

Pharmakodynamik und kardiovaskuläre Effekte von Rocuronium bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion*

Pharmacodynamics and cardiovascular effects of rocuronium in patients with renal failure

J. Soukup¹, S. Bunk¹, S. Grond¹, E. Czeslick¹, A. Doenicke² und M. Menzel¹

¹ Universitätsklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (Direktor: Prof. Dr. J. Radke)

² Ludwig-Maximilians-Universität München (Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. K. Peter)

Zusammenfassung: Ziel dieser Untersuchung war es, den Einfluß der Nierenfunktion auf die neuromuskuläre Pharmakodynamik (mittels Akzeleromyographie) sowie die kardiovaskulären Effekte nach Bolusapplikation von 0,6 mg/kg Rocuronium zu erfassen.

Außer einer signifikanten Verlängerung der neuromuskulären Anschlagszeit konnte bei den Parametern der neuromuskulären Spontanerholung bei den niereninsuffizienten Patienten lediglich eine große Streubreite festgestellt werden.

Rocuronium ist für die Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion geeignet. Ein intraoperatives Monitoring der neuromuskulären Blockade bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist zu empfehlen.

Summary: The primary objective of this study is to investigate the influence of renal failure on the pharmacodynamics and neuromuscular effects (using accel-

eromyography) and to examine the intubation conditions and frequency of adverse cardiovascular effects of a bolus administration of 0.6 mg/kg rocuronium in patients with and without renal failure.

Apart from a significantly prolonged time of onset of neuromuscular effects, only a large variety in the parameters of neuromuscular spontaneous recovery was found in the patients with renal failure.

Rocuronium is suitable for patients suffering from renal insufficiency. However, intraoperative monitoring of neuromuscular blockade is recommended in patients with impaired renal function.

Schlüsselwörter: Rocuronium – Niereninsuffizienz – Pharmakodynamik – Kardiovaskuläre Effekte – Neuromuskuläre Blockade

Keywords: Rocuronium – Renal Failure – Pharmacodynamics – Cardiovascular Effects – Neuromuscular Blockade.

Einleitung

Die pharmakologische Entwicklung der letzten Jahre auf dem Gebiet der Muskelrelaxanzien führte dazu, daß mit Rocuronium ein steroidales Muskelrelaxanz zur Verfügung steht, das im Vergleich zu der Vorgängersubstanz Vecuronium dosisabhängig eine verkürzte neuromuskuläre Anschlagszeit ermöglicht. Das Fehlen aktiver Metabolite, die überwiegend hepato-biliären Eliminierung sowie die schnellere neuromuskuläre Blockade lassen Rocuronium für die Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion als geeignet erscheinen (1, 3, 4, 6, 7, 26).

In allen bisher publizierten Studien über die Anwendung von Rocuronium bei niereninsuffizienten Patienten wurde wenig bis gar nicht über Nebenwirkungen auf das Herz-Kreislauf-System und über die Einschätzung der Pharmakodynamik berichtet (2, 5, 16, 17, 30, 34).

Ziel dieser klinischen Studie war es, den Einfluß einer Nierenfunktionseinschränkung auf die Pharmakodynamik, die Intubationsbedingungen sowie das kardiovaskuläre System nach einmaliger Bolusgabe von 0,6 mg/kg Rocuronium (2fache ED₉₅) zu untersuchen.

Material und Methode

Nach Zustimmung der örtlichen Ethikkommission wurden 40 Patienten der ASA-Risikoklassifikation I - III, die sich einer elektiven urologischen Operation oder einer Nierentransplantation unterziehen mußten, unter Berücksichtigung der genannten Ein- und Ausschlußkriterien in die Studie eingeschlossen (Tab. 1).

* Herrn Prof. Dr. Joachim Radke zum 60. Geburtstag gewidmet.

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien.**Einschlusskriterien**

- Alter 18 - 65 Jahre
- Körpergewicht \pm 30% des idealen Körpergewichtes ("Broca-Index")

Ausschlusskriterien

- vorhersehbare Intubationsprobleme
- allergische Disposition gegenüber Muskelrelaxanzien
- gesicherte Schwangerschaft
- persönliche oder familiäre Maligne-Hyperthermie - Disposition
- erhöhte Sensitivität gegenüber neuromuskulären Blockern
- Anzeichen klinisch relevanter psychiatrischer, neurologischer, neuromuskulärer, kardiovaskulärer und hepatischer Erkrankungen
- klinisch relevantes Asthma
- Alkohol- und Medikamentenabusus
- Teilnahme an einer anderen Medikamentenstudie während der letzten 4 Wochen.

Die Gruppenzuordnung der Patienten resultierte aus dem Grad der Nierenfunktion. Als Parameter dafür wurde die Kreatinin-Clearance aus Alter, Körpergewicht, Serumkreatinin und Geschlecht nach der folgenden Formel bestimmt:

$$\text{Kreatin - Clearance} = \frac{f \times (140 - \text{Alter}) \times \text{kgKG}}{0,8 - \text{Serum - Kreatin}} \quad (\text{ml/min})$$

bei Frauen gilt: $f = 0,85$
 bei Männern gilt: $f = 1$

Patienten mit einer berechneten Kreatinin-Clearance von ≥ 50 ml/min wurden der Gruppe 1 (gesunde Patienten), Patienten mit Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance ≤ 20 ml/min) der 2. Gruppe zugeordnet.

Allgemeinanästhesie

Die Prämedikation erfolgte 1 Stunde präoperativ mit 1 - 2 mg Lorazepam (Tavor®, Wyeth-Pharma GmbH) per os. Nach dem Transport des Patienten in den Operationssaal wurde das hämodynamische Monitoring begonnen. Der oszillometrisch gemessene Blutdruck (NIBP), die Herzfrequenz sowie die periphere Sauerstoffsättigung (SpO_2) wurden während der Narkoseeinleitung bis 5 Minuten nach Applikation der Prüfsubstanz im Abstand von einer Minute gemessen und dokumentiert. Eine peripher venös platzierte Flexüle (18 Gauge) diente der Medikamentenapplikation sowie der Zufuhr von Infusionslösung.

Nach einer 10minütigen Ruheperiode und bei Vorliegen von stabilen Herz-Kreislauf-Verhältnissen wurde die Allgemeinanästhesie mit 2 - 3 $\mu\text{g/kg}$ Fent-

anyl (Fentanyl-Janssen, Firma Janssen-Cilag) und 4 - 7 mg/kg Thiopental (Trapanal, Fa. Byk Gulden) eingeleitet und die Patienten nach Sistieren der Spontanatmung manuell mit einem Sauerstoff-Lachgas-Gemisch (FiO_2 0,4) und 0,4 - 1 Vol% Isofluran (Forene®, Abbott GmbH, Wiesbaden) über eine Maske beatmet. Während dieser Phase erfolgte die Kalibrierung der neuromuskulären Überwachung.

Anschließend erhielten die Patienten 0,6 mg/kg Rocuronium (Esmeron®, Fa. Organon) innerhalb von 5 - 10 Sekunden ohne vorangegangene Primingdosis. Die Patienten sollten 60 Sekunden nach Applikation des Muskelrelaxanz erstmals intubiert werden, gelang dieser Versuch nicht, wurden weitere Intubationsversuche im Abstand von 30 Sekunden durchgeführt. Nach erfolgter Intubation wurde die Allgemeinanästhesie mit 0,4 - 1 Vol% Isofluran, einem Lachgas-Sauerstoff-Gemisch (FiO_2 0,4) und bedarfsgerechten Sentanylapplikationen unter Kontrolle des endexpiratorischen CO_2 (etCO_2 4,2 - 4,5 kPa) aufrechterhalten.

Nach Beendigung der Operation ist die neuromuskuläre Spontanerholung ($\text{T}_4 : \text{T}_1 > 0,7$) bei jedem Patienten angestrebt worden. Die Suffizienz der neuromuskulären Funktion wurde neben der apparativen Methode klinisch überprüft (Kopfhoben, Händedruck). Sofern eine unerwünschte Verlängerung der neuromuskulären Blockade bestand, war die Möglichkeit einer Antagonisierung gegeben.

Neuromuskuläres Monitoring

Die Überwachung der neuromuskulären Funktion erfolgte in Anlehnung an die "Richtlinien für neuromuskuläres Monitoring" mittels Akzeleromyographie (TOF-Guard®, Firma Organon Teknika) (35). Als Referenzmuskel diente der M. adductor pollicis. Nach Ermittlung des supramaximalen Stimulus (T_1 -Referenzwert) durch Einzelreizstimulation wurde im weiteren Verlauf die Geschwindigkeit der Adduktionsbewegung des Daumens mittels supramaximaler Viererserien-Stimulationssequenz (Train-of-Four = TOF) automatisch im Abstand von 15 Sekunden (Auto I-Modus) erfasst.

Die Anschlagszeit war definiert als Zeit zwischen dem Beginn der Injektion der Muskelrelaxanzien und dem Erreichen einer submaximalen neuromuskulären Blockade (T_1 -Depression $> 95\%$). Die Zeiten der 25%-, 75%- und 90%-igen neuromuskulären Spontanerholung (DUR 25%, DUR 75%, DUR 90%) wurden ebenso dokumentiert wie das Erreichen eines TOF-Verhältnisses ($\text{T}_4 : \text{T}_1$) von 0,7. Der Erholungsindex wurde als Zeitdifferenz zwischen DUR 25% und DUR 75% berechnet.

Intubationsbedingungen

Zur Einschätzung der Intubationsbedingungen diente das Scoringssystem der Copenhagen Consensus Conference (35), in das die Beurteilung der Stimmband-

situation (Weite, Beweglichkeit), die Qualität der Mundöffnung (Kieferrelaxation) sowie die Reaktion des Patienten während der Intubation (Husten) einging. Es galten folgende Richtlinien (35):

"sehr gut"	Stimm lippen relaxiert, glatte Tubuspassage, kein Husten
"gut"	Stimm lippen relaxiert, glatte Tubuspassage, geringes Husten nach Intubation
"ausreichend"	Stimm lippen leicht anliegend, Tubuspassage möglich, kräftiges Husten nach Intubation
"nicht möglich"	Intubation nicht möglich, massive Abwehr.

Statistik

Das Statistikprogramm StatView (Version 4.57, Abacus Concepts Inc.) diente der Zusammenführung und Analyse der erhobenen Meßwerte. Alle gemessenen und berechneten Parameter werden als Mittelwert \pm Standardabweichung präsentiert. Zur Untersuchung statistisch signifikanter Unterschiede zwischen den jeweiligen Gruppen wurde der Student t-Test verwendet. Das Signifikanzniveau ist mit $p < 0,05$ definiert.

Ergebnisse

Insgesamt sind 40 Patienten in die Analyse einbezogen worden. Alle demographischen Daten sind der Tabelle 2 zu entnehmen. Signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen bestanden im Serum-Kreatinin und in der berechneten Kreatinin-Clearance ($p < 0,0001$).

Pharmakodynamik

Die neuromuskuläre Anschlagszeit niereninsuffizienter Patienten war im Vergleich zu der nierengesunder Patienten signifikant verlängert ($1,7 \text{ min} \pm 0,7$ vs. $2,3 \text{ min} \pm 0,9$; $p < 0,05$). Die neuromuskulären Erholungszeiten sind bei niereninsuffizienten Patienten diskret verlängert, jedoch ohne statistische Signifikanz

Tabelle 2: Demographische Daten aller Patientengruppen; * $p < 0,0001$.

	Gruppe 1 (gesund)	Gruppe 2 (niereninsuffizient)
Patienten	20	20
Alter (Jahre)	$41,2 \pm 13,6$	$44,7 \pm 8,7$
Körpergewicht (kg)	$76,7 \pm 10,2$	$70,1 \pm 9,4$
Körpergröße (cm)	$175,4 \pm 9,5$	$171,8 \pm 6,0$
Kreatinin ($\mu\text{mol/l}$)	$92,9 \pm 12,9$	$798,7 \pm 267,9^*$
Kreatinin-Clearance (ml/min)	$105,2 \pm 32,1$	$11,0 \pm 2,6^*$

(Tab. 3). In der Spontanerholung konnte in beiden Patientengruppen eine ausgeprägte individuelle Schwankungsbreite beobachtet werden. Insbesondere der Erholungsindex zeigte in der Gruppe niereninsuffizienter Patienten mit $13,6 \pm 6,7$ Minuten (minimal: 4,0 Minuten; maximal: 31,0 Minuten) vs. $12,9 \pm 7,3$ Minuten (minimal: 4,0 Minuten; maximal: 28,5 Minuten) bei den gesunden Patienten die größte Streubreite. Bei 3 gesunden Patienten und 4 niereninsuffizienten Patienten konnte wegen technischer Störungen kein TOF-Quotient verwertet werden.

Klinische Zeichen eines Relaxantienüberhanges wurden nicht beobachtet. Kein Patient erhielt eine medikamentöse Antagonisierung der neuromuskulären Blockade.

39 Patienten konnten innerhalb von 90 Sekunden unter "guten" bis "sehr guten" Bedingungen endotracheal intubiert werden, wobei bereits bei 41% ($n = 16$) der Patienten nach 60 Sekunden die Intubation problemlos gelang. Signifikante Unterschiede in Abhängigkeit von der Nierenfunktion waren nicht gegeben. Bei einem niereninsuffizienten Patienten kam es zu nicht vorhersehbaren anatomisch bedingten Intubationsproblemen, so daß dieser nicht in die Beurteilung der Intubationsbedingungen einging. Die neuromuskuläre Blockade am Adductor pollicis betrug nach 60 Sekunden $67 \pm 13\%$ und nach 90 Sekunden $90 \pm 7\%$.

Tabelle 3: Pharmakodynamische Kenngrößen nach Gabe von 0,6 mg/kg Rocuronium. (Mittelwert \pm Standardabweichung; Minimal- und Maximalwerte); * $p < 0,05$.

	Anschlagszeit (min)	DUR 25% (min)	DUR 90% (min)	Erholungsindex (min)	T4:T1 $\geq 0,7$ (min)
Gruppe 1 (gesund)	$1,7 \pm 0,7$ (0,8 - 3,0)	$29,3 \pm 8,0$ (15,0 - 48,0)	$45,8 \pm 14,0$ (23,2 - 78,0)	$12,9 \pm 7,3$ (4,0 - 28,5)	$58,7 \pm 12,9$ (29,7 - 76,3)
Gruppe 2 (niereninsuffizient)	$2,3 \pm 0,9^*$ (1,0 - 4,0)	$30,0 \pm 11,2$ (16,8 - 58,0)	$48,7 \pm 14,7$ (29,7 - 79,0)	$13,6 \pm 6,7$ (4,0 - 31,0)	$60,7 \pm 16,7$ (31,1 - 81,2)

Kardiovaskuläre Veränderungen

Die Ausgangsmittelwerte des mittleren arteriellen Blutdruckes der Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz waren im Vergleich zu den gesunden Patienten signifikant höher (Tab. 4). Nach Bolusapplikation von Rocuronium fiel der arterielle Mitteldruck bei einem Patienten ohne und bei 4 Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung klinisch relevant ($> 20\%$) ab.

Die Ausgangsherzfrequenz war bei den Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (79 ± 12 Schläge/min vs. 93 ± 18 Schläge/min, $p < 0,05$) signifikant erhöht. Die Injektion von Rocuronium führte in keiner Gruppe zu einer statistisch signifikanten Veränderung der Herzfrequenzmittelwerte. Bei keinem Patienten kam es zu einer klinisch relevanten Herzfrequenzänderung.

Ungeachtet der individuell beobachteten kardiozirkulatorischen Veränderungen in den Untersuchungsgruppen lagen die Herzfrequenz und der mittlere arterielle Blutdruck immer in physiologischen Bereichen, so daß eine Injektion vasoaktiver Substanzen nicht erforderlich gewesen ist (Tab. 4).

Diskussion

Voraussetzung für den rationalen Einsatz von Muskelrelaxantien bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist die Kenntnis der durch die Organinsuffizienz veränderten Pharmakokinetik der jeweiligen Substanzen, da die pharmakodynamischen Parameter Anschlagzeit, Wirktiefe und Wirkungsdauer von Muskelrelaxantien in höchstem Maße von Aufnahme, Verteilung und Elimination abhängig sind. Da niereninsuffiziente Patienten in Abhängigkeit von Flüssigkeitszufuhr und Dialyse einen verschieden großen Extrazellulärraum besitzen, ist somit das Verteilungsvolumen für nichtdepolarisierende Muskelrelaxantien sehr variabel (10).

Das neue Vecuronium-Derivat Rocuronium bietet unter Beibehaltung des geringen Nebenwirkungspotentials der Muttersubstanz den Vorteil einer schnelleren Anschlagzeit gegenüber allen anderen vorher verfügbaren nichtdepolarisierenden Muskelrelaxantien (6, 8, 14, 21, 22, 24, 25). Es wird allgemein davon ausgegangen, daß Rocuronium vorwiegend hepatobiliär ausgeschieden wird; nur etwa ein Drittel der Dosis erscheint innerhalb von 24 Stunden unverändert im Urin (2, 15, 16). Unterstützt werden diese Erkenntnisse durch klinische Untersuchungen von *Szenohradzky* et al., die zeigten, daß eine Niereninsuffizienz lediglich die Verteilung, aber nicht die Clearance dieser Substanz ändert (32). Die daraus resultierenden unterschiedlichen Plasmakonzentrationen könnten die bekannten Streubreiten der neuromuskulären Blockade bei niereninsuffizienten Patienten erklären (15).

Pharmakodynamik

Die bisherigen Untersuchungen unterscheiden sich vor allem hinsichtlich des verwendeten neuromuskulären Monitorings und des Anästhesieverfahrens. Im Rahmen wissenschaftlicher Fragestellungen ist die Mechanomyographie (MMG) der "Goldstandard" für klinische Prüfungen der Phasen I und II. Die Akzeleromyographie (ACC) stellt dagegen ein für den klinischen Alltag ausreichend sensitives und zuverlässiges Meßverfahren dar und ist im Einvernehmen mit den Ergebnissen der aktuellen Literatur für Studien der Phasen III und IV geeignet (9, 36).

Die Meßwerte der ACC korrelieren mit denen der MMG, sind jedoch nicht mit diesen austauschbar (13, 18, 20, 23). *Harper* et al. stellten durch simultane Untersuchungstechnik fest, daß bei der ACC im Vergleich zur MMG eine "Unterschätzung" der Anschlagzeit und eine "Überschätzung" der Erholung von der neuromuskulären Blockade erkennbar ist (13). Möglicherweise sind die Unterschiede in den erhobenen Werten zwischen den beiden Meßmethoden darin begründet, daß die MMG eine isometrische Kontraktion mißt, während die bei der ACC berechneten Werte aus einer isotonen Muskelkontraktion resultieren (20).

Khuenl-Brady et al. ermittelten nach einer für mechanomyographische Untersuchungen relativ kurzen 5minütigen Stabilisierungsphase unter Isofluran eine nicht signifikante Verlängerung der Anschlagzeit bei niereninsuffizienten Patienten auf 182 ± 82 Sekunden gegenüber 126 ± 54 Sekunden bei Gesunden (16). *Robertson* et al. ermittelten ebenfalls eine, klinisch jedoch nicht relevante, Verlängerung der neuromuskulären Anschlagzeit (116 vs. 137 Sekunden bei Niereninsuffizienz) nach vorausgehender 10minütiger Stabilisierungsphase unter Anästhesie mit Propofol (30). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen *Szenohradzky* et al. (69 ± 24 vs. 63 ± 17 Sekunden bei Niereninsuffizienz), welche erst die Intubation ohne Muskelrelaxantien durchführten und 15 Minuten später die Prüfsubstanz unter Isofluran im "steady state" injizierten (32).

Das Design der aktuellen Untersuchung orientiert sich im Gegensatz zu den bisherigen Studien hinsichtlich des Ablaufs der Narkoseinduktion und der Auswahl der Methode zur neuromuskulären Überwachung an der klinischen Alltagsroutine.

Die vorliegenden Ergebnisse ergaben eine signifikant verlängerte neuromuskuläre Anschlagzeit bei niereninsuffizienten Patienten und sind mit den mechanomyographischen Untersuchungen von *Khuenl-Brady* et al. vergleichbar, was den Stellenwert der Akzeleromyographie unterstreicht. (16). Neben den unterschiedlichen Meßmethoden können die Verlängerungen der Anschlagzeiten bei dialysepflichtigen Patienten durch langsamere Zirkulationszeiten und unterschiedliche intravasale Volumina erklärt werden. Möglicherweise wurde die in der vorliegenden Studie

Tabelle 4: Mittelwerte \pm Standardabweichung der Herzfrequenz (HF) und des mittleren arteriellen Blutdruckes (MAP) nach Gabe von Rocuronium im Gruppenvergleich zwischen gesunden und niereninsuffizienten Patienten, zusätzliche Angabe von Minimal- und Maximalwert zum jeweiligen Meßzeitpunkt; zum Zeitpunkt 5 erfolgte die Relaxanzapplikation; *p < 0,05.

Zeitpunkt	HF (Schläge/min) Gruppe 1 (gesund)	HF (Schläge/min) Gruppe 2 (niereninsuffizient)	MAP (mmHg) Gruppe 1 (gesund)	MAP (mmHg) Gruppe 2 (niereninsuffizient)
0	79 \pm 12 (63 - 108)	93 \pm 18* (66 - 130)	98 \pm 9 (83 - 119)	109 \pm 16* (87 - 135)
1	84 \pm 12 (58 - 114)	95 \pm 18 (59 - 131)	99 \pm 14 (72 - 124)	102 \pm 18 (69 - 134)
2	91 \pm 11 (74 - 115)	100 \pm 14 (66 - 125)	104 \pm 15 (70 - 126)	111 \pm 17 (90 - 140)
3	89 \pm 13 (72 - 123)	99 \pm 15 (62 - 132)	102 \pm 15 (78 - 124)	106 \pm 16 (86 - 136)
4	86 \pm 11 (69 - 109)	97 \pm 18 (61 - 132)	96 \pm 12 (77 - 118)	101 \pm 15 (80 - 136)
5	84 \pm 12 (66 - 108)	96 \pm 18 (60 - 127)	90 \pm 12 (65 - 122)	97 \pm 16 (67 - 132)
6	81 \pm 11 (61 - 105)	93 \pm 19 (59 - 132)	88 \pm 10 (69 - 113)	94 \pm 17 (66 - 127)
7	77 \pm 11 (61 - 100)	90 \pm 19 (58 - 130)	86 \pm 10 (66 - 109)	91 \pm 16 (67 - 129)
8	75 \pm 10 (60 - 97)	89 \pm 18 (57 - 127)	84 \pm 8 (69 - 103)	89 \pm 16 (66 - 128)
9	73 \pm 10 (57 - 95)	87 \pm 19 (56 - 125)	85 \pm 7 (66 - 98)	87 \pm 15 (65 - 126)
10	72 \pm 10 (58 - 93)	87 \pm 19* (55 - 120)	84 \pm 7 (68 - 95)	88 \pm 16 (66 - 128)

gefundene signifikante Verlängerung der Anschlagszeit bei niereninsuffizienten Patienten dadurch bedingt, daß bei dieser kürzeren Zeitspanne zwischen Narkoseeinleitung und Muskelrelaxansgabe nicht der gleiche intravasale Volumenstatus vorliegt wie nach einer längeren Stabilisierungsphase und Infusionstherapie vor Gabe der Testsubstanz.

Der weitere Verlauf der neuromuskulären Blockade von Rocuronium bei niereninsuffizienten Patienten wird in der aktuellen Literatur kontrovers beurteilt. In einer Studie von *Robertson et al.* an 33 Patienten (16 niereninsuffiziente vs. 16 gesunde Patienten) wurden signifikante (p < 0,05) und klinisch bedeutsame Verlängerungen der DUR 25% (49,1 \pm 21 vs. 32,4 \pm 7,9 Minuten), des Erholungsindex (18,8 \pm 6,8 vs. 11,9 \pm 3,9 Minuten) und des TOF-Quotienten 0,7 (87,7 \pm 25,9 vs. 54,1 \pm 13,8 Minuten) ermittelt (30). Im Gegensatz dazu konnten *Khuenl-Brady et al.* auch nach einer Bolusinjektion von 0,6 mg/kg und drei Repititiondosen von jeweils 0,15 mg/kg keine Verlängerung der Relaxation bei niereninsuffizienten Patienten unter Anästhesie

mit Isofluran feststellen (16). Zu den gleichen Ergebnissen kamen auch *Szenohradzky et al.*, die in der Wirkung von Rocuronium bei Patienten, die einer Nierentransplantation unterzogen wurden, und einem gesunden Vergleichskollektiv keinen signifikanten Unterschied fanden (32).

In der vorliegenden Untersuchung konnte bis auf die verlängerte Anschlagszeit von Rocuronium bei den niereninsuffizienten Patienten kein weiterer Unterschied im Verlauf der neuromuskulären Blockade zwischen den beiden Gruppen erhoben werden. Eine große Streubreite der Parameter der Spontanerholung ist in beiden Gruppen zu verzeichnen. Dies wird als Ausdruck der Variabilität individueller Patientenreaktionen auf Muskelrelaxantien gewertet und unterstreicht die Forderung nach einem neuromuskulären Monitoring. Trotz der technischen Besonderheiten dieser Meßmethode erscheint die ACC nach eigenen Erfahrungen für den klinischen Alltag ausreichend sensitiv und zuverlässig für Studien der Phasen III und IV (9, 12, 35).

Intubationsbedingungen

In bisherigen Untersuchungen wurden unter der Fragestellung, inwiefern Rocuronium eine Alternative für Suxamethonium bei der Blitzeinleitung darstellen kann, die Intubationsbedingungen charakterisiert (4, 28, 37, 38). Insbesondere sei auf die Untersuchungen von *Cooper et al.* und *Wierda et al.* verwiesen, die keine signifikanten Unterschiede der Intubationsbedingungen zwischen Rocuronium (0,6 mg/kg) und Suxamethonium (1 mg/kg) nach 60 und 90 Sekunden fanden (4, 37, 38).

In der eigenen Studie konnten unabhängig vom Grad der Nierenfunktionseinschränkung bereits 16 Patienten nach 60 Sekunden und insgesamt 39 Patienten nach 90 Sekunden problemlos intubiert werden. Die gegenüber den zitierten Studien von *Cooper et al.* und *Wierda et al.* schlechtere Intubationsqualität nach 60 Sekunden ist mit der verwendeten Anästhesietechnik und der fehlenden längeren Stabilisierungszeit zu erklären. Da es sich aber hierbei nicht um eine Beurteilung der Intubationsqualität im Rahmen einer "Ileuseinleitung" handelt, sind die analysierten Unterschiede zwischen 60 Sek. und 90 Sek. von untergeordnetem klinischem Interesse.

Eine Bewertung der Intubationsbedingungen mit dem Grad der neuromuskulären Blockade, gemessen am *M. adductor pollicis*, ist nur eingeschränkt möglich, da sich dieser Muskel von der für die Intubation wesentlichen Larynxmuskulatur hinsichtlich Wirkungseintritt und Sensibilität gegenüber Muskelrelaxantien deutlich unterscheidet (9). Weiterhin müssen auch die verschiedenen Anästhesietechniken betrachtet werden. Eine Studie von *Olkkola et al.* bestätigt, daß sowohl Etomidate als auch Thiopental, Propofol und Fentanyl keinen klinisch signifikanten Einfluß auf die Wirkung von Rocuronium haben (27). Zu anderen Ergebnissen kamen *Fuchs-Buder et al.*, welche die 2fache ED95 von Rocuronium nach Anästhesieeinleitung mit Thiopental und Etomidate verglichen haben. Dabei kam es nach Etomidate zu signifikant weniger Reaktionen auf den Intubationsreiz als nach Thiopental, was die Autoren mit einer fortgeschrittenen Muskelblockade am Zwerchfell nach Etomidate erklärten. Sie schlußfolgerten in Übereinstimmung zu *Gill et al.*, daß die Wahl des Hypnotikums durch den Einfluß auf die Hämodynamik und folglich auf die Muskeldurchblutung die Intubationsbedingungen direkt beeinflussen kann (11, 12). Dieser Aspekt verdient besonders bei Niereninsuffizienz Beachtung, da bei diesen Patienten immer mit hämodynamischen Imbalancen gerechnet werden muß.

Kardiovaskuläre Wirkung

Die kardiovaskulären Nebenwirkungen steroidaler Muskelrelaxantien beruhen zumeist auf einer Beeinflussung muskarinerger Rezeptoren mit einer daraus resultierenden vagalen Blockade. In klinisch

üblichen Dosierungen von der 2- bis 3fachen ED95 zeigten Messungen der Herzfrequenz und des arteriellen Blutdruckes während Studien an menschlichen Probanden nur minimale Wirkungen von Rocuronium auf diese Parameter (29, 38). Interessant erscheinen die Ergebnisse von *Stevens et al.*, welche unter balancierter Anästhesie erst ab 1,2 mg/kg Rocuronium 2 - 5 Minuten nach Muskelrelaxansgabe einen signifikanten Anstieg der Herzfrequenz fanden (31). Andere Untersucher konnten hingegen in Dosierungen bis zu 1,2 mg/kg Rocuronium keine signifikanten Wirkungen auf die Herzfrequenz feststellen (19).

Von besonderem Interesse ist vor allem die Anwendung von Rocuronium bei kardialen Risikopatienten. *Wray-Roth et al.* untersuchten die 2- bis 4fache ED95 Rocuronium bei 9 herzchirurgischen Patienten, welche präoperativ β -Blocker erhielten. Sie beobachteten bei 8% (2fache ED95) bzw. 14% (4fache ED95) einen Anstieg der Herzfrequenz, wobei keine dosisabhängigen signifikanten Unterschiede festgestellt wurden. Die Autoren schlußfolgerten, daß Patienten, welche keine β -Blocker erhalten, einen vagolytischen Effekt nach hohen Dosen Rocuronium aufweisen könnten (39). In einer neueren Untersuchung an 20 koronar-chirurgischen Patienten mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion unter 40% konnte dagegen nach der 3fachen ED95 die kardiovaskuläre Stabilität von Rocuronium demonstriert werden (33).

In einer vergleichbaren Untersuchung von *Khuenl-Brady et al.*, in der die Wirkcharakteristik von 0,6 mg/kg Rocuronium bei 12 dialysepflichtigen Patienten mit 12 gesunden Patienten verglichen wurde, ist lediglich erwähnt, daß keine kardiovaskulären oder andere Nebenwirkungen beobachtet wurden (16, 17). Die eigenen Ergebnisse stehen im Einklang mit den bereits publizierten Studien, die nach der 2fachen ED95 keine klinisch signifikanten Nebenwirkungen vorfanden. Unabhängig vom Grad der Einschränkung der Nierenfunktion traten vereinzelt individuelle kardiovaskuläre Veränderungen auf, die keine medikamentöse Therapie erforderten.

Schlußfolgerungen

Auf der Suche nach dem "idealen" Muskelrelaxanz konnten in den letzten Jahren auf dem Gebiet der Forschung, des klinischen Einsatzes und der Überwachung von Muskelrelaxantien entscheidende Fortschritte erzielt werden. Dies stellt einen beachtlichen Beitrag zur intra- und postoperativen Sicherheit dar, von der besonders jene Patienten profitieren sollen, die auf Grund von vorliegenden Organinsuffizienzen als sogenannte "Risikopatienten" gelten.

Rocuronium ist ein mittellang wirksames nichtdepolarisierendes steroidales Muskelrelaxanz, das vor allem durch einen sehr schnellen Wirkungseintritt imponiert und nach einer Intubationsdosis (0,6 mg/kg) innerhalb von 60 bis 90 Sekunden sehr gute Intubationsbedin-

gungen bietet. Bei dialysepflichtigen Patienten lagen verlängerte Anschlagszeiten vor, während die neuromuskuläre Spontanerholung durch Niereninsuffizienz nicht verändert wurde. Da Rocuronium zu 80% hepato-biliär und zu 10 - 20% renal eliminiert wird, ist bei diesen Patienten eine Dosisreduktion unter diesem Aspekt nicht notwendig.

Obwohl ein geringer vagolytischer Effekt nach der Gabe der 2 - 3fachen ED₉₅ von Rocuronium beschrieben wird, zeichnet sich Rocuronium durch eine kardiovaskuläre Stabilität aus.

Rocuronium kann unter Beachtung der vorliegenden Ergebnisse für den Einsatz bei dialysepflichtigen Patienten als geeignet eingeschätzt werden. Auf Grund der interindividuellen Schwankungen des Ausmaßes der neuromuskulären Blockade sowohl bei gesunden als auch im größeren Umfang bei niereninsuffizienten Patienten sollte auf ein neuromuskuläres Monitoring nicht verzichtet werden. Die Akzeleromyographie erwies sich in der vorliegenden Untersuchung als ausreichend sensitiv.

Literatur

1. Bartkowski RR, Witkowski TA, Azad S, Lessin L, Marr A: Rocuronium onset of action: A comparison with atracurium and vecuronium. *Anesth Analg* 77 (1993) 574 - 578
2. Bevan DR: Rocuronium bromide and organ function. *Europ J Anaesthesiol* 11 (Suppl 9) (1994) 87 - 91
3. Booth MG, Marsh B, Bryden FMM, Robertson EN, Baird WLM: A comparison of the pharmacodynamics of rocuronium and vecuronium during halothane anaesthesia. *Anaesthesia* 47 (1992) 832 - 834
4. Cooper R, Maddenini VR, Mirakhur RK, Fee JPH: Influence of dose and anesthetic technique on the onset and duration of action of rocuronium (ORG 9426). *Anesthesiology* 77 (3A) (1992) A. 905
5. Cooper R, Maddenini VR, Mirakhur RK, Wierda JMKH, Brady M, Fitzpatrick TJ: Time course of effects and pharmacokinetics of rocuronium (ORG 9426) during isoflurane anaesthesia in patients with and without renal failure. *Br J Anaesth* 71 (1993) 222 - 226
6. Cooper R, Mirakhur RK, Clarke RSJ, Boules Z: Comparison of intubating conditions after administration of ORG 9426 (rocuronium) and suxamethonium. *Br J Anaesth* 69 (1992) 269 - 273
7. Cooper R, Mirakhur RK, Maddenini VR: Neuromuscular effects of rocuronium bromide (ORG 9426) during fentanyl and halothane anaesthesia. *Anaesthesia* 48 (1993) 103 - 105
8. De Mey JC, Debrock M, Rolly G: Evaluation of the onset and intubation conditions of rocuronium bromide. *Eur J Anaesth*. 11 (Suppl 9) (1994) 37 - 40
9. Diefenbach C: Neuromuskuläres Monitoring während Anästhesie und Operation. 2. Aufl. Urban & Schwarzenberg, München, Wien, 1999
10. Doenicke A, Kettler D, List WF, Radke J, Tarnow J: Anästhesiologie. 7. Aufl. Springer, Berlin, Heidelberg, New York u.s.w., 1995, 176 - 231
11. Fuchs-Buder T, Sparr HJ, Ziegenfuß T: Thiopental or etomidate for rapid sequence induction with rocuronium? *Br J Anaesth* 69 (1998) 504 - 506
12. Gill RS, Scott RPF: Etomidate shortens the onset time of neuromuscular block. *Br J Anaesth* 69 (1992) 444 - 446
13. Harper NJN, Martlew R, Strang T, Wallace M: Monitoring neuromuscular block: comparison of the Mini-Accelograph with the Myograph 2000. *Br J Anaesth* 72 (1994) 411 - 414
14. Huizinga ACT, Vandenbrom RHG, Wierda JMKH, Hommes FDM, Hennis PJ: Intubating conditions and onset of neuromuscular block of rocuronium (ORG 9426); a comparison with suxamethonium. *Acta Anaesthesiol Scand* 36 (1992) 463 - 468
15. Hunter JM: Muscle relaxants in renal disease. *Acta Anaesthesiol Scand* 38 (1994) 2 - 5
16. Khuenl-Brady KS, Pomaroli A, Pühringer F, Mitterschiffthaler G, Koller J: The use of rocuronium (ORG 9426) in patients with chronic renal failure. *Anaesthesia* 48 (1993) 873 - 875
17. Khuenl-Brady KS: Rocuronium, das "ideale" nicht-depolarisierende Muskelrelaxans? *Anaesthesist* 42 (1993) 757 - 765
18. Lepage JY, Malinovsky JM, Lechevalier T, Cozian A, Pinaud M: Neuromuscular transmission analyser: Mechanomyography vs. Acceleromyography. *Anesthesiology* 83 (3A) (1995) A. 891
19. Levy JH, Davis G, Duggan J, Szlam F: Determination of the hemodynamics and histamine release of rocuronium (Org 9426) when administered in increased doses under N₂O/O₂-sufentanyl anaesthesia. *Anesth Analg* 78 (1994) 318 - 321
20. Loan PB, Paxton LD, Mirakhur RK, Connolly FM, McCoy EP: The TOF-Guard neuromuscular transmission monitor. *Anaesthesia* 50 (1995) 699 - 702
21. Lüllwitz E, Zuzan O, Schultze-Florey T, Piepenbrock S: Intubationsbedingungen und Verlauf der neuromuskulären Blockade nach Rocuronium bei endoskopischen Operationen in der HNO-Heilkunde. *Anaesthesist* 46 (1997) 14 - 20
22. Maddenini VR, McCoy EP, Mirakhur RK, McBride RJ: Onset and duration of action and hemodynamic effects of rocuronium bromide under balanced and volatile anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Belg* 45 (1994) 41 - 48
23. May O, Kirkegaard Nielsen H, Werner MU: The acceleration transducer - an assessment of its precision in comparison with a force displacement transducer. *Acta Anaesthesiol Scand* 32 (1988) 239 - 243
24. Mayer M, Doenicke A, Hofmann A, Angster R, Peter K: Neuromuskulär blockierende Effekte von ORG 9426. *Anaesthesist* 40 (1991) 668 - 671
25. Mayer M, Doenicke A, Hofmann A, Peter K: Onset and recovery of rocuronium (ORG 9426) and vecuronium under enflurane anaesthesia. *Br J Anaesth* 69 (1992) 511 - 512
26. Mirakhur RK: Safety aspects of neuromuscular blocking agents with special reference to rocuronium bromide. *Eur J Anaesth*. 11(9) (1994) 133 - 140
27. Olkkola KT, Tammisto T: Quantifying the interaction of rocuronium (Org 9426) with etomidate, fentanyl, midazolam, propofol, thiopental, and isoflurane using closed loop feedback control of rocuronium infusion. *Anesthesia Analgesia* 78 (1994) 691 - 696
28. Pühringer FK, Khuenl-Brady KS, Koller J, Mitterschiffthaler G: Evaluation of the endotracheal intubation conditions of rocuronium (ORG 9426) and succinylcholine in out-patient surgery. *Anesth Analg* 75 (1992) 37 - 40
29. Quill TJ, Begin M, Glass PSA, Ginsberg G, Gorback MS: Clinical responses to ORG 9426 during isoflurane anaesthesia. *Anesth Analg* 72 (1991) 203 - 206
30. Robertson EN, Bunschoten P, Driessen JJ, Booi L: A comparison of the pharmacodynamics of rocuronium in patients with and without renal failure. *Anesthesiology* 89 (1996) A. 987
31. Stevens JB, Hecker RB, Talbot JC, Walker SC: The haemodynamic effects of rocuronium and vecuronium are different under balanced anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 41 (1997) 502 - 505

Klinische Anästhesie

32. Szenohradzky J, Fisher DM, Segredo V, Caldwell JE, Bragg P, Sharma ML, Gruenke MD, Miller RD: Pharmacokinetics of rocuronium bromide (ORG 9426) in patients with normal renal function or patients undergoing cadaver renal transplantation. *Anesthesiology* 77 (1992) 899 - 904
33. Uyar M, Askar FZ, Demirag K: Elderly coronary artery bypass graft patients with left ventricular dysfunction are hemodynamic stable after two different doses of rocuronium. *J Cardioanaesth* 13 (1999) 673 - 676
34. Van den Broek L, Wierda JMKH, Smeulers NJ, Van Santen G, Leclercq MGL, Hennis PJ: Clinical pharmacology of rocuronium (ORG 9426): study of the time course of action, dose requirement, reversibility and pharmacokinetics. *J Clin Anesth* 6 (1994) 288 - 296
35. Viby-Mogensen J, Engbaek J, Eriksson LI, Gramstad L, Jensen E, Jensen FS, Koscielniak-Nielsen Z, Skovgaard LT, Ostergaard D: Good clinical research practice (GCRP) in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents. *Acta Anaesthesiol Scand* 40 (1996) 59 - 74
36. Viby-Mogensen J, Jensen E, Werner M, Kirkegaard Nielsen H: Measurement of acceleration: a new method of monitoring of neuromuscular function. *Acta Anaesthesiol Scand* 32 (1988) 45 - 48

37. Wierda JMKH, Hommes FDM, Nap HJA, Van Den Broek L: Time course of action and intubation conditions following vecuronium, rocuronium and mivacurium. *Anaesthesia* 50 (1995) 393 - 396
38. Wierda JMKH, Schuringa M, Van den Broek L: Cardiovascular effects of an intubation dose of rocuronium 0,6 mg/kg in anaesthetized patients, paralysed with vecuronium. *Br J Anaesth* 78 (1997) 586 - 587
39. Wray-Roth DL, Abalos RN, Tarrant BS, Savarese JJ: Hemodynamic effects of increasing doses of rocuronium in cardiac surgical patients. *Anesthesiology* 85 (1996) A. 826.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Jens Soukup
 Universitätsklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin
 Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
 Magdeburger Straße 16
 D-06097 Halle.

DGAI / BDA - Geschäftsstelle

Roritzerstraße 27, D-90419 Nürnberg

Tel.: 0911/93 37 80, Fax: 0911/393 81 95,

E-Mail: dgai@dgai-ev.de / <http://www.dgai.de>

E-Mail: bda@dgai-ev.de / <http://www.bda-dgai.de>

Geschäftsführung

Dipl.-Sozw. Holger Sorgatz

Sekretariat:

Alexandra Hisom, M.A.

Monika Gugel

E-Mail: hsorgatz@dgai-ev.de

0911/933 78 12

0911/933 78 11

Rechtsabteilung

Dr. iur. Elmar Biermann / Ass. iur. Evelyn Weis

Sekretariat:

Ingeborg Pschorn (L - Z)

Gabriele Schneider-Trautmann (A - K)

E-Mail: BDA.Justitiare@dgai-ev.de

0911/933 78 17

0911/933 78 27

Mitgliederverwaltung / Buchhaltung

Kathrin Barbican / Karin Rauscher

Helga Gilzer

0911/933 78 16

0911/933 78 15

E-Mail: DGAI.Mitgliederverw@dgai-ev.de

E-Mail: BDA.Mitgliederverw@dgai-ev.de

E-Mail: DGAI.Buchhaltung@dgai-ev.de

E-Mail: BDA.Buchhaltung@dgai-ev.de

BDA - Referate:

Referat für Versicherungsfragen

Ass. iur. Evelyn Weis

Roritzerstraße 27

D-90419 Nürnberg

Tel.: 09 11 / 933 78 17 oder 27, Fax: 09 11 / 393 81 95

E-Mail: BDA.Versicherungsref@dgai-ev.de

Referat für Gebührenfragen (GOÄ)

Dr. med. Alexander Schleppers

Sossenheimer Weg 19

D-65843 Sulzbach

Tel.: 06196 / 58 04 41, Fax: 06196 / 58 04 42

E-Mail: Aschleppers@t-online.de

Referat für den vertragsärztlichen Bereich (EBM)

Elmar Mertens

Facharzt für Anästhesiologie

Trierer Straße 766

D-52078 Aachen

Tel.: 0241 / 401 85 33, Fax: 0241 / 401 85 34

E-Mail: bda-Mertens@T-Online.de

Bürozeiten: 9.00 - 13.00 Uhr (Mo. - Fr.)