

## Vergleich von Remifentanil und Sufentanil als Opioide der Allgemeinanästhesie in der ophthalmologischen Chirurgie

## Comparison between remifentanyl and sufentanyl as opioids for general anaesthesia in ophthalmologic surgery

J. Weber · J. Defosse · F. Wappler · M. Schieren



www.ai-online.info

► **Zitierweise:** Weber J, Defosse J, Wappler F, Schieren M: Vergleich von Remifentanil und Sufentanil als Opioide der Allgemeinanästhesie in der ophthalmologischen Chirurgie. *Anästh Intensivmed* 2023;64:152–159. DOI: 10.19224/ai2023.152

### Zusammenfassung

**Hintergrund:** Remifentanil wird als kurz-wirksames Opioid vorrangig zur Analgesie bei kurzen operativen Eingriffen eingesetzt. Aufgrund eines Lieferengpasses wurde innerhalb eines achtmonatigen Zeitraums im Jahr 2017 in unserer Klinik für Operationen in der Ophthalmologie Sufentanil anstelle von Remifentanil verwendet. Ziel dieser retrospektiven Datenanalyse ist es zu untersuchen, inwiefern sich die Anwendung von Sufentanil zur Allgemeinanästhesie in der Ophthalmochirurgie im Hinblick auf den intra- und postoperativen anästhesiologischen Therapieverlauf von Remifentanil unterscheidet.

**Methodik:** Aus insgesamt 3.085 Patientendatensätzen konnten 620 Fälle anhand einer Matched-Pair-Analyse den zwei Studiengruppen zugeordnet werden (Remifentanil(R)-Gruppe und Sufentanil(S)-Gruppe). Die Datenerhebung und -auswertung erfolgten anhand der digitalisierten Narkoseprotokolle und mittels SPSS. Als Zielparameter wurden der intra- und postoperative anästhesiologische Behandlungsverlauf bis zur Verlegung aus dem Aufwachraum vergleichend ausgewertet.

**Ergebnisse:** Durch die paarweise Zuordnung konnten zwei vergleichbare Studiengruppen gebildet werden. Bei Allgemeinanästhesien mit Remifentanil wurde häufiger eine Gabe von Atropin (R-Gruppe: 12,6 %, S-Gruppe: 6,8 %,  $p = 0,014$ ) oder Vasopressoren (R-Gruppe: 55,8 %, S-Gruppe: 32,3 %,

$p < 0,001$ ) dokumentiert. Die Dauer der Allgemeinanästhesie sowie die Dauer bis zur Verlegungsfreigabe aus dem Aufwachraum waren zwischen den beiden Gruppen vergleichbar. Postoperatives Zittern konnte häufiger in der R-Gruppe beobachtet werden (R-Gruppe: 3,2 %, S-Gruppe 0,6 %,  $p = 0,020$ ). Zum Zeitpunkt der Verlegung auf Normalstation waren mehr Patienten in der S-Gruppe schmerzfrei (R-Gruppe: 84,2 %, S-Gruppe 92,3 %,  $p = 0,002$ ), wobei in der S-Gruppe intraoperativ häufiger ein Nichtopioid-Analgetikum verabreicht wurde als in der R-Gruppe (R-Gruppe: 10,6 %, S-Gruppe: 16,5 %,  $p = 0,035$ ) und in der R-Gruppe postoperativ häufiger die Gabe von Piritramid erfolgte als in der S-Gruppe (R-Gruppe: 16,1 %, S-Gruppe: 9,7 %,  $p = 0,017$ ).

**Schlussfolgerungen:** Sufentanil kann als Alternative zu Remifentanil bei kurzen und schmerzhaften Eingriffen in der Ophthalmochirurgie eingesetzt werden und scheint hierbei positive Effekte auf die intraoperative Hämodynamik und den postoperativen Verlauf zu besitzen.

### Summary

**Background:** Remifentanyl is a short-acting synthetic opioid that can be used as an anaesthetic for short surgical procedures. Due to a delivery shortage, we used sufentanyl instead of remifentanyl for surgical procedures in ophthalmology over a period of eight months in 2017. The aim of our retrospective data analysis was to assess how the use of

Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Klinikum der Universität Witten/Herdecke, Kliniken Köln gGmbH (Chefarzt: Prof. Dr. F. Wappler)

### Interessenkonflikt

Die Autorinnen und Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

### Schlüsselwörter

Opioide – Remifentanil – Sufentanil – Ophthalmochirurgie

### Keywords

Opioids – Remifentanyl – Sufentanyl – Ophthalmic Surgery

sufentanil instead of remifentanil for general anaesthesia in ophthalmic surgery affected the intraoperative anaesthetic course and postoperative recovery.

**Methods:** After a preselection of 3,085 datasets, a total of 620 datasets were matched into two different groups (Remifentanil (R) group and Sufentanil (S) group). The collection and analysis of data was performed using the digitalised anaesthesia protocols and SPSS. Primary outcomes were the intraoperative and postoperative course of anaesthesiologic treatment.

**Results:** After pairwise matching, the two groups displayed no significant differences in patient characteristics. During general anaesthesia with remifentanil, the administration of atropine (R group: 12.6 %, S group: 6.8 %,  $p = 0.014$ ) or vasopressors (R group: 55.8 %, S group: 32.3 %,  $p < 0.001$ ) was more frequently required. The duration of general anaesthesia as well as the length of stay in

the post-anaesthesia recovery area were comparable. Postoperative shivering was more common the R group. Postoperative shivering was observed more frequently in the R group than in the S group (R group: 3.2 %, S group: 0.6 %,  $p = 0.020$ ). At the time of their discharge from the recovery room, more patients in the S group were pain-free (R group: 84.2 %, S group: 92.3 %,  $p = 0.002$ ), whereas the intraoperative administration of a non-opioid analgesic drug was more frequent in the S group than in the R group (R group: 10.6 %, S group: 16.5 %,  $p = 0.035$ ) and the postoperative administration of Piritramide was more frequent in the R group than in the S group (R group: 16.1 %, S group: 9.7 %,  $p = 0.017$ ).

**Conclusions:** Sufentanil is a suitable alternative to remifentanil for short and painful ophthalmic operations and furthermore it also seems to have a positive effect on intraoperative haemodynamic stability and postoperative recovery.

## Einleitung

Das synthetische Opioid Remifentanil wurde im Jahr 1991 in den USA patentiert und ist in Deutschland seit 1996 zur Anwendung am Menschen zugelassen [1]. Seitdem wurde Remifentanil in der klinischen Praxis, insbesondere zur perioperativen Analgesie im Rahmen der Allgemeinanästhesie oder Sedierung, eingesetzt.

Obwohl Remifentanil strukturell mit Fentanyl verwandt ist, unterscheidet es sich hinsichtlich seiner pharmakokinetischen und -dynamischen Eigenschaften deutlich von anderen in der klinischen Praxis verwendeten Opioiden. So ist es das einzige Opioid, das vornehmlich extrahepatisch durch nicht-spezifische Gewebs- und Plasmaesterasen metabolisiert wird. Aufgrund der hohen plasmatischen Clearance von 3 l/min sowie der kurzen terminalen Halbwertszeit im Plasma von 10 bis 21 Minuten gilt Remifentanil als gut steuerbar und somit als

besonders geeignet, um unerwünschte residuelle Opioidwirkungen (z. B. Bradyknoe, Somnolenz) nach Sedierungen oder Allgemeinanästhesien zu reduzieren [2–4]. Aus diesen Gründen wird Remifentanyl in unserer Klinik als Opioid zur Allgemeinanästhesie in der Ophthalmochirurgie verwendet. Aufgrund eines mehrmonatigen Lieferengpasses und Nichtverfügbarkeit für Remifentanyl im Jahr 2017 wurde stattdessen das länger wirksame Sufentanyl eingesetzt. Ziel der vorliegenden Arbeit ist zu untersuchen, inwiefern der Einsatz von Sufentanyl als Alternative zu Remifentanyl den perioperativen anästhesiologischen Behandlungsverlauf bei operativen Eingriffen am Auge beeinflusst.

## Methodik

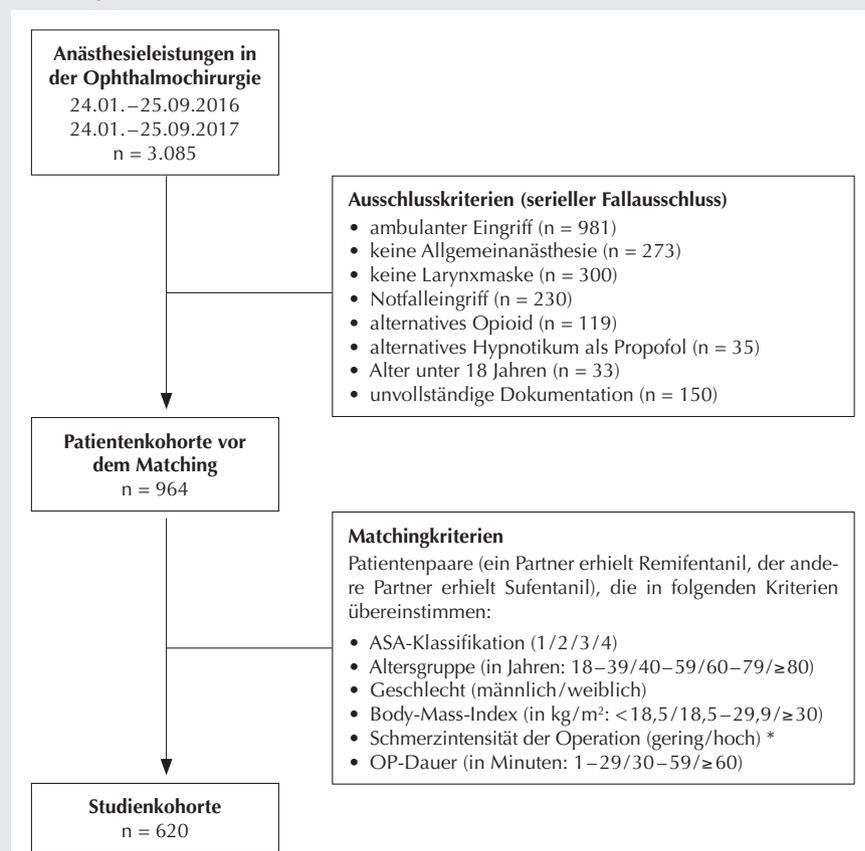
Nach positivem Votum durch die Ethik-Kommission der Universität Witten/Herdecke bezog sich der Beobachtungszeitraum dieser retrospektiven Datenanalyse auf den achtmonatigen Lieferengpass von Remifentanyl vom 24.01.2017 bis zum 25.09.2017, in welchem Sufentanyl zur Analgesie verwendet wurde (Sufentanyl(S)-Gruppe). Als Vergleichsgruppe (Remifentanyl(R)-Gruppe) wurden Patienten eingeschlossen, die im Zeitraum des Vorjahres (24.01.2016–25.09.2016) behandelt wurden. Als Zielparameter der Datenanalyse wurden der intra- und postoperative anästhesiologische Behandlungsverlauf bis zur Verlegung aus dem Aufwachraum ausgewertet und verglichen. Dieser wurde anhand digitalisierter Anästhesieprotokolle erfasst und schloss unter anderem die Dauer der Allgemeinanästhesie, medikamentöse Interventionen (z. B. zur Kreislaufstabilisierung, zusätzlicher Analgetikabedarf), Komplikationen (z. B. Kältezittern, Übelkeit und Erbrechen, unbeabsichtigte Wachheit, Schmerzen) und die Dauer bis zur Entscheidung zur Verlegung aus dem Aufwachraum ein.

Insgesamt wurden 3.085 Datensätze in Form digitalisierter Narkoseprotokolle (Medlinq Softwaresysteme GmbH, Hamburg) nach Ein- und Ausschlusskriterien untersucht. Eingeschlossen wurden sämtliche operative Eingriffe am Auge,

die in den jeweiligen Beobachtungszeiträumen eine anästhesiologische Versorgung erhielten. Nach Anwendung definierter Ausschlusskriterien (Abb. 1) umfasste die Patientenkohorte 964 Datensätze. Um möglichst vergleichbare Studiengruppen zu identifizieren, erfolgte anschließend ein Matchingverfahren zur paarweisen Zuordnung in zwei Gruppen (R- und S-Gruppe) anhand mehrerer Zuordnungskriterien: Remifentanyl oder Sufentanyl zur Induktion und Aufrechterhaltung der perioperativen Allgemeinanästhesie, Alter (18–39 Jahre, 40–59 Jahre, 60–79 Jahre,  $\geq 80$  Jahre), ASA-Klassifikation (ASA: American Society of Anesthesiologists; 1, 2, 3, 4), Geschlecht (weiblich, männlich), Body-Mass-Index (BMI) und Schmerzniveau

des operativen Eingriffs (schmerzhaft, weniger schmerzhaft; Abb. 1). Als schmerzhaft operative Eingriffe wurden definiert: Pars-Plana-Vitrektomie, Enukleation, Strabismusoperation, Keratoplastik, Tränenwegsoperation und sonstige rekonstruktive Eingriffe. Als weniger schmerzhaft operative Eingriffe wurden definiert: Kataraktoperation, Operationen zum Ersatz einer Vorderkammerlinse, Lidoperation, Operation beim Ek- oder Entropium [5]. So konnten 620 Datensätze (S-Gruppe:  $n = 310$ , R-Gruppe:  $n = 310$ ) zur statistischen Analyse identifiziert werden (Abb. 1). Zwecks Differenzierung zwischen einer Opioid-induzierten und Noradrenalin-induzierten Bradykardie erfolgte eine Subgruppenanalyse. Hierzu wurden die

Abbildung 1



Flussdiagramm über die Patientenauswahl und den Matching-Prozess.

\* Als schmerzhaft wurden definiert: Pars-Plana-Vitrektomie, Enukleation, Strabismus-Operation, Keratoplastik, Tränenwegsoperation und sonstige rekonstruktive Eingriffe. Als weniger schmerzhaft wurden definiert: Kataraktoperation, Operationen zum Ersatz einer Vorderkammerlinse, Lidoperation, Operation beim Ek- oder Entropium [5].

jenigen Patienten aus der Studienkohorte eliminiert, bei denen sowohl die Gabe von Atropin als auch die Gabe von Vasopressoren dokumentiert wurde. Anschließend wurde erneut die Häufigkeit einer intraoperativen Gabe von Atropin und Vasopressoren zwischen den beiden Gruppen untersucht.

Im Rahmen der präoperativen anästhesiologischen Evaluation der Patienten wurde der Funktionsstatus sämtlicher anästhesierelevanter Organsysteme erfragt und untersucht. Zur Evaluation des Risikos für postoperative Übelkeit und Erbrechen (PONV) wurde der Apfel-Score verwendet. Im Rahmen der Datenauswertung unterschieden wir zwischen Patienten mit einem Punktwert im Apfel-Score  $\leq 3$  (geringes bis mittleres Risiko) und 4 (hohes Risiko).

Die Narkoseführung erfolgte anhand unserer klinikinternen Standards. Neben der Patientenüberwachung (Elektrokardiographie, pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung, nicht-invasive Messung des arteriellen Blutdrucks; Infinity® Delta XL, Dräger Medical, Lübeck) wurde zur Durchführung einer intravenösen Induktion der Allgemeinanästhesie ein 18–20 G Venenverweilkatheter etabliert. Nach Präoxygenierung erfolgte die Induktion und Aufrechterhaltung der Allgemeinanästhesie entweder mittels intravenöser Gabe von Remifentanyl (0,2–0,4  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  Idealkörpergewicht, Fresenius Kabi, Bad Homburg vor der Höhe) über einen Perfusor (Perfusor Space, B. Braun SE, Melsungen) oder mittels intravenöser Bolusgabe von Sufentanyl (0,2–0,5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  Idealkörpergewicht, Sufentanyl-hameln, hameln pharma GmbH, Hameln). Zur Induktion der Allgemeinanästhesie erfolgte eine an das Alter, Vitalparameter und an weitere (Patienten-)individuelle Faktoren adaptierte Bolusgabe von Propofol (Fresenius Kabi). Zur Aufrechterhaltung der Allgemeinanästhesie erfolgte eine kontinuierliche Propofolinfusion. Da die Gabe von Propofol zur Induktion und Aufrechterhaltung der Allgemeinanästhesie Bestandteil der Einschlusskriterien war, wurden Fälle, in denen ein anderes Hypnotikum zur Induktion oder ein In-

halationsanästhetikum verwendet wurden, von der Datenanalyse ausgeschlossen.

Die Atemwegssicherung im Rahmen der total-intravenösen Allgemeinanästhesie erfolgte mittels Larynxmaske (Aura Once/Aura Gain, Ambu GmbH, Bad Nauheim). Die mechanische Ventilation erfolgte üblicherweise mittels druckkontrollierter Beatmung (Primus®, Drägerwerk AG & Co. KGaA, Lübeck). Der perioperative Volumenbedarf wurde mit der Gabe von balancierter Vollelektrolytlösung (Jonosteril®, Fresenius Kabi) behandelt. Eine arterielle Hypotonie wurde entweder mittels Noradrenalin-Infusion (Sanofi-Aventis, Frankfurt am Main) und/oder fraktionierter Gabe einer 1:10 verdünnten Cafedrin/Theoadrenalin-Lösung (Akrinor®, ratiopharm GmbH, Ulm) therapiert. Zur Therapie von Bradykardien wurde Atropin (initial 0,5 mg, B. Braun SE) eingesetzt. Weitere medikamentöse Interventionen wie die Gabe von Antiemetika, Piritramid, Nicht-Opioid-Analgetika und Antihypertensiva wurden ebenfalls dokumentiert. Die postoperative Überwachung und Therapie erfolgten in einem ärztlich besetzten Aufwachraum. Postoperative anästhesiologische Komplikationen wurden systematisch durch das Aufwachraumprotokoll erfasst. Diese umfassten postoperatives Kältezittern, Übelkeit und Erbrechen, Hypothermie und eine therapiebedürftige Hypotonie. Das Schmerzempfinden wurde anhand einer 11-stufigen numerischen Rating-Skala erhoben (0 = kein Schmerz, 10 = stärkster Schmerz). Die Entscheidung zur Verlegung auf Normalstation erfolgte, sobald die standardisierten klinikinternen Verlegungskriterien erfüllt wurden. Die Dauer der Allgemeinanästhesie, der Operation und der Zeitpunkt der Entscheidung zur Verlegung im Aufwachraum wurden mit einer zeitlichen Auflösung von fünf Minuten dokumentiert.

Zur Datenerhebung wurden die digitalisierten Narkoseprotokolle (Medling Softwaresysteme GmbH, Hamburg) und SPSS (IBM Corp., Armonk, USA) verwendet. Zur Testung der Hypothese auf Normalverteilung wurde der Shapiro-Wilk-

Test durchgeführt. Bei einem p-Wert größer als das Signifikanzniveau von 5 % wurde die Nullhypothese einer Normalverteilung der Stichprobe verworfen. Für normalverteilte parametrische Daten wurden t-Tests für unabhängige Stichproben, für nicht normalverteilte kontinuierliche Variablen der Mann-Whitney-U-Test zur Untersuchung der Stichproben eingesetzt. Kategoriale Daten wurden mittels Pearson Chi-Quadrat-Test hinsichtlich der Unterschiede zwischen den beiden Gruppen untersucht. Ein Signifikanzniveau wurde durch einen p-Wert  $\leq 0,05$  definiert. Sofern nicht anderweitig gekennzeichnet, werden kontinuierliche Variable als Mittelwert (Standardabweichung) angegeben.

## Ergebnisse

Hinsichtlich der Patientencharakteristika wurden nach paarweiser Zuordnung anhand der definierten Kriterien vergleichbare Studiengruppen gebildet (Tab. 1). Beide Gruppen waren vergleichbar hinsichtlich der Dauer der Allgemeinanästhesie (R-Gruppe: 60,4 Minuten, S-Gruppe 61,0 Minuten,  $p = 0,525$ ), der Komplexität des Eingriffs und den zu erwartenden Schmerzen. Hinsichtlich des Punktwertes des Apfel-Scores zeigte sich eine nicht signifikante Tendenz in Richtung höherer Punktwerte in der S-Gruppe (Apfel-Score = 4: R-Gruppe:  $n = 26$  (8,4 %), S-Gruppe:  $n = 41$  (13,2 %),  $p = 0,052$ ; Tab. 2).

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit der intraoperativen Gabe von Vasopressoren (R-Gruppe:  $n = 173$  (55,8 %), S-Gruppe:  $n = 100$  (32,3 %),  $p < 0,001$ ). Die Gabe von Atropin wurde in der R-Gruppe bei 39 (12,6 %) und in der S-Gruppe bei 21 (6,8 %) der Datensätze dokumentiert ( $p = 0,014$ ). Weiter war in der R-Gruppe bei mehr Patienten eine Gabe von Atropin und zugleich Vasopressoren im Rahmen der Allgemeinanästhesie notwendig (R-Gruppe:  $n = 29$  (9,4 %), S-Gruppe:  $n = 13$  (4,1 %),  $p = 0,011$ ). Nach Ausschluss der Fälle, in denen zugleich eine Gabe von Atropin und Vasopressoren erfolgte, zeigte sich eine vergleichbare Häufigkeit einer intraoperativen Gabe

**Tabelle 1**

Patientencharakteristika (n = 620).

	Remifentanil-Gruppe (n = 310)	Sufentanil-Gruppe (n = 310)	p
Alter (Jahre)	68,7 (13,8)	67,7 (13,7)	0,382
Geschlecht (n) weiblich/ männlich	154/156	154/156	1,000*
ASA 1 (n)	5 (1,6 %)	5 (1,6 %)	1,000*
ASA 2 (n)	171 (55,2 %)	171 (55,2 %)	1,000*
ASA 3 (n)	134 (43,2 %)	134 (43,2 %)	1,000*
Gewicht (n)	79,5 (16,5)	79,6 (18,3)	0,735
Größe (cm)	169 (10,3)	169 (10,2)	0,634
BMI (kg·m <sup>-2</sup> )	27,8 (5,4)	27,9 (5,6)	0,936
Apfel-Score	1,4 (0,8)	1,5 (0,9)	0,272
Apfel-Score = 4 (n)	26 (8,4 %)	41 (13,2 %)	0,052

ASA: American Society of Anesthesiology; BMI: Body-Mass-Index.

Der Apfel-Score dient der Risikoeinschätzung von postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV: Postoperative Nausea and Vomiting) verwendet. Jeweils ein Punkt wird zum Gesamtwert addiert für: Weibliches Geschlecht, Nichtraucher, Kinetose oder postoperative Übelkeit. Sofern nicht anderweitig gekennzeichnet, werden Werte als Mittelwert (Standardabweichung) angegeben.

\* Matching-Kriterium.

**Tabelle 2**

Intraoperativer Behandlungsverlauf (n = 620).

	Remifentanil-Gruppe (n = 310)	Sufentanil-Gruppe (n = 310)	p
OP-Dauer (min)	36,9 (29,0)	37,2 (27,8)	0,522
Zeit Beginn der Induktion der Allgemeinanästhesie bis zum Entfernen der Larynxmaske (min)	60,4 (32,5)	61,0 (30,8)	0,525
Komplexer/schmerzhafter Eingriff (n)	120 (38,7 %)	120 (38,7 %)	1,000*
Intraoperative Gabe von Atropin (n)	39 (12,6 %)	21 (6,8 %)	0,014
Intraoperative Gabe von Vasopressoren (n)	173 (55,8 %)	100 (32,3 %)	<0,001
Intraoperative Gabe von Atropin und Vasopressoren (n)	29 (9,4 %)	13 (4,1 %)	0,011
Intraoperativer Einsatz Nicht-Opioid-Analgetika (n)	33 (10,6 %)	51 (16,5 %)	0,035
Intraoperative Gabe von Piritramid (n)	9 (2,9 %)	7 (2,3 %)	0,612

Nach Lesin et al. [5] wurden folgende Operationen als komplexe/schmerzhaft eingewertet: Operationen zur Entfernung des Glaskörpers, Enukleation, Strabismus-Operation, Keratoplastik, Tränenwegsoperation und sonstige Rekonstruktionen. Als weniger komplexe/weniger schmerzhaft eingewertet: Katarakt-Operation, Implantation einer Vorderkammerlinse. Nicht-Opioid-Analgetika: Nichtsteroidale Antirheumatika. Sofern nicht anderweitig gekennzeichnet werden Werte als Mittelwert (Standardabweichung) angegeben.

\* Matching-Kriterium.

von Atropin zwischen den beiden Gruppen (R-Gruppe: n = 10 (3,6 %), S-Gruppe: n = 8 (2,7 %), p = 0,550). Auch in der Subgruppenanalyse erfolgte

bei mehr Patienten in der R-Gruppe eine intraoperative Gabe von Vasopressoren als in der S-Gruppe (R-Gruppe: n = 144 (51,3 %), S-Gruppe: n = 87 (29,3 %),

p < 0,001). Demgegenüber bestand ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit der intraoperativen Gabe von Nicht-Opioid-Analgetika (R-Gruppe: n = 33 (10,6 %), S-Gruppe: n = 51 (16,5 %), p = 0,035). Hinsichtlich der Häufigkeit der intraoperativen Gabe von Piritramid zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen (R-Gruppe: n = 9 (2,9 %), S-Gruppe: n = 7 (2,3 %), p = 0,612; Tab. 2).

Hingegen wurde in der R-Gruppe postoperativ häufiger Piritramid verabreicht als in der S-Gruppe (R-Gruppe: n = 50 (16,1 %), S-Gruppe: n = 39 (9,7 %), p = 0,017). Postoperatives Zittern wurde in der R-Gruppe häufiger dokumentiert als in der S-Gruppe (R-Gruppe: n = 10 (3,2 %), S-Gruppe: n = 2, (0,6 %), p = 0,020). PONV trat mit einer vergleichbaren Häufigkeit in beiden Gruppen auf (R-Gruppe: n = 9 (2,9 %), S-Gruppe: n = 12 (3,9 %), p = 0,505). In der S-Gruppe konnten mehr Patienten schmerzfrei (NRS, Numerische Rating-Skala = 0) verlegt werden als in der R-Gruppe (NRS = 0, R-Gruppe: n = 261 (84,2 %) S-Gruppe: n = 286 (92,3 %), p = 0,002). In der postoperativen Phase gab es keinen Unterschied in der Entscheidung bis zur Verlegung auf Normalstation (R-Gruppe: 71,9 Minuten, S-Gruppe: 73,8 Minuten, p = 0,539; Tab. 3).

## Diskussion

Das primäre Ziel dieser retrospektiven Datenanalyse war, den Einsatz von Remifentanil und Sufentanil zur Allgemeinanästhesie bei kurzen operativen Eingriffen in der Ophthalmochirurgie zu untersuchen. Die Ergebnisse zeigen, dass Sufentanil als vorteilhafte Alternative zu Remifentanil zur Allgemeinanästhesie in der Ophthalmochirurgie eingesetzt werden kann. Trotz der längeren Wirkdauer unterscheiden sich weder die Dauer der Allgemeinanästhesie noch die Dauer bis zur Verlegungsfreigabe im Aufwachraum. Hingegen scheint der Einsatz von Sufentanil vorteilhaft hinsichtlich der Häufigkeit therapiebedürftiger intraoperativer arterieller Hypotonien und Bradykardien zu sein. Zudem werden mehr Patienten schmerzfrei aus dem

Tabelle 3

Postoperativer Behandlungsverlauf (n = 620).

	Remifentanil-Gruppe (n = 310)	Sufentanil-Gruppe (n = 310)	p
Zeit bis zur Entscheidung zur Verlegung auf Normalstation (min)	71,9 (36,4)	73,8 (41,9)	0,539
Postoperative Gabe von Piritramid (n)	50 (16,1 %)	30 (9,7 %)	0,017
Postoperative Hypothermie* (n)	0	0	-
Postoperative Gabe eines Antihypertensivums im Aufwachraum (n)	18 (5,8 %)	29 (9,4 %)	0,095
Postoperatives Zittern im Aufwachraum (n)	10 (3,2 %)	2 (0,6 %)	0,020
PONV im Aufwachraum (n)	9 (2,9 %)	12 (3,9 %)	0,505
Gabe eines Antiemetikums im Aufwachraum (n)	7 (2,3 %)	15 (4,8 %)	0,082
Verlegung mit NRS = 0	261 (84,2 %)	286 (92,3 %)	0,002

\* Körpertemperatur <36,6 °C; **PONV**: postoperative nausea and vomiting (Postoperative Übelkeit und Erbrechen); **NRS**: Numerische Rating-Skala. Sofern nicht anderweitig gekennzeichnet werden Werte als Mittelwert (Standardabweichung) angegeben.

Aufwachraum verlegt und die Inzidenz von postoperativem Kältezittern ist niedriger.

Aufgrund der unterschiedlichen physikochemischen Eigenschaften der Opiode wirken diese auch in unterschiedlicher Weise auf kardiozirkulatorische Funktionen ein. Die Ursachen der kardiozirkulatorischen Wirkungen der Opiode werden unter anderem durch eine Stimulation zentraler und peripherer Opioidrezeptoren hervorgerufen [6]. Hierbei wird die negativ chronotrope Wirkung der Opiode mitunter durch eine Stimulation von  $\mu$ -Opioidrezeptoren im Nucleus dorsalis nervi vagi und durch eine direkte Hemmung der sinuatrialen Reizweiterleitung erklärt [7–9]. In einer systematischen Übersichtsarbeit von Komatsu et. al. konnte anhand 58 klinischer Studien gezeigt werden, dass die intraoperative Verwendung von Remifentanil, verglichen mit anderen Opioiden, mit höheren relativen Risiken für arterielle Hypotonie (relatives Risiko: 1,68 (95 %-Konfidenzintervall: 1,36–2,07)) und Bradykardie (relatives Risiko: 1,46 (95 %-Konfidenzintervall: 1,04–2,05)) einhergeht [10]. Ebenso konnte in dieser Übersichtsarbeit beobachtet werden, dass

Vasopressoren bei der Verwendung von Remifentanil gehäuft eingesetzt werden mussten (relatives Risiko: 1,40 (95 %-Konfidenzintervall: 1,13–1,72)) [10]. Da die perioperative arterielle Hypotonie einen erheblichen Einfluss auf die perioperative Morbidität hat [11,12], soll im Rahmen dieser Studie die Häufigkeit behandlungsbedürftiger Bradykardien und arterieller Hypotonien bei der Verwendung von Remifentanil und Sufentanil zur Allgemeinanästhesie in der Ophthalmochirurgie verglichen werden. Im Rahmen der vorliegenden retrospektiven Untersuchung konnten hier vergleichbare Effekte der negativen Beeinträchtigung der intraoperativen Hämodynamik unter Gabe von Remifentanil beobachtet werden. In Bezug auf die häufigere Gabe von Atropin in der R-Gruppe müssen jedoch auch die negativ chronotropen Effekte bei Verwendung von Noradrenalin berücksichtigt werden. Hierzu erfolgte eine Subgruppenanalyse unter Ausschluss derjenigen Fälle, in denen Atropin und Vasopressoren gemeinsam gegeben wurden. In dieser Subgruppenanalyse zeigte sich nach Ausschluss der Fälle mit gleichzeitiger Gabe von Atropin und

Vasopressoren eine vergleichbare Häufigkeit einer intraoperativen Atropingabe zwischen den Gruppen. Daher kann die häufigere Anwendung von Vasopressoren (vornehmlich Noradrenalin) als Ursache der ebenfalls häufigeren Gabe von Atropin in der R-Gruppe diskutiert werden. Aufgrund der hierfür geringen Fallzahlen lässt sich an dieser Stelle jedoch kein eindeutiger Kausalzusammenhang postulieren.

In der Grundgesamtheit der verwendeten Datensätze (n = 3.085) betrug das durchschnittliche Patientenalter 68,2 Jahre. In 43 % der Datensätze der untersuchten Studienkohorte wurde ein ASA-Punktwert von 3 vergeben. Im Hinblick auf diese Alters- und Risikoprofilstruktur der untersuchten Kohorte und der Tatsache, dass die perioperative arterielle Hypotonie mit dem Auftreten von Komplikationen wie Myokardinfarkt, cerebralen Ischämien und (passageren) Nierenfunktionsstörungen vergesellschaftet ist [13], ist die Vermeidung negativer kardiozirkulatorischer Effekte von besonderer Bedeutung. Außerdem treten im Rahmen von Operationen am Auge aufgrund des okulokardialen Reflexes gehäuft Bradykardien und arterielle Hypotonien durch vagale Stimulation auf [14]. So werden behandlungsbedürftige Bradykardien bei Strabismusoperationen mit einer Häufigkeit von bis zu 65 % beobachtet [15]. Der Anteil der Operationen am vorderen Augenabschnitt (Kataraktoperation: 29 %, Vitrektomie: 24 %, Operation zur Senkung des Augeninnendrucks: 10 %) überwog in unserer Kohorte. Der Anteil an Operationen mit relevanter Manipulation am Bulbus war hier sehr gering (Operation der Augenmuskulatur: 3 %). Trotzdem ließ sich in der vorliegenden Untersuchung ein Unterschied der Häufigkeit behandlungsbedürftiger Bradykardien und arterieller Hypotonien feststellen.

Die Ergebnisse unserer Auswertung sind ebenso kongruent zu vorbeschriebenen dosisabhängigen Effekten von Remifentanil auf die Inzidenz postoperativen Zitterns [16,17]. In einer Metaanalyse konnte anhand von 18 randomisierten kontrollierten Studien gezeigt werden,

dass nach Verwendung von Remifentanyl im Vergleich zu anderen Opioiden häufiger postoperatives Zittern auftritt [18]. Postoperatives Zittern stellt ein relevantes Problem dar und sollte nicht nur wegen des Dyskomforts, sondern auch wegen des hieraus resultierenden erhöhten Sauerstoffbedarfs des Organismus vermieden werden.

Die durchschnittliche Verweildauer der Patienten im Aufwachraum war vergleichbar zwischen den beiden Gruppen. Nach Verwendung von Sufentanil wurde in den untersuchten Datensätzen häufiger ein Wert von 0 als NRS bei Verlegung aus dem Aufwachraum dokumentiert. Auch dieser Vorteil von Sufentanil ist womöglich auf eine im Vergleich zu Remifentanyl längere Wirkdauer zurückzuführen. Hier sei darauf hingewiesen, dass in der S-Gruppe hingegen bei mehr Patienten intraoperativ zusätzlich ein weiteres Nicht-Opioid-Analgetikum (entweder Paracetamol oder Metamizol) appliziert wurde. Der additive analgetische Effekt muss in Bezug auf die höhere Rate an Schmerzfreiheit bei Verlegung aus dem Aufwachraum in der S-Gruppe vermutet werden. Hingegen wurde in der R-Gruppe im Aufwachraum signifikant häufiger Piritramid verabreicht (R-Gruppe: n = 50 (16,1 %), S-Gruppe: n = 30 (9,7 %), p = 0,017; Tab. 2). Es ist anzunehmen, dass hier die postoperative Gabe von Piritramid einen stärkeren Effekt auf die Analgesie hatte als die intraoperative Gabe eines Nicht-Opioid-Analgetikums. Die zugrundeliegenden pharmakologischen Eigenschaften des Sufentanil scheinen in der untersuchten Kohorte daher nicht nur die intraoperative hämodynamische Stabilität, sondern auch die postoperative Analgesie positiv zu beeinflussen.

Durch den begrenzten Datensatz des digitalisierten Anästhesieprotokolls und des retrospektiven Untersuchungsansatzes unterliegt die vorliegende Studie einigen Limitationen.

Durch den Lieferengpass für Remifentanyl ergibt sich eine Art „Pseudo-Randomisierung“ der intraoperativen Opioidtherapie. Dieser ist nicht mit einem regulären Randomisierungsprozess ver-

gleichbar, erlaubt jedoch hinsichtlich der Patientenselektion eine verzerrungsarme Gruppenzuordnung und Datenauswertung.

Die exakte Dosierung des jeweiligen Opioids, des Nicht-Opioid-Analgetikums, des Propofol oder der Vasopressoren konnten nicht genau berechnet werden, da die verabreichte Dosis nicht digital erfasst wurde. Ähnliches gilt für die perioperativen Vitalparameter. Deziert erfasst wurden hingegen anästhesiologische Verlaufsbeobachtungen (z. B. therapiebedürftige arterielle Hypotonie oder Bradykardie), die Rückschlüsse auf perioperative Organfunktionsstörungen zulassen. Es handelt sich somit um einen pragmatischen Auswertungsansatz, der eine entsprechende bedarfsgerechte Dosisanpassung und Reaktion auf Vitalfunktionsstörungen nach anästhesiologischem Facharztstandard voraussetzt. Im Hinblick auf die häufigere Verwendung eines Nicht-Opioid-Analgetikums in der Sufentanil-Gruppe sollte eine randomisierte kontrollierte Studie mit definierter Gabe eines Nicht-Opioid-Analgetikums in beiden Gruppen durchgeführt werden, um den Effekt auf die postoperative Analgesie bei der Verwendung von Sufentanil anstelle von Remifentanyl in der Ophthalmochirurgie weiter zu untersuchen.

### Schlussfolgerung

**Im Hinblick auf die klinische Effektivität stellt Sufentanil eine zumindest vergleichbare Alternative zu Remifentanyl im Rahmen der Allgemeinanästhesie in der Ophthalmochirurgie dar. Im Vergleich zu Remifentanyl war bei Verwendung von Sufentanil intraoperativ seltener eine Gabe von Atropin und Vasopressoren notwendig. In der S-Gruppe erfolgte intraoperativ häufiger die Gabe eines Nicht-Opioid-Analgetikums. Demgegenüber wurde in der R-Gruppe im Aufwachraum häufiger Piritramid verabreicht. Insgesamt konnten mehr Patienten der S-Gruppe schmerzfrei aus dem Aufwachraum verlegt werden und hatten eine geringere Häufigkeit postoperativen Kältezitterns.**

### Literatur

1. James MK, Feldman PL, Schuster SV, Bilotta JM, Brackeen MF, Leighton HJ: Opioid receptor activity of GI 87084B, a novel ultra-short acting analgesic, in isolated tissues. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1991;259:712–718
2. Egan TD, Lemmens HJM, Fiset P, Hermann DJ, Muir KT, Stanski DR, et al: The Pharmacokinetics of the New Short-acting Opioid Remifentanyl (GI87084B) in Healthy Adult Male Volunteers. *Anesthesiology* 1993;79:881–892. DOI: 10.1097/0000542-199311000-00004
3. Westmoreland CL, Hoke JF, Sebel PS, Hug CC, Muir KT: Pharmacokinetics of Remifentanyl (GI87084B) and Its Major Metabolite (GI90291) in Patients Undergoing Elective Inpatient Surgery. *Anesthesiology* 1993;79:893–903. DOI: 10.1097/0000542-199311000-00005
4. Egan TD: Remifentanyl Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: A Preliminary Appraisal. *Clinical Pharmacokinetics* 1995;29:80–94. DOI: 10.2165/00003088-199529020-00003
5. Lesin M, Sundov ZD, Jukic M, Puljak L: Postoperative Pain in Complex Ophthalmic Surgical Procedures: Comparing Practice with Guidelines. *Pain Medicine* 2014;15:1036–1042. DOI: 10.1111/pme.12433
6. McDonald J, Lambert D: Opioid receptors. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain* 2005;5:22–25. DOI: 10.1093/bjaceaccp/mki004
7. Simantov R, Kuhar MJ, Uhl GR, Snyder SH: Opioid peptide enkephalin: immunohistochemical mapping in rat central nervous system. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1977;74:2167–2171. DOI: 10.1073/pnas.74.5.2167
8. Xiao G-S, Zhou J-J, Wang G-Y, Cao C-M, Li G-R, Wong T-M: In Vitro Electrophysiologic Effects of Morphine in Rabbit Ventricular Myocytes. *Anesthesiology* 2005;103:280–286. DOI: 10.1097/0000542-200508000-00011
9. Fujii K, Iranami H, Nakamura Y, Hatano Y: High-Dose Remifentanyl Suppresses Sinoatrial Conduction and Sinus Node Automaticity in Pediatric Patients Under Propofol-Based Anesthesia. *Anesthesia & Analgesia* 2011;112:1169–1173. DOI: 10.1213/ANE.0b013e318210f4ef
10. Komatsu R, Turan AM, Orhan-Sungur M, McGuire J, Radke OC, Apfel CC: Remifentanyl for general anaesthesia: a systematic review: Remifentanyl

- for general anaesthesia. *Anaesthesia* 2007;62:1266–1280. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2007.05221.x
11. Sessler DI, Khanna AK: Perioperative myocardial injury and the contribution of hypotension. *Intensive Care Medicine* 2018;44:811–822. DOI: 10.1007/s00134-018-5224-7
  12. Sessler DI, Bloomstone JA, Aronson S, Berry C, Gan TJ, Kellum JA, et al: Perioperative Quality Initiative consensus statement on intraoperative blood pressure, risk and outcomes for elective surgery. *British Journal of Anaesthesia* 2019;122:563–574. DOI: 10.1016/j.bja.2019.01.013
  13. Walsh M, Devereaux PJ, Garg AX, Kurz A, Turan A, Rodseth RN, et al: Relationship between Intraoperative Mean Arterial Pressure and Clinical Outcomes after Noncardiac Surgery. *Anesthesiology* 2013;119:507–515. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3182a10e26
  14. Alexander JP: Reflex disturbances of cardiac rhythm during ophthalmic surgery. *British Journal of Ophthalmology* 1975;59:518–524. DOI: 10.1136/bjo.59.9.518
  15. Choi SR, Park SW, Lee JH, Lee SC, Chung CJ: Effect of different anesthetic agents on oculocardiac reflex in pediatric strabismus surgery. *Journal of Anesthesia* 2009;23:489–493. DOI: 10.1007/s00540-009-0801-0
  16. Ahonen J, Olkkola KT, Verkkala K, Heikkinen L, Järvinen A, Salmenperä M: A Comparison of Remifentanyl and Alfentanil for Use with Propofol in Patients Undergoing Minimally Invasive Coronary Artery Bypass Surgery. *Anesth Analg* 2000;90:1269–1274. DOI: 10.1097/00000539-200006000-00003
  17. Nakasuji M, Nakamura M, Imanaka N, Tanaka M, Nomura M, Suh SH: Intraoperative high-dose remifentanyl increases post-anaesthetic shivering. *Br J Anaesth* 2010;105:162–167. DOI: 10.1093/bja/aeq121
  18. Hoshijima H, Takeuchi R, Kuratani N, Nishizawa S, Denawa Y, Shiga T, et al: Incidence of postoperative shivering comparing remifentanyl with other opioids: a meta-analysis. *Journal of Clinical Anesthesia* 2016;32:300–312. DOI: 10.1016/j.jclinane.2015.08.017.

## Korrespondenz- adresse



**Dr. med.  
Jonas Weber**

Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Klinikum der Universität Witten/Herdecke, Kliniken Köln gGmbH  
Ostmerheimer Straße 200  
51109 Köln, Deutschland  
Tel.: 0221 8907-3863  
E-Mail: WeberJo@kliniken-koeln.de  
ORCID-ID: 0000-0002-3485-486X