonome Sicherheitsreserve bei d-Tubocurarin 1 so, daß es bereits bei üblichen klinischen Dosen zu einer Blockade der autonomen Ganglien mit Tachykardie und Blutdruckabfall kommt.

Muskelrelaxanzien (z.B. Pancuronium) sind darüber hinaus in der Lage, die Wiederaufnahme von Noradrenalin zu hemmen. Dadurch kommt es zu einem Überwiegen des Sympathicotonus mit den Folgen einer ausgeprägten Tachycardie und einem mäßigen Blutdruckanstieg. Dieser an und für sich unerwünschte Effekt ist in der Lage, die ausgeprägten vagalen

**Tabelle 2:** Medikamenteninteraktionen mit nicht-depolarisierenden Muskelrelaxanzien

#### 1. Substanzen, die die neuromuskulär blockierende Wirkung abschwächen

Phenytoin  
Carbamazepin  
Sympathikomimetika  
Theophyllin  
Chronische Anwendung von nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien

#### 2. Substanzen, die die neuromuskulär blockierende Wirkung verstärken

Inhalationsanästhetika  
Antibiotika  
Aminoglykoside (Gentamycin, Tobramycin, Amikacin)  
Polypeptide (Polymyxin B)  
Clindamycin, Tetracycline  
Antiarrhythmika  
Procainamid, Quinidin  
β-Blocker  
Calciumantagonisten  
Magnesium  
Lithium  
Diuretika  
Furosemid, Thiazide  
Cyclosporin

Effekte der Opioide zu antagonisieren. Daher wird Pancuronium in bestimmten Situationen heute noch eingesetzt. Wegen des Risikos der Kumulation und der prolongierten neuromuskulären Blockade mit einer erhöhten Inzidenz für postoperative pulmonale Komplikationen sollte Pancuronium heute jedoch nur noch bei Patienten eingesetzt werden, die nachbeatmet werden. Somit ist Pancuronium z.B. für „fast track“-Konzepte in der Kardiochirurgie nicht geeignet. Nichtdepolarisierende Muskelrelaxanzien können, wie quaternäre Ammonium-Ionen, in unterschiedlichem Ausmaß Histamin freisetzen: d-Tubo-

**Tabelle 3:** Pharmakokinetische Daten von nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien bei Erwachsenen

Muskelrelaxanz	Verteilungsvolumen L/kg	Totale Clearance ml/kg/min	Eliminationshalbwertszeit (min)
Mivacurium			
trans-trans	0,15	63	1,9
cis-trans	0,29	106	1,8
cis-cis	0,34	4,6	53
Rapacuronium	0,1	9,4	35
Atracurium	0,1	5,3	16
Cis-Atracurium	0,16	5,1	30
Rocuronium	0,21	3,7	50
Vecuronium	0,27	5,2	71
Doxacurium	0,22	2,7	99
Pipecuronium	0,31	2,4	137
Pancuronium	0,23	1,9	145
d-Tubocurarin	0,38	1,6	164

## Fort- und Weiterbildung

**Tabelle 4:** Empfohlene Dosierungen von nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien bei Erwachsenen

Muskelrelaxans	ED <sub>95</sub> (µg/kg)	Intubationsdosis (mg/kg)	Infusionsdosis (µg/kg/min)
Succinylcholin	300	1,0	-
GW280430A	180	0,4-0,6	?
Mivacurium	75	0,2	7
Rapacuronium	750	2,0	-
Atracurium	210	0,4-0,6	5-9
Cis-Atracurium	48	0,1-0,2	1-2
Rocuronium	350	0,6-0,9	10
Vecuronium	43	0,1	1,5-2,0
Doxacurium	25	0,05-0,08	0,1-0,2
Pipecuronium	45	0,1	-
Pancuronium	67	0,1-0,15	0,4-0,6
d-Tubocurarin	480	0,6	2-4

- derzeit noch keine Daten vorhanden

curarin > Atracurium > Mivacurium > Rapacuronium > Cis-atracurium > Doxacurium > Rocuronium > Pancuronium > Pipecuronium > Vecuronium. Im Vordergrund stehen Tachykardie, Blutdruckabfall, Flush, Erythem sowie selten die Zeichen der Bronchokonstriktion. Die Symptome sind meist nur von kurzer Dauer. Die Histaminausschüttung ist unspezifisch, so daß bei der Nachinjektion durch die Tachyphylaxie die Symptome abgeschwächt sind. Die Kreislaufsymptome der Histaminfreisetzung sind durch langsame (> 1 min) Injektion sowie durch die Vorgabe von H<sub>1</sub>- und H<sub>2</sub>-Blockern deutlich zu mildern.

Die Interaktionen der Muskelrelaxanzien mit anderen Pharmaka sind immer zu berücksichtigen (Tab. 2).

In Ergänzung zur nachfolgenden Beschreibung der einzelnen Muskelrelaxanzien sind in den Tabellen 3 - 6 die pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Daten sowie die üblichen klinischen Dosierungen der

Muskelrelaxanzien bei Erwachsenen und Kindern zusammengestellt.

### Ultrakurzwirkende Muskelrelaxanzien

#### Succinylcholin

Succinylcholin ist das einzige, derzeit klinisch zur Verfügung stehende depolarisierende Muskelrelaxanz. Es wird durch die Plasma(pseudo)cholinesterase hydrolytisch in zwei Schritten in Cholin und Succinat gespalten. Die Enzymaktivität ist hier so hoch, daß der überwiegende Teil des injizierten Succinylcholin im Plasma hydrolysiert wird, noch bevor ein geringer Teil die motorische Endplatte erreicht. Dies bedingt die kurze Wirkdauer, so daß Succinylcholin derzeit das einzige klinisch verfügbare ultrakurz wirksame Muskelrelaxans ist. Die Wirkdauer von Succinylcholin ist verlän-

**Tabelle 5:** Empfohlene Dosierungen von nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien bei Säuglingen und Kindern

Muskelrelaxanz	ED <sub>95</sub> (µg/kg)		Intubationsdosis (mg/kg)		Infusionsdosis (µg/kg/min)	
	Säugling	Kind	Säugling	Kind	Säugling	Kind
Succinylcholin	650	400	3,0	2,0	-	-
GW280430A	-	-	-	-	-	-
Mivacurium	129	120	0,2	0,2	10	16
Rapacuronium	280 ED50	390 ED50	1,5	2,0	-	-
Atracurium	200	260	0,3	0,5	10-20	10-20
Cis-Atracurium	-	41	-	0,1	-	2-4
Rocuronium	255	402	0,5	0,8	-	-
Vecuronium	47	81	0,1	0,15	1,0-1,5	1,5-2,5
Doxacurium	-	30	-	50	-	0,1-0,2
Pipecuronium	-	40	-	0,08	-	-
Pancuronium	66	93	0,1	0,15	0,4-0,6	0,5-1,0
d-Tubocurarin	410	500	500	600	1-2	2-4

- derzeit noch keine Daten vorhanden

**Tabelle 6:** Clearance-mechanismen (Eliminationswege) von Muskelrelaxanzien

	Renale Elimination (% unverändert)	Biliäre Exkretion (% unverändert)	Metabolisierung in der Leber	Hydrolyse im Plasma
Succinylcholin	< 2 %	-	-	Plasmacholinesterase 98 - 99 %
GW280430A	-	-	-	enzymunabhängige Hydrolyse
Mivacurium	< 5 % (Metabolite eliminiert in Urin und Galle)	unbedeutend	unbedeutend	Plasmacholinesterase 95 - 99 %
Rapacuronium	- 20 %	unbekannt ?	neuromuskulär blockierender Metabolit Org 9488, 2-3 x potentere nmBlockade, Kumulation bei Niereninsuffizienz	0
Atracurium	10 - 40 % (Metabolite eliminiert in Urin und Galle)	unbedeutend	geringe ?	spontan-Hofmann- Zerfall Esterhydrolyse 60 - 90 %
Cis-Atracurium	16 %	unbedeutend	unbedeutend	spontan-Hofmann- Zerfall 77 %
Rocuronium	< 10 %	> 70%	unbedeutend	0
Vecuronium	40 - 50 % (Metabolite eliminiert in Urin und Galle)	50 - 60 %	30 - 40 %	0
Doxacurium	> 90 % ?	< 10 %?	?	minimal
Pipecuronium	> 90 %	10 %	10	0
Pancuronium	85 %	15 %	10 - 20 %	0
d-Tubocurarin	80 % ?	20 %	unbedeutend	0

gert, wenn die Menge (Lebererkrankungen, Schwangerschaft, homozygot für atypische Plasmacholinesterase) oder die Aktivität (Anticholinesterasen oder Medikamente wie Kontrazeptiva, MAO-Hemmer, Cyclophosphamid) der Plasmacholinesterase vermindert ist.

Säuglinge und Kinder benötigen durch das größere Verteilungsvolumen und die gesteigerte Plasmacholinesteraseaktivität eine höhere Dosis von Succinylcholin als Erwachsene. Folgende Dosierungen werden empfohlen: 1 mg/kg bei Erwachsenen, 2 mg/kg bei Kindern und bis 3 mg/kg bei Neonaten und Säuglingen (27). In dieser Dosierung tritt die neuromuskuläre Blockade innerhalb von 60 Sekunden ein und dauert für 5 - 10 Minuten an. Steht bei Säuglingen oder Kindern kein i.v. Zugang zur Verfügung, dann kann Succinylcholin in einer Dosis von 4 mg/kg auch intramuskulär verabreicht werden. Die Dauer bis zum maximalen Wirkeintritt beträgt dann ca 3 - 4 Minuten und die Blockade dauert ca. 19 - 23 Minuten an (22).

Zahlreiche Nebenwirkungen von Succinylcholin haben dazu geführt, daß intensiv nach einem Ersatz gesucht wurde. Einige vielversprechende Substanzen befinden sich in vorklinischer Erprobung. Das nicht-depolarisierenden Relaxans BW280430A, von dem erste klinische Daten bereits vorliegen, wird nachfolgend beschrieben.

Ein Teil der Nebenwirkungen von Succinylcholin sind durch die strukturelle Ähnlichkeit mit Acetylcholin bedingt. Succinylcholin besetzt nicht nur die Acetylcholinrezeptoren im Bereich der motorischen End-

**Tabelle 7:** Nebenwirkungen und Komplikationen von Succinylcholin

Durch Depolarisation hervorgerufen

- Muskelfaszikulationen/Muskelschmerz, Rückenschmerz
- Erhöhung des intrakraniellen Drucks
- Erhöhung des intragastralen Drucks
- Erhöhung des intraokulären Drucks
- Dislokation von Frakturen

Verlängerte Blockade bei atypischer oder Mangel an Plasmacholinesterase  
Arrhythmien (Brady- oder Tachyarrhythmien)  
Anaphylaxie  
Myoglobinämie, Myoglobinurie  
Rhabdomyolyse  
Hyperkaliämie  
Maligne Hyperthermie

platte, sondern auch die im ZNS, in den autonomen Ganglien, im Nebennierenmark, in den Speicheldrüsen, am Myocard und in der glatten Muskulatur. Bei Säuglingen und Kindern verursacht Succinylcholin durch Vagusstimulation häufig Bradycardie, Sinusknotenarrest und Ersatzrhythmen. Um Bradykardien zu verhindern, wird die Vorgabe des Vagolytikums Atropin empfohlen. Höhere Dosen und wiederholte Nachinjektionen von Succinylcholin erregen auch sympathische Ganglien, wodurch Tachycardien, ventrikuläre Arrhythmien sowie Hypertension ausgelöst werden.

## Fort- und Weiterbildung

Die durch Succinylcholin ausgelöste Depolarisation verursacht beim normalen, gesunden Menschen einen Anstieg des Serum-Kalium-Spiegels um ca 0,5 mVal/l. Beim denervierten und inaktivierten Muskel führt die durch Succinylcholin ausgelöste Depolarisation an den neu ausgesproßten, extrasynaptischen embryonalen Acetylcholinrezeptoren dazu, daß plötzlich große Mengen von  $K^+$  freigesetzt werden, die zu bedrohlichen Herzrhythmusstörungen bis hin zum Herzstillstand führen können. Die Sensitivierung gegenüber Succinylcholin beginnt ca 3 - 4 Tage nach der Denervierung des Muskels, erreicht nach 7 - 8 Tagen das Maximum und bleibt für weitere 6 bis 12 Monate bestehen. Daher sollte Succinylcholin 48 Stunden nach einer neurologischen Läsion (14) sowie nach direktem Muskeltrauma (Crush), Verbrennung und Bestrahlung (23) nicht verwendet werden. Längere Immobilisierung, Intensivtherapie, Infektionen und langdauernde Anwendung von nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien (wie z.B. beim Tetanus) führen ebenfalls zu einer Hochregulation der Acetylcholinrezeptoren und dadurch zu einer erhöhten Sensitivität gegen Succinylcholin (23).

Succinylcholin ist, wie die halogenierten Inhalationsanästhetika, eine Triggersubstanz der malignen Hyperthermie und sollte daher bei Patienten mit einer genetischen Disposition zu dieser Erkrankung nicht eingesetzt werden. Als kausale Therapie für dieses hypermetabole Syndrom steht Dantrolen zur Verfügung. Durch die Kombination von Inhalationsanästhetika und Succinylcholin werden fulminantere Verlaufsformen der malignen Hyperthermie als bei alleiniger Triggerung durch Inhalationsanästhetika ausgelöst. Diese erfordern eine frühzeitige Diagnosestellung und das sofortige Einleiten der Therapie.

Nach Narkoseeinleitung mit Halothan und Succinylcholin wurden vor allem bei Kindern unerwartete Herzkreislaufstillstände beobachtet, die therapierfraktär waren und zunächst als schwere Verlaufsform einer malignen Hyperthermie gedeutet wurden. Konsequente Untersuchungen ergaben allerdings, daß diese Herzkreislaufstillstände durch eine unerwartete Hyperkaliämie nach Succinylcholin hervorgerufen wurden und die Kinder wegen der extremen Hyperkaliämie nicht erfolgreich zu reanimieren waren. Häufig bestand bei diesen Kindern eine zu diesem Zeitpunkt noch nicht diagnostizierte Muskeldystrophie (meistens vom Typ Duchenne). Daher ist bei Kindern mit nicht diagnostizierten Myopathien nach Succinylcholin mit einer akuten Rhabdomyolyse und einem daraus resultierenden hyperkaliämiebedingten Herzkreislaufstillstand zu rechnen. In einer aktuellen Übersicht stellte Gronert fest, daß die Mortalität nach einem durch Succinylcholin hervorgerufenen Herzkreislaufstillstand höher ist, wenn eine Rhabdomyolyse vorliegt, als wenn es durch Rezeptorhochregulierung (z.B. nach einer Verbrennung oder bei Immobilisation) zu einer akuten Kaliumfreisetzung kommt (15).

Daraus resultiert, daß bei elektiven Anästhesien Succinylcholin nur dann eingesetzt werden darf, wenn das Vorliegen einer Myopathie ausgeschlossen ist.

Auch die geringen Akquisitionskosten von Succinylcholin sind kein Argument, dieses Muskelrelaxans im Routineanästhesiebetrieb noch einzusetzen. Anhand einer ganz aktuellen Kostenidentifikationsanalyse, bei der Succinylcholin für elektive Eingriffe nach den Richtlinien des Herstellers verwendet wurde, waren die tatsächlichen Kosten von Succinylcholin um ein Zwanzigfaches höher als die reinen Anschaffungskosten, weil auch die Kosten für die Behandlung der Succinylcholin-Induzierten unerwünschten Wirkungen mit einzukalkulieren sind (9).

Unter Berücksichtigung dieser Gesichtspunkte ist die Indikation für Succinylcholin heutzutage generell kritisch zu bewerten. Indiziert ist Succinylcholin unter Beachtung der Kontraindikationen zur Sicherung der Atemwege bei Patienten mit hohem Ileus und akutem Abdomen. Eine relative Indikation besteht bei der Sectio und beim nicht nüchternen Patienten mit Aspirationsgefahr. Wegen der Gefahr der akuten Rhabdomyolyse ist der Einsatz von Succinylcholin in der Kinderanaesthesie nur dann zu vertreten, wenn das Vorliegen einer Myopathie sicher ausgeschlossen ist. Die kurze Wirkdauer als solche rechtfertigt nicht den Einsatz. Succinylcholin sollte nach dem Prinzip „Always have it, never use it“ eingesetzt werden.

### **GW 280430A**

Dieses Muskelrelaxanz gehört einer ganz neuen Substanzklasse von nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien, den asymmetrischen gemischt-ionigen Chlorofumaraten an (34). Erste Untersuchungsergebnisse am Menschen bestätigten den im Tierexperiment gefundenen raschen Wirkeintritt und die ultrakurze Wirkung. Als  $ED_{95}$  wurden beim Menschen 0,18 mg/kg bestimmt (2). Die Anschlagzeit und die Wirkdauer scheinen der von Succinylcholin ähnlich zu sein. Am M. adductor pollicis beträgt die Zeit bis zum Wirkeintritt 60 - 90 Sekunden und an der Larynxmuskulatur 40 - 60 Sekunden bei einer Gesamtwirkdauer von 12 - 15 Minuten. Die Substanz besitzt eine rasche Spontanerholung von ca. 7 Minuten von einem  $T_1$  5% bis zu einer  $TOF_{0,9}$ . Die rasche Spontanerholung läßt sich durch Edrophonium noch weiter beschleunigen. GW 280430A weist keine Kumulierung auf. In klinisch relevanter Dosierung (2 - 3 x  $ED_{95}$ ), die innerhalb von 40 - 60 Sekunden die Larynxmuskulatur relaxiert, waren nur minimale unerwünschte Wirkungen beobachtet worden (19, 20, 21). Die kurze Wirkdauer von GW 280430A kommt durch den raschen Abbau durch zwei enzymunabhängige chemische Prozesse im Blut zustande. Im ersten Schritt erfolgt die rasche Umwandlung in einen inaktiven Metabolit bei dem Cystein durch Chloride ersetzt wird. Danach wird im zweiten Schritt die benachbarte Esterbindung hydrolytisch gespalten, so daß inaktive Hydralisationsprodukte entstehen (26).

Da derzeit nur sehr wenige klinische Daten vorliegen, ist eine endgültige Bewertung dieser pharmakologisch überaus interessanten Substanz im Vergleich zu Succinylcholin, Rapacuronium, Mivacurium und Rocuronium noch nicht möglich.



Als Ausblick in die Zukunft sei die Entwicklung und pharmakologische Testung von Tropinyldiester-Muskelrelaxanzien erwähnt.

## Kurzwirkende Muskelrelaxanzien

### Mivacurium (Mivacron®)

Mivacurium ist ein bisquaternäres Benzylisochinolinderivat, das als Razemat aus drei Stereoisomeren trans-trans (62%), cis-trans (34%), cis-cis (4%) besteht. Das cis-cis Stereoisomer ist pharmakologisch inaktiv. Mivacurium wird als einziges nichtdepolarisierendes Muskelrelaxans durch die Plasmacholinesterase mit ca 70% der in vitro Geschwindigkeit von Succinylcholin hydrolytisch gespalten. Die entstehenden Metabolite sind pharmakologisch inaktiv. Die ED<sub>95</sub> beträgt 60 - 80 µg/kg bei Erwachsenen und 90 - 100 µg/kg bei Kindern. Der Wirkeintritt ist nicht so rasch wie bei Succinylcholin, Rocuronium oder Rapacuronium. Werden die 2 - 3fache ED<sub>95</sub> (0,2 - 0,25 mg/kg) als Intubationsdosis verabreicht, tritt die vollständige neuromuskuläre Blockade innerhalb von 2 - 3 Minuten ein. 80% der Patienten weisen dann gute bis sehr gute Intubationsbedingungen auf. Mivacurium ist kurzwirkend mit einer mittleren klinischen Wirkdauer (DUR<sub>25</sub>) von 14 + 5 min bei 0,1 mg/kg. Durch Erhöhung der Dosis verlängert sich die klinische Wirkdauer im Vergleich zu den übrigen nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien nur mäßig. Eine Verdreifachung der Dosis (0,3 mg/kg) führt nur zu einer mäßigen Verlängerung der DUR<sub>25</sub> um ca. 10 Minuten auf 25 + 8 Minuten. Die Erholung von einer Mivacurium-induzierten neuromuskulären Blockade erfolgt sehr rasch und unabhängig von der Höhe der Einzeldosis, der Anzahl der Repetitionsdosen, der Infusionsdauer und der Gesamtdosis. Durch die rasche Metabolisierung und die fehlende Kumulation ist Mivacurium zur kontinuierlichen Anwendung per infusionem besonders geeignet. Als Infusionsdosis zur Aufrechterhaltung einer 90 - 95%igen neuromuskulären Blockade werden bei Erwachsenen im Mittel 6 µg/kg/min unter intravenösen Anästhetika und 4 µg/kg/min unter Anästhesie mit potenten halogenierten Inhalationsanästhetika empfohlen. Bei Kindern werden höhere Dosen (12 - 15 µg/kg/min) benötigt. Da aber der Infusionsbedarf an Muskelrelaxanzien starken individuellen Schwankungen unterworfen ist, ist eine Überwachung der neuromuskulären Transmission unabdingbar, wenn Muskelrelaxanzien kontinuierlich per infusionem zugeführt werden.

Die Spontanerholung einer durch Mivacurium hervorgerufenen neuromuskulären Blockade erfolgt schneller als bei allen übrigen nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien. Eine Antagonisierung durch Anticholinesterasen ist prinzipiell möglich, der zeitliche Gewinn aber gering, so daß wegen der mit den Anticholinesterasehemmern verbundenen Nebenwirkungen davon Abstand genommen werden sollte. Die bei der Antagonisierung mit höheren Dosen von Neostigmin diskutierte gleichzeitige Hemmung der Plasmacholinesterase könnte theoretisch den Abbau

von Mivacurium behindern und die Antagonisierung erschweren. Allerdings scheint dies nicht von klinischer Relevanz zu sein. Demnach wird im internationalen Schrifttum, wenn eine mivacuriuminduzierte neuromuskuläre Blockade antagonisiert werden soll, hierfür Edrophonium empfohlen. Mivacurium wird wie alle nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien in seiner neuromuskulär blockierenden Wirkung durch die halogenierten Inhalationsanästhetika potenziert. Eine Vagus- oder Ganglienblockade wird durch Mivacurium in klinischen Dosierungen nicht hervorgerufen. Hingegen setzt Mivacurium Histamin frei, was zu einem kurzen, ca 5 Minuten dauernden, vorübergehenden Abfall des arteriellen Blutdrucks um 10 - 20% und zu Hautrötungen führen kann. Vor allem rasche Injektion (10 - 15 Sekunden) begünstigt den histaminbedingten Blutdruckabfall. Üblicherweise ist ein solcher Blutdruckabfall mild, einige Patienten benötigen aber eine Intervention mit Vasopressoren. Da die unspezifische Histaminfreisetzung dosisabhängig ist, konnte gezeigt werden, daß durch Dosisreduktion und langsame Injektion das Auftreten von Hautrötung, hämodynamischen Reaktionen und Veränderungen des Plasmahistaminspiegels vermieden werden konnten.

Bei Patienten mit erniedrigter Plasmacholinesteraseaktivität ist nach Mivacurium mit einer beträchtlichen Verlängerung der neuromuskulären Blockade zu rechnen. Diese ist von Dosis und Infusionsdauer abhängig. Bei Vorliegen homozygot atypischer Cholinesterase ist Mivacurium selbst bei Verabreichen einer kleinen Testdosis (0,4 x ED<sub>95</sub> 0,03 mg/kg) ein langwirkendes Muskelrelaxans. Nach Fallberichten und eigener Erfahrung ist bei homozygot atypischer Cholinesterase mit Wirkverlängerungen von 3 - 6 Stunden zu rechnen. Die Behandlung dieser unerwünschten Wirkung besteht in der Nachbeatmung wie bei einem langwirkenden Muskelrelaxanz, bis eine ausreichende Spontanerholung der neuromuskulären Erregungsübertragung wieder eingetreten ist. Diese sollte mittels Überwachung und Messung der Reizantwort objektiviert werden. Ist die Spontanerholung von der neuromuskulären Blockade soweit fortgeschritten, daß wieder mindestens 2 Reizantworten einer Vierreizserie (TOF) erkennbar werden, dann kann unter Überwachung der neuromuskulären Transmission versucht werden, die noch bestehende neuromuskuläre Blockade zu antagonisieren. Eine Gabe hoher Dosen von Anticholinesterasen bei tiefer neuromuskulärer Blockade ist wegen der Hemmung der Cholinesterase nicht zu empfehlen. Bei lebertransplantierten Patienten ist gegebenenfalls infolge erniedrigter Synthese der Cholinesterase die Plasmaclearance von Mivacurium vermindert. Ebenso ist bei Patienten mit schwerer Leberzirrhose die Wirkdauer verlängert. Auch bei terminaler Niereninsuffizienz wurde eine Verlängerung der Wirkdauer um 40% gegenüber gesunden Patienten beobachtet.

### Rapacuronium (ORG 9487, Raplon®)

Rapacuronium ist ein neues nichtdepolarisierendes Relaxans aus der Gruppe der Aminosteroide. Es ist

## Fort- und Weiterbildung

ein Analogon von Vecuronium mit noch rascher eintretender und abklingender neuromuskuläre Blockade als bei Rocuronium. Von der FDA wurde Rapacurionium bereits zugelassen, und die Substanz ist seit dem Jahr 2000 in den USA im klinischen Einsatz. Die europaweite Zulassung durch die EMEA wird im nächsten Jahr zu erwarten sein.

Rapacurionium weist eine ca 20fach geringere neuromuskulär blockierende Potenz als Vecuronium und eine ca. 3fach geringere als Rocuronium auf. Die Entwicklung dieses Muskelrelaxans ist die konsequente Umsetzung des Konzepts, eine raschere Anschlagszeit eines nichtdepolarisierenden Muskelrelaxans zu erzielen, indem die Wirkstärke (Potenz) reduziert wird. Wie bei anderen nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien geht aber eine Abnahme der Wirkstärke mit einem Verlust der selektiven Blockade der nikotinergen Acetylcholinrezeptoren an der motorischen Endplatte einher. Dies bedingt, daß Rapacurionium unerwünschte Nebenwirkungen verursachen kann. Die autonome Sicherheitsreserve für das Verhältnis von neuromuskulär und Vagus-blockierender Wirkung beträgt ca. 3:1 (Vecuronium 20:1). Dadurch kommt es unter höheren, aber klinisch relevanten Dosierungen (2,0 - 2,5 mg/kg) infolge der Vagolyse zu einem Herzfrequenzanstieg. Die Blockade von Calciumkanälen kann darüber hinaus zu einem Abfall des Blutdrucks von 10 - 20% führen (42). Bei 2 - 10% der Patienten, die in Studien zur Beurteilung der Intubationsbedingungen eingeschlossen waren, war ein Bronchospasmus zu beobachten. Weder Ursache noch Mechanismus dieser unerwünschten Wirkung sind derzeit erklärbar (16). Zusätzlich besteht in höheren Dosen (3 mg/kg) das Risiko der Histaminfreisetzung (30).

Die Anschlagszeit von Rapacurionium 1,5 mg/kg an der Larynxmuskulatur beträgt  $1,0 \pm 0,2$  min (7), was mit der Anschlagszeit von Succinylcholin 0,5 mg/kg ( $0,9 \pm 0,1$  min) und Rocuronium 0,5 mg/kg ( $1,4 \pm 0,3$  min) vergleichbar ist.

Bei Erwachsenen aller Altersstufen wurden innerhalb von 60 Sekunden nach der Gabe von Rapacurionium 1,5 mg/kg bis 2,5 mg/kg gute Intubationsbedingungen vorgefunden (16, 41). In einer Dosisfindungsstudie waren bei Kindern ähnliche Dosierungen wie bei Erwachsenen erforderlich, hingegen führten bei Säuglingen bereits niedrigere Dosierungen zu guten Intubationsbedingungen (28). Dadurch, daß innerhalb von 60 - 90 Sekunden gute bis exzellente Intubationsbedingungen vorliegen, sollte Rapacurionium für nicht nüchterne Patienten bei der Blitzintubation zur Sicherung der Atemwege eine echte Alternative zu Succinylcholin sein. Dafür spricht auch die relativ kurze Wirkdauer einer Intubationsdosis von  $14 \pm 6$  min (16), verglichen mit  $10 \pm 2$  min bei Succinylcholin und  $20 \pm 6$  min bei Mivacurium (38). Aufgrund der raschen Spontanerholung der neuromuskulären Transmission nach Rapacurionium ist es möglich, die kurze Wirkdauer durch Antagonisierung mit Anticholinesterasen noch weiter zu verkürzen (41). Die mit Neostigmin induzierte Erholung entspricht mit ca. 10 Minuten der Spontanerholung nach Succinylcholin

(25). Es gelingt somit, eine tiefe neuromuskuläre Blockade von Rapacurionium in kürzerer Zeit zu antagonisieren als bei allen anderen nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien (32).

Die kurze Wirkung ist unter anderem dadurch bedingt, daß Rapacurionium schneller als alle anderen steroidal Muskelrelaxanzien aus dem Organismus eliminiert wird. Die Clearance ist mit 8 - 11 ml/kg/min doppelt so hoch wie die von Vecuronium und Rocuronium (39). Der überwiegende Anteil wird renal und hepatisch eliminiert. In der Leber entsteht durch Hydrolyse ein 3-OH-Derivat, das aktive neuromuskulär blockierende Wirkungen aufweist und als ORG 9488 benannt ist (36).

Daher kommt es nach repetitiven Gaben von Rapacurionium und bei kontinuierlicher Zufuhr zur klinisch relevanten Kumulation der neuromuskulär blockierenden Wirkung. Unter diesen Bedingungen verliert Rapacurionium die Eigenschaft der raschen Spontanerholung, und es erhält die Wirkdauer eines mittellangwirkenden Muskelrelaxans mit einer Erholungszeit von 30 - 45 Minuten. Die kumulierenden Effekte sind vor allem auf die Entstehung des aktiven Metaboliten ORG 9488 zurückzuführen, der eine 2 - 3fach höhere neuromuskulär blockierende Potenz aufweist und eine längere Halbwertszeit sowie eine langsamere Clearance als die Muttersubstanz Rapacurionium besitzt.

Durch die rasche Anschlagszeit und die kurze Wirkdauer von Rapacurionium wird dieses Relaxans immer dann indiziert sein, wenn die Atemwege innerhalb von 60 Sekunden gesichert werden sollen und keine Alternativen zur Verfügung stehen. Rapacurionium ist unter diesen Gegebenheiten geeignet, Succinylcholin völlig zu ersetzen. Zudem bietet es sich als Muskelrelaxans für kurzdauernde Eingriffe an. Ob dieses Muskelrelaxans darüber hinaus weitere klinische Anwendung finden wird, ist fraglich, weil die kumulierenden Eigenschaften und die Nebenwirkungen mit zu berücksichtigen sind.

## Mittellangwirkende Muskelrelaxanzien

### Rocuronium (Esmeron®)

Rocuronium ist ein mit Vecuronium strukturverwandtes, monoquarternäres nichtdepolarisierendes Steroidrelaxans, das eine rasche Anschlagszeit und fehlende kardiovaskuläre Nebenwirkungen aufweist. Beim Menschen beträgt die Wirkstärke 1/6 der von Vecuronium und im Gegensatz zu diesem liegt es als gebrauchsfertige Injektionslösung vor.

Rocuronium wird rasch in der Leber aufgenommen und unverändert zu über 80% über die Galle und nur zu 10 - 30% über den Urin ausgeschieden. Die entstehenden Metabolite weisen keine neuromuskulär blockierende Wirkung auf. Die Plasmahalbwertszeit liegt zwischen 90 und 100 Minuten. Die ED<sub>95</sub> beträgt bei Erwachsenen und Kindern 300 µg/kg, so daß 0,6 mg/kg als Intubationsdosis empfohlen werden.

Bedingt durch die geringere neuromuskulär blockierende Potenz, ist die Anschlagszeit von Rocuronium zwar länger als die von Succinylcholin, aber wesentlich kürzer als die von Mivacurium und allen anderen mittellang und langwirkenden Muskelrelaxanzien. In Abhängigkeit von der Stimulationsmethode tritt am M. adductor pollicis innerhalb von 60-150 Sekunden die komplette neuromuskuläre Blockade ein. Da an der Larynxmuskulatur die Relaxierung früher einsetzt (29), sind die Intubationsbedingungen 60 Sekunden nach Gabe von Rocuronium 0,6 mg/kg und Succinylcholin 1 mg/kg gleich gut (31). Erhöht man die Rocuronium-Dosis auf 1,2 mg/kg, dann werden bereits nach 30 Sekunden Intubationsbedingungen wie nach 1,5 mg/kg Succinylcholin erzielt, allerdings um den Preis der Verlängerung der klinischen Wirkdauer (DUR<sub>25</sub>) auf ca. 46 Minuten (24). Damit ist Rocuronium in Europa derzeit das nichtdepolarisierende Muskelrelaxans mit der raschesten Anschlagszeit. Wenn die Dauer der neuromuskulären Blockade außer acht gelassen werden kann und die Qualität der Intubationsbedingungen im Vordergrund steht, ist Rocuronium ein vollwertiger Ersatz für Succinylcholin. Ob sich diese Substanz auch tatsächlich zur Blitzintubation eignet, ist aus ethischen Gründen kaum in einer vergleichenden Untersuchung zu eruieren.

Abgesehen vom raschen Wirkeintritt unterscheidet sich Rocuronium nicht in Wirkdauer, Erholungszeiten, Antagonisierbarkeit und den übrigen pharmakodynamischen Effekten von Vecuronium. Die klinische Wirkdauer beträgt bei Erwachsenen ca. 35 Minuten und der Erholungsindex 12 - 15 Minuten. Bei Kindern über 1 Jahr ist die Wirkdauer und die Erholung unter gleicher Dosierung (0,6 mg/kg) kürzer. Bei kontinuierlicher Infusion zur Aufrechterhaltung einer neuromuskulären Blockade beträgt die Dosis von Rocuronium unter intravenöser 8 - 10 µg/kg/min und unter Inhalationsanästhesie 5 - 7 µg/kg/min. Dabei wurden keine Unterschiede in potenzierender Wirkung, Infusionsbedarf oder Erholungsparametern zwischen Isofluran, Sevofluran und Desfluran gefunden (4).

Wie Vecuronium weist Rocuronium eine geringe Inzidenz unerwünschter Wirkungen auf. Eine Histaminliberation ist selbst bei hohen Dosen und rascher Injektion nicht nachweisbar. Vor allem bei Kindern wurde eine geringe Vagolyse beobachtet, die zu einer mäßigen Herzfrequenzsteigerung führte. Mit relevanten kardiovaskulären Nebenwirkungen ist jedoch nicht zu rechnen.

Eine terminale Niereninsuffizienz vermindert die Elimination um 30%. Auf den zeitlichen Ablauf der neuromuskulären Blockade hat dies aber nur geringe Auswirkungen, so daß keine signifikanten Unterschiede zu Nierengesunden vorliegen. Obwohl sich Clearance und Plasmahalbwertszeit von Rocuronium bei Patienten mit ausgeprägten Leberfunktionsstörungen nicht von Gesunden unterscheiden, ist die Verweilzeit verlängert, was mit einer Verdoppelung des Erholungsindex von 17 Minuten auf 35 Minuten bei Leberzirrhose einhergeht.

### Cis-Atracurium (Nimbex®)

Cis-Atracurium, ein nichtdepolarisierendes Muskelrelaxans der Benzylisoquinolingrouppe, ist eines der 10 Stereoisomere von Atracurium. Es liegt als 1R-cis, 1'R-cis Atracurium vor. Der Anteil des Isomers Cis-Atracurium beträgt ca 15% von Atracurium. Cis-Atracurium wurde aus Atracurium isoliert und in die Klinik eingeführt, um ein Muskelrelaxans mit organunabhängigem Metabolismus bei gleichzeitig höherer therapeutischer Sicherheit und weniger Nebenwirkungen zur Verfügung zu haben.

Cis-Atracurium ist ca 4-5fach potenter als Atracurium. Es zerfällt im Plasma ausschließlich durch die enzymunabhängige Hofmann-Elimination. Diese wird nur von pH und Temperatur beeinflusst. Im Gegensatz zu Atracurium unterliegt Cis-Atracurium nicht der Esterhydrolyse. Nach weiterer hydrolytischer Auf-trennung durch Carboxylesterasen entstehen als Endprodukte Laudanosin, Acrylsäure und ein Dihydroxyalkohol. Während bei Atracurium die organabhängige Elimination 61% beträgt, ist diese nur 23% bei Cis-Atracurium. Da Cis-Atracurium potenter als Atracurium ist und weniger Substanz zur neuromuskulären Blockade benötigt wird, entsteht beim Abbau signifikant weniger (80 - 90%) Laudanosin. Laudanosin weist beim Tier in hohen Dosen neurotoxische und neurostimulierende Eigenschaften auf. Da bereits bei Atracurium die Laudanosinbildung praktisch ohne klinische Relevanz war, ist die bei Cis-Atracurium um 80 - 90% verminderte Laudanosinentstehung als Schritt zu noch mehr Sicherheit zu sehen. Eine terminale Niereninsuffizienz oder schwere Leberfunktionsstörungen beeinflussen weder die Pharmakokinetik noch die Pharmakodynamik von Cis-Atracurium.

Die ED<sub>95</sub> beträgt 0,05 mg/kg. Die hohe neuromuskulär blockierende Potenz bedingt eine mittellange Anschlagszeit. Nach der zweifachen ED<sub>95</sub> (0,1 mg/kg) liegen in 3 - 4 Minuten gute bis sehr gute Intubationsbedingungen vor, die Anschlagszeit beträgt 3 - 5 Minuten. Bis zur spontanen Erholung der ersten Reizantwort auf 25% (DUR<sub>25</sub>) vergehen ca 45 min. Erhöhung der Dosis auf die 3 - 4fache ED<sub>95</sub> (0,15 - 0,2 mg/kg) verkürzt die Anschlagszeit signifikant, allerdings wird die klinische Wirkdauer gleichzeitig deutlich auf 70 Minuten verlängert. Da Cis-Atracurium durch fehlende Histaminfreisetzung und vegetative Blockade eine hohe Kreislaufstabilität aufweist, ist es für kardiale Risikopatienten geeignet. Um in klinisch akzeptabler Zeit gute Intubationsbedingungen vorzufinden, empfiehlt sich, zur Intubation die 3 - 4fache ED<sub>95</sub> zu verwenden.

Cis-Atracurium eignet sich auch zur kontinuierlichen Infusion. Eine Kumulierung tritt nicht ein. Unabhängig von der Infusionsdauer ist der Erholungsindex durch die Spontandegradation unter Cis-Atracurium vorhersagbarer als unter Steroidrelaxanzien. Es werden 1-2 µg/kg/min während TIVA bzw. 1 µg/kg/min in der Kombination mit Inhalationsanaesthetika empfohlen.

In der Kinderanästhesie gelten ähnliche Wirkstärken wie bei Erwachsenen. Infolge des unterschiedlichen

## Fort- und Weiterbildung

Verteilungsvolumens ist die Wirkdauer von Cis-Atracurium hier allerdings kürzer.

Obwohl mit der Benzylisochinolinstruktur die Histaminliberation mit den Symptomen Flush, Rötung entlang der Injektionsstelle, Tachycardie und Hypotension inhärent verbunden ist, bedingen Strukturverbesserungen und die hohe neuromuskulär blockierende Potenz, daß eine Histaminfreisetzung bei Cis-Atracurium in klinisch relevanter Dosierung nicht auftritt. Rasche (über 5 Sekunden) Bolusinjektionen bis zur 8-fachen ED<sub>95</sub> führten zu keinem relevanten Blutdruckabfall und Herzfrequenzanstieg. Auch bei  $\beta$ -blockierten Patienten, die zu einer aortokoronaren Bypassoperation Cis-Atracurium 4 x ED<sub>95</sub> erhielten und invasiv kardiovaskulär überwacht wurden, waren keine negativen hämodynamischen Effekte zu beobachten und im Plasma keine Histaminfreisetzung zu messen (33). Zudem treten in klinisch relevanten Dosierungen weder eine Vagolyse noch eine Ganglienblockade auf.

Der Vollständigkeit halber werden die beiden "klassischen" mittellang wirkenden Muskelrelaxanzien Atracurium und Vecuronium kurz charakterisiert.

### Atracurium (Tracrium®)

Atracurium ist ein nichtdepolarisierendes Muskelrelaxanz der Benzylisochinolingruppe, das weitgehend organunabhängig von Leber und Niere über Hofmann-Elimination und Esterhydrolyse abgebaut wird. Bei physiologischem pH und normaler Körpertemperatur setzt der Hofmann-Zerfall spontan ein. Die Esterhydrolyse erfolgt durch unspezifische Esterasen. Als Abbauprodukte entstehen Laudanosin und Monoacrylat, die keine neuromuskulär blockierenden Eigenschaften aufweisen. Laudanosin, das über die Nieren ausgeschieden wird, wirkt vasodilatierend und erregend am ZNS. Bei Niereninsuffizienz kumuliert es. Bislang gibt es keine Hinweise, daß bei der Anwendung von Atracurium relevante Mengen von Laudanosin entstehen, die entsprechende Nebenwirkungen hervorrufen. Experimentelle Daten lassen vermuten, daß Monoacrylat möglicherweise cytotoxische Effekte aufweist. Die klinische Relevanz ist allerdings fraglich.

Atracurium hat eine ED<sub>95</sub> von 0,2 - 0,25 mg/kg; als Intubationsdosis werden 0,4 - 0,5 mg/kg empfohlen. Die Anschlagszeit beträgt 3 - 4 Minuten, die klinische Wirkdauer etwa 35 Minuten und der Erholungsindex 12 - 15 Minuten. Als Bisisochinolinderivat kann die Injektion von Atracurium mit einer unspezifischen Histaminfreisetzung einhergehen, die sich als Hauterythem, Tachykardie und Blutdruckabfall manifestiert. Das Ausmaß dieser unerwünschten Wirkung ist eine Funktion von Dosis und Injektionsgeschwindigkeit. Langsame Injektion, Reduktion der Dosis und Vorgabe von H<sub>1</sub>- und H<sub>2</sub>-Blockern schwächen die Symptome ab.

### Vecuronium (Norcuron®)

Vecuronium, ein monoquarternäres Analogon von Pancuronium, ist ein nichtdepolarisierendes Muskelrelaxans mit Aminosteroidstruktur. Vecuronium

kommt den Eigenschaften eines idealen Muskelrelaxans bereits sehr nahe. Daher gilt Vecuronium als Maßstab für die klinische Beurteilung von neuen Muskelrelaxanzien.

Die ED<sub>95</sub> wird mit 0,04 - 0,05 mg/kg angegeben, daher werden zur Intubation 0,08 - 0,1 mg/kg empfohlen. Eine vollständige neuromuskuläre Blockade wird in dieser Dosierung innerhalb von 2 - 4 Minuten erreicht, die klinische Wirkdauer beträgt etwa 35 Minuten. Wegen fehlender Kumulation ist der Erholungsindex konstant 12 - 15 Minuten, unabhängig von der Anzahl repetitiver Gaben. Vecuronium wird hepatobiliär und in geringem Ausmaß renal eliminiert. Daher ist die Wirkung bei Leberinsuffizienz verlängert. Da die Hydroxy-Metabolite eine neuromuskulär blockierende Wirkung aufweisen und renal eliminiert werden, kommt es bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz zur Kumulierung dieser OH-Metabolite, was sich in einer Wirkverlängerung bei der Gabe von Repetitionsdosen klinisch bemerkbar macht. Vecuronium ist auch in hohen Dosen frei von kardiovaskulären Nebenwirkungen. Zudem hat es von allen Muskelrelaxanzien die geringste Potenz, Histamin freizusetzen.

## Langwirkende Muskelrelaxanzien

### Doxacurium

Doxacurium ist ein sehr potentes nichtdepolarisierendes Muskelrelaxans aus der Gruppe der Bisisochinoline, das eine sehr lange Wirkdauer aufweist und aus einer Mischung von 5 Stereoisomeren besteht. Im Gegensatz zu den anderen Bisisochinolinen führt es zu keiner Histaminliberation. Infolge der hohen neuromuskulär blockierenden Potenz (ED<sub>95</sub> 25 - 30 mg/kg) ist es durch eine ausgeprägte kardiovaskuläre Stabilität gekennzeichnet. Aber der Wirkeintritt ist sehr langsam (10 min bei einfacher ED<sub>95</sub>), die Wirkdauer lang, äußerst variabel (44 - 313 Minuten nach 2,5 x ED<sub>95</sub>) und die Erholung mit einem Recovery-Index von durchschnittlich 55 Minuten (15 - 88 Minuten) sehr verzögert. Daher ist Doxacurium nur für sehr langdauernde Anästhesien und bei postoperativer Nachbeatmung geeignet. Es ist kein Ersatz für Pancuronium. Doxacurium steht in den USA zur Verfügung, wird aber wegen des begrenzten Einsatzbereiches in Europa nicht zugelassen werden.

### Pipecuronium (Arpilon®)

Pipecuronium (Arpilon®) ist ein langwirkendes, nichtdepolarisierendes Muskelrelaxans der Aminosteroidgruppe. Es unterscheidet sich vom Pancuronium durch das Fehlen der acetylcholinähnlichen Struktur am Steroidgerüst. Die neuromuskulär blockierende Potenz ist um 20 - 30% (ED<sub>95</sub> 0,035 mg/kg) höher als die von Pancuronium. Der Wirkeintritt und der zeitliche Ablauf der neuromuskulären Blockade ist in äquivalenten Dosierung wie bei Pancuronium.

Im Gegensatz dazu fehlen dem Pipecuronium auch in einer hohen Dosis von 0,15 mg/kg (4 x ED<sub>95</sub>) die vagolytischen Effekte, die bei Pancuronium typischerweise

gesehen werden. Da die Substanz überwiegend renal eliminiert wird, ist die neuromuskuläre Blockade bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz verlängert. Nach einer Einzeldosis von 0,07mg/kg (2 x ED<sub>95</sub>) ist die klinische Wirkdauer im Vergleich zu Nierengesunden (85 Minuten) um 30% auf 111 Minuten verlängert.

Da die durch Pancuronium ausgelöste Vagolyse klinisch nur geringe Beachtung findet, weil diese durch die übliche Kombination mit vagusstimulierenden Analgetika maskiert wird, hat Pipecuronium bislang keine weite Verbreitung gefunden und Pancuronium nicht ersetzt.

#### **Pancuronium (Pancuronium®)**

Pancuronium, der Prototyp der bisquaternären Aminosteroid-Muskelrelaxanzien, wird seit seiner klinischen Einführung 1967 in allen Altersgruppen perioperativ und auf der Intensivstation umfassend verwendet. Die ED<sub>95</sub> beträgt 0,05 mg/kg und zur Intubation werden 0,1 mg/kg empfohlen. Die neuromuskuläre Blockade tritt in dieser Dosierung nach 4 - 5 Minuten ein, als langdauerndes Muskelrelaxans beträgt die klinische Wirkdauer 50 - 60 Minuten und der Erholungsindex 25 - 30 Minuten. Pancuronium weist bei repetitiver Gabe eine Kumulationsneigung auf. Es wird zu 10 - 40% in der Leber metabolisiert, zu 5 - 10 % unverändert über die Leber und bis zu 80% unverändert renal eliminiert. Sowohl bei Niereninsuffizienz als auch bei Leberfunktionsstörung ist mit einer deutlichen Verlängerung der neuromuskulär blockierenden Wirkung zu rechnen.

Pancuronium erhöht signifikant die Herzfrequenz, den arteriellen Blutdruck und das Herzzeitvolumen. Diese Kreislaufeffekte sind auf die in klinisch relaxierenden Dosen ausgeprägte Vagusblockade und die Freisetzung von Noradrenalin sowie dessen Wiederaufnahmehemmung zurückzuführen. Wegen dieser kardiovaskulären Effekte und wegen der Gefahr der residualen Blockade mit der Inzidenz vermehrter postoperativer pulmonaler Komplikationen ist die Indikation für Pancuronium kritisch zu überdenken und sollte langdauernden Eingriffen mit dem Ziel einer postoperativen Nachbeatmung vorbehalten bleiben.

### **Ökonomische Aspekte beim Einsatz von Muskelrelaxanzien**

Die Entwicklung der neuen mittellang wirkenden Muskelrelaxanzien führte dazu, daß Succinylcholin wegen der unerwünschten Wirkungen und die langwirkenden Muskelrelaxanzien (Pancuronium oder Alcuronium) wegen der häufigen Restblockaden in der klinischen Praxis weitgehend ersetzt wurden. Da die Entwicklungs- und Zulassungskosten neuer Medikamente erheblich sind, machen die Ausgaben für die neuen kurz und mittellang wirkenden Muskelrelaxanzien einen nicht unbeträchtlichen Anteil am Medikamentenbudget einer Anästhesieabteilung aus. Daher schien es für manche Krankenhausadminis-

trationen relativ einfach, durch Verzicht auf die neuen, mittellang wirkenden Muskelrelaxanzien erhebliche Kosten einzusparen. Diese Entwicklung wurde durch die knappen Budgets und die im Einkauf billig angebotenen Generika (z.B. Pancuronium) begünstigt. So wurde vorgeschlagen, Rocuronium und Mivacurium durch Succinylcholin sowie Atracurium und Vecuronium durch Pancuronium zu ersetzen (35, 8). Diese Empfehlungen haben aber nicht zu den erwarteten Einsparungen geführt. Denn der großzügige Einsatz von Pancuronium geht mit dem vermehrten Auftreten von residualen neuromuskulären Blockaden im Aufwachraum einher (3) auch, wenn intraoperativ die neuromuskuläre Funktion überwacht und eine Antagonisierung am Op-Ende durchgeführt wurde.

Schulungsprogramme, Richtlinien für den Einsatz, Preisschilder, Medikamentenrestriktionen etc. wurden zur Kostenreduktion bei den Muskelrelaxanzien eingesetzt, aber mit zweifelhaftem Erfolg.

Daher hatten mehrere Kostenminimierungsanalysen in der Anästhesie Muskelrelaxanzien zum Ziel (37). In derartige Berechnungen sollten nicht nur die Akquisitionskosten eingehen, sondern auch alle zusätzlichen Kosten für Medikamente, Komplikationen sowie Personalkosten. Schwierig wird es, wenn zusätzlich z.B. Patientenzufriedenheit oder Patientendiskomfort in eine monetäre Dimension umgerechnet werden sollen. Wie sind z.B. die Kosten für Muskelschmerzen (den Muskelkater) nach Succinylcholin, wie die für die Erstickungsangst bei einer Restblockade im Aufwachraum zu erfassen? Umfassende Kostenberechnungen zeigen folgendes auf:

Succinylcholin hat einen minimalen Anschaffungspreis, so daß man geneigt sein könnte, die Substanz unter Kosteneinsparungsgründen wieder zu verwenden. *Dexter* und Mitarbeiter berechneten die tatsächlichen Kosten von Succinylcholin, indem die Komplikationen entsprechend ihrer Inzidenz Berücksichtigung fanden. Die tatsächlichen Kosten mit einer Anwendung von Succinylcholin betragen das 20fache der Einkaufskosten (9). Unter diesen Gesichtspunkt hat die Krankenhausapotheke zwar billig eingekauft, aber das Krankenhaus teuer bezahlt. Darüber hinaus wies *Berg* nach, daß Patienten postoperativ häufiger pulmonale Komplikationen entwickelten, wenn zur Relaxierung langwirkende Muskelrelaxanzien an Stelle von Atracurium oder Vecuronium verwendet wurden (3). Dies steht in Einklang mit Befunden, daß die Larynxmuskulatur ab einer TOF-Ratio > 0,9 nicht mehr relaxiert ist und die oberen Atemwege bei einer TOF-Ratio < 0,9 nicht sicher freigehalten werden können und eine pulmonale Aspiration droht (18).

Die neuen Muskelrelaxanzien weisen neben dem höheren Sicherheitsaspekt den weiteren Vorteil auf, OP-Programmabläufe zu beschleunigen, die OP-Saalauslastung zu verbessern, die Aufwachraumzeit zu verkürzen und zu einer geringeren perioperativen Morbidität beizutragen (1). Dadurch resultiert eine kürzere Aufenthaltsdauer, was sich bei dem zukünftigen Erlössystem der GR-DRGs positiv auswirken wird.

Die neuen kurz- und mittellangwirkenden Muskelrelaxanzien sind im Einkauf nicht gerade billig, aber

## Fort- und Weiterbildung

durch die hinzugewonnene Sicherheit und die aufgeführten Aspekte wesentlich kostengünstiger als die billigen, langwirkenden Muskelrelaxanzien.

**Summary: Muscle relaxants are used in modern anaesthesia for almost 60 years. This review covers the physiology of neuromuscular transmission, the mechanism of action, the sensitivity of different muscles, and the pharmacologic principles of neuromuscular blocking agents. According to the duration of action, the pharmacologic profiles of the currently available muscle relaxants are described. Today safety and economic issues influence the choice of muscle relaxants. The duration of action and side effect profile allows to select the most appropriate muscle relaxant. For pharmacoeconomic evaluation of neuromuscular blocking agents not only acquisition costs have to be considered but the total cost of hospital stay and treatment. The modern muscle relaxants have less side effects, accelerate operating room turn over, shorten hospital stay and improve outcome. Although their acquisition costs are higher they are cost effective.**

**Key-words:**

**Neuromuscular blocking agents;  
Neuromuscular depolarizing agents;  
Cost-benefit analysis.**

**Literatur:**

1. Ballantyne JC, Chang Y: The impact of choice of muscle relaxant on postoperative recovery time: a retrospective study. *Anesth Analg* 1997; 85:476-482
2. Belmont MR, Lien CA, Savarese JJ, Patel S, Crockett S: Doserelation of GW280430A in the adductor pollicis under propofol, nitrous oxide, opioid anesthesia. *Anesthesiology* 1999; 91: A1014
3. Berg H, Viby-Mogensen J, Roed J, Engbaek J, Skovgaard LT, Krintel JJ: Residual neuromuscular block is a risk factor for postoperative pulmonary complications. A prospective, randomized and blinded study of postoperative pulmonary complications after atracurium, vecuronium, and pancuronium. *Acta Anaesth Scand* 1997; 41: 1095-1103
4. Bock M, Klippel K, Nitsche B, Bach A, Martin E, Motsch J: Rocuronium potency and recovery characteristics during steady-state desflurane, sevoflurane, isoflurane or propofol anaesthesia. *Br J Anaesthesia* 2000; 84:43-47
5. Boros EE, Bigham EC, Boswell GE, Mook RA, Patel SS, Savarese JJ, Ray JA, Thompson JB, Hashim MA, Wisowaty JC, Feldman PL, Samano V: Bis- and mixed-tetrahydroisoquinolinium chlorofumarates: new ultra-short-acting nondepolarizing neuromuscular blockers. *J Med Chem* 28: 206-209; 1999
6. Caldwell JE: The problem with long-acting muscle relaxants? They cost more. *Anesth Analg* 1997; 85: 473-475
7. Debaene B, Lieutaud T, Billard V, Meistelman C: ORG 9487 neuromuscular blockade at the adductor pollicis and the laryngeal adductor muscles in humans. *Anesthesiology* 1997; 86: 1300-1305
8. DeMonaco HJ, Shah AS: Economic considerations in the use of neuromuscular blocking drugs. *J Clin Anesth* 1994; 6:383-387
9. Dexter F, Gan TJ, Naguib M, Lubarsky DA: Cost identification analysis for succinylcholine. *Anesth Analg* 2001; 92:693-699
10. Donati F, Plaud B, Meistelman C: A method to measure elicited contraction of laryngeal adductor muscles during anaesthesia. *Anesthesiology* 1991; 74:827-832
11. Eriksson LI, Lennmarken C, Johnson A: Attenuated ventilatory response to hypoxaemia after vecuronium induced neuromuscular block. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992; 36: 710-715
12. Eriksson LI, Sundmann E, Olson R, et al: Functional assessment of the pharynx at rest and during swallowing in partially paralyzed humans. *Anesthesiology* 1997; 87: 1045-1053
13. Fuchs-Buder T, Menke T: Neuromuskuläres Monitoring. *Anaesthesist* 2001; 50:129-138
14. Fung DL, White DA, Jones BR et al: The onset of disuse-related potassium efflux to succinylcholine. *Anesthesiology* 1991; 76:650-653
15. Gronert GA: Cardiac arrest after Succinylcholine. Mortality greater with rhabdomyolysis than receptor upregulation. *Anesthesiology* 2001; 94: 523-529
16. Kawahji R, Bevan DR, Bikhazi G et al: Dose-ranging study in younger adult and elderly patients of ORG 9487, a new, rapid-onset, short-duration muscle relaxant. *Anesth Analg* 1997; 84: 1011-1118
17. Kopman AA, Ng J, Zank LM, Neumann GG, Yee PS: Residual postoperative paralysis. Pancuronium versus mivacurium, does it matter? *Anesthesiology* 1996;85: 1253-1259
18. Kopman AA, Yee PS, Neumann G: Relationship of the train-of-four fade ratio to clinical signs and symptoms of residual paralysis in awake volunteers. *Anesthesiology* 1997; 86: 765-771
19. Lien CA, Belmont MR, Tjan J, Fisher GR, Savarese JJ: Determination of the cardiovascular effects of GW280430A in anesthetized male volunteers. *Anesthesiology* 91: A1015; 1999
20. Lien CA, Belmont MR, Crockett S, Bradley E, Savarese JJ: Comparative neuromuscular blocking properties of GW280430A and succinylcholine in humans. *Anesthesiology* 91: A1016, 1999
21. Lien CA, Belmont MR, Gruvitch DL, Waite MRD, Savarese JJ: spontaneous and edrophonium augmented recovery from GW280430A-induced neuromuscular block. *Anesthesiology* 91: A1017; 1999
22. Liu LMP, DeCook TH, Goudsouzian NG et al: Dose response to intramuscular succinylcholine in children. *Anesthesiology* 1981; 55:599-602
23. Martyn JAJ, White DA, Gronert GA et al: Up-and-down-regulation of skeletal muscle acetylcholine receptors: effects on neuromuscular blockers. *Anesthesiology* 1991; 76:822-843
24. Mazurak AJ, Re B, Hann S, Kim JJ, Catro B, Cote CJ: rocuronium versus succinylcholine: are they equally effective during rapid-sequence induction of anesthesia. *Anesth Analg* 1998; 87: 1259-1262
25. McCourt KC, Mirakhur RK, Lowry DW et al: Spontaneous or neostigmine-induced recovery after maintenance of neuromuscular block with Org 9487 (rapacuronium) following an initial dose of Org 9487. *Br J Anaesth* 1999; 82: 755-756
26. McNulty M, Brown A, Johnson R, Spitzer T, Savarese J: The ultra-short acting nondepolarizing relaxant GW280430 A undergoes rapid degradation by chemical mechanisms. *Anesthesiology* 2000; 93: A 1037
27. Meakin G, McKiernan EP, Morris P et al: Dose-response curves for suxamethonium in neonates, infants and children. *Br J Anaesth* 1989; 62:655-658
28. Meakin HG, Meretoja OA, Motsch J, Taivainen T, Wirtavuori K, Schönstedt R, Perkins R, McCluskey A: A dose-

- range study of rapacuronium in pediatric patients. *Anesthesiology* 2000; 92:1002-1009
29. *Meistelman C, Plaud B, Donati F*: Rocuronium (ORG 9426) neuromuscular blockade at the adductor muscles of the larynx and adductor pollicis in humans. *Can J Anaesth* 39: 665-669, 1992
30. *Pitts ME, Thanapolous A, Kim J et al*: The cardiovascular and histamine releasing properties of ORG 9487. *Anesth Analg* 1998; 86: SCA110
31. *Pühringer FK, Khuenl-Brady KS, Koller J, Mitterschifthalder G*: Evaluation of the endotracheal intubating conditions of rocuronium (ORG 9426) and succinylcholine in outpatient surgery. *Anesth Analg* 75: 37-40, 1992
32. *Purdy R, Bevan DR, Donati F, Lichtor JL*: Early reversal of rapacuronium with neostigmine. *Anesthesiology* 1999; 91:51-57
33. *Rauch H, Jung I, Fleischer F, Bauer H, Martin E, Motsch J*: Cisatracurium bei Koronarby-passpatienten - Ein Vergleich mit Paucuronium. *Anaesthesist* 2001;50:87-93
34. *Samano V, Ray JA, Thompson JB, Mook RA, Jung DK, Koble CS, Martin MT, Bigham EC, Regitz CS, Feldman PL, Boros EE*: Synthesis of ultra-short-acting neuromuscular blocker GW 0430: a remarkably stereoregiospecific synthesis of mixed tetrahydroisoquinolinium chlorofumarates. *Org Lett* 1999; 16: 1993-1996
35. *Szocik JF, Learned DW*: Impact of a cost containment program on the use of volatile anesthetics and neuromuscular blocking drugs. *J Clin Anesth* 1994; 6: 378-382
36. *Schiere S, Proost JH, Schuringa M, Wierda JM*: Pharmacokinetics and pharmacokinetic-dynamic relationship between rapacuronium (Org 9487) and its 3-desacetyl metabolite (Org 9488). *Anesth Analg* 1999; 88: 640-647
37. *Suttner J, Boldt J, Piper SN, Schmidt C, Kumle B*: Economic aspects of different muscle relaxant regimens. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2000; 35:300-305
38. *Tang J, Joshi GP, White PF*: Comparison of rocuronium and mivacurium to succinylcholine during outpatient laparoscopic surgery. *Anesth Analg* 1996; 82:994-998
39. *Van den Broek L, Wierda JM, Smeulers NJ, Proost JH*: Pharmacodynamics and pharmacokinetics of an infusion of ORG 9487, a new short-acting steroidal neuromuscular blocking agent. *Br J Anaesth* 1994, 73: 331-335
40. *Viby-Mogensen J, Østergaard D, Donati F, Fisher D, Hunter J, Kampman JP, Kopmann A, Proost JH, Rasmussen SN, Skovgaard LT, Varin F, Wright PMC*: Good clinical research practice (GCRP) in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents: *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40: 59-74
41. *Wierda JM, van den Broek L, Proost JH et al*: Time course of activity and endotracheal intubating conditions of ORG 9487, a new short acting steroidal muscle relaxant: a comparison with succinylcholine. *Anesth Analg* 1993; 77: 579-584
42. *Yamaguchi K, Huraux C, Szlane F, Levy JH*: Vascular effects of ORG 9487 in human mammary arteries, a new short acting muscle relaxant. *Anesth Analg* 1998; 86: SCA109.

**Korrespondenzadresse:**

Prof. Dr. med. *Johann Motsch*  
 Klinik für Anaesthesiologie  
 Universitätsklinikum Heidelberg  
 Im Neuenheimer Feld 110  
 D-69120 Heidelberg.

## Multiple-Choice-Fragen (CME 2/01)

### 1) Welche Ionen sind an der Ausbildung eines Endplattenpotentials beteiligt

- a) Na
- b) K
- c) Mg
- d) Ca
- e) a + b + d
- f) b + c + d

### 2) Unter welchen Bedingungen kommt es zur Ausbildung von extrajunktionalen Acetylcholinrezeptoren, die bei einer durch Succinylcholin hervorgerufenen Depolarisation eine lebensbedrohliche Kaliumfreisetzung nach sich ziehen.

- a) beim embryonalen Muskel
- b) nach Immobilisierung
- c) bei Denervation des Muskels
- d) innerhalb von 24 Stunden nach Verbrennungstrauma
- e) b + c

### 3) Die übliche Intubationsdosis eines nichtdepolarisierenden Muskelrelaxans beträgt

- a) 1 x ED<sub>50</sub>
- b) 4 x ED<sub>95</sub>
- c) 3 x ED<sub>95</sub> + 1 x ED<sub>90</sub>
- d) 2 x ED<sub>95</sub>
- e) b + c

### 4) Die neuromuskulär blockierenden Effekte von Muskelrelaxanzien sind klinisch aufgehoben, wenn

- a) die TOF-Ratio 0,9 beträgt
- b) bei einer Viererreizserie 4 Einzelreize spürbar oder sichtbar sind
- c) die erste Reizantwort 90% des Ausgangswertes beträgt
- d) nach „double burst“ eine Abschwächung (fade) sichtbar ist
- e) die TOF-Ratio 0,7 beträgt

### 5) Welche durch Succinylcholin hervorgerufene Komplikation hat die höchste Letalität

- a) Muskelschmerz
- b) Maligne Hyperthermie
- c) bradycarde Rhythmusstörungen
- d) Rhabdomyolyse
- e) Anaphylaxie

### 6) Bei einer Blockadetiefe mit noch 5%iger neuromuskulärer Transmission ist der Erholungsindex nach kontinuierlicher Infusion von Mivacurium abhängig von

- a) Infusionsdauer
- b) Plasmacholinesteraseaktivität
- c) Infusionsdosis
- d) Tiefe der neuromuskulären Blockade
- e) a + c + d
- f) b + d

### 7) Welche Aussage ist richtig

- a) Die Antagonisierung von Mivacurium ist prinzipiell möglich.
- b) Die Antagonisierung von Mivacurium ist nicht sinnvoll, da das cis-cis Isomer keine neuromuskulär blockierende Wirkung besitzt.

c) Bei der Antagonisierung von Mivacurium ist zu bedenken, daß das für den Abbau der Substanz benötigte Enzym auch antagonisiert werden kann.

- d) a + c
- e) a + b + c

### 8) Welche Aussage ist richtig

- a) Rocuronium wird zu 70% renal eliminiert
- b) Rocuronium wird zu pharmakologisch aktiven Metaboliten transformiert
- c) Rocuronium wird zu über 70% unverändert biliär eliminiert
- d) Rocuronium wird nach Metabolisierung zu 50% über die Galle ausgeschieden
- e) Rocuronium zerfällt pH-abhängig spontan im Plasma

### 9) Rapacuronium ist zur kontinuierlichen Infusion geeignet, weil der 3-OH-Metabolit keine neuromuskulär blockierende Wirkung besitzt (pharmakologisch inaktiv ist)

- a) Aussage 1 und 2 ist richtig, Verknüpfung falsch
- b) Aussage 1 falsch, Aussage 2 und Verknüpfung richtig
- c) Aussage 1 und 2 sowie Verknüpfung falsch
- d) Aussage 1 und 2 falsch, Verknüpfung richtig
- e) Aussage 1 richtig, Aussage 2 falsch, Verknüpfung richtig

### 10) Welche Aussage ist richtig

- a) Rocuronium zeichnet sich durch eine schnelle Anschlagszeit aus, da die neuromuskulär blockierende Potenz der Substanz gering ist.
- b) Rocuronium ist eine chemische Modifikation von Gallamin.
- c) Rocuronium ist nicht zur kontinuierlichen Infusion geeignet.
- d) Rocuronium wird in seiner neuromuskulären Potenz von Inhalationsanästhetika nicht beeinflusst.
- e) Die Erholungszeit von Rocuronium beträgt etwa 90 Minuten.

### 11) Welche Aussage ist richtig

- a) Cis-Atracurium hat eine geringere Affinität zum Acetylcholinreceptor als Atracurium.
- b) Atracurium ist eine Weiterentwicklung von Alcuronium.
- c) Die Anschlagszeit von Cis-Atracurium ist länger als die von Atracurium.
- d) Das allergene Potential von Cis-Atracurium ist geringer als das von Vecuronium.
- e) b + c

### 12) Welche Aussage ist richtig

- a) Vecuronium hemmt die Wiederaufnahme von Noradrenalin.
- b) Pancuronium führt nicht nur zur Vagolyse, sondern ist auch indirekt sympathomimetisch wirksam.
- c) Vecuronium sollte bei Patienten mit allergischer Diathese nicht eingesetzt werden.
- d) Auch bei einer Dosierung von 0,2 mg/kg beträgt die Anschlagszeit von Vecuronium 3 Minuten.
- e) b + c



## Auswertungsbogen für die zertifizierte Fortbildung (CME 2/01)

BITTE DEUTLICH IN DRUCKBUCHSTABEN AUSFÜLLEN

Mitgliedsnummer (bitte immer angeben):

Name: \_\_\_\_\_

Straße \_\_\_\_\_

PLZ, Ort \_\_\_\_\_

Fax: \_\_\_\_\_ Email: \_\_\_\_\_

An dieser Auswertung können alle Mitglieder der DGAI und/oder des BDA teilnehmen. Eine korrekte Auswertung ist jedoch nur bei **Angabe der Mitgliedsnummer** möglich. Diese finden Sie auf Ihrer Mitgliedskarte oder auf dem Adressaufkleber Ihrer Zeitschrift, in der Mitte der 3. Zeile (siehe unten).

Der Fragebogen bezieht sich auf den vorstehenden Weiter- und Fortbildungsbeitrag. Die richtigen Antworten werden in der „Anästhesiologie & Intensivmedizin“ publiziert. Die Teilnahme an dieser Auswertung wird Ihnen am Ende eines Kalenderjahres attestiert. Sie erhalten einen Fortbildungspunkt je Weiterbildungsbeitrag, wenn mindestens 60% der Fragen richtig beantwortet wurden.

Pro Fragebogen wird eine Bearbeitungsgebühr von 5,- DM berechnet. Diese ist am Ende des Jahres bei Erhalt des Fortbildungszertifikats zu zahlen.

**Die Bearbeitung erfolgt für Sie kostenlos, falls sie Ihre Antworten online unter folgender Adresse einreichen\*:**

<http://cme.anaesthesisten.de>

Gleichzeitig erhalten Sie bei Online-Einreichung die Auswertung der Fragebogen per E-mail zugesandt.

Fortbildungszertifikate werden durch die Landesärztekammer Westfalen-Lippe ausgestellt. Sie werden auch von anderen Ärztekammern anerkannt.

Einsendeschluß ist der **30.06.2001**.

Bitte senden Sie uns den Fragebogen

**online (<http://cme.anaesthesisten.de>) oder per Fax (09 11 / 393 81 95) zurück.**

MUSTER

Blackwell	Kurfürstendamm 57	D-10707 Berlin
PvSt. DPAG	A 2330	Entgelt bezahlt
01/01	<b>012345</b>	007

↑  
**Mitgliedsnummer**

### Antwortfeld

	a	b	c	d	e	f
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						

Fragen

\* Liebe Leserin, lieber Leser,  
durch redaktionelle Irrtümer wurden im Heft 3/2001 bedauerlicherweise für die Abgabe der Auswertungsbogen zur CME-Zertifizierung unzutreffende Internet- und Faxadressen angegeben. Für die Bearbeitung der per Fax eingegangenen Antwortbogen (CME 1/01) wird deshalb keine Gebühr berechnet. Die richtige Internetadresse lautet <http://cme.anaesthesisten.de>. Die richtige Faxadresse lautet 09 11 / 3 93 81 95. Die Abgabefrist für die Auswertungsbogen wurde auf 2 Monate verlängert. Wir bitten Sie, die Unannehmlichkeiten zu entschuldigen (die Red.).