

Postoperative Aufwachzeit – Klinische Studie zum Vergleich von Remifentanyl und Fentanyl im Rahmen einer balancierten Anästhesie bei Spondylodesen

Gerhard Redl¹, Werner Pölz², Radu-Virgiliu Dumitrescu¹, Wolfgang Bretschneider³

¹ Abteilung für Anästhesie des Orthopädischen Spitals, Wien, Österreich

² Arbeitsgruppe zur Systemoptimierung klinischer Forschungsprojekte (ASOKLIF), Institut für Systemwissenschaften, Johannes Kepler Universität Linz

³ I. Orthopädische Abteilung des Orthopädischen Spitals, Wien, Österreich

Korrespondenzadresse:

Univ.-Doz. Dr. Gerhard Redl

Orthopädisches Spital

Abt. f. Anästhesiologie

Speisinger Straße 109

1134 Wien

Tel.: 0043 1 80182-0

Fax: 0043 1 80182-285

Zusammenfassung

Rationale:

Die vorliegende Studie sollte überprüfen, ob die Aufwachphase nach Spondylodesen durch ein intraoperatives Analgesieschema mit Remifentanyl gegenüber einem Standardschema mit Fentanyl relevant verkürzt werden kann.

Methoden:

In Gruppe R (n = 10) wurde bei Narkoseeinleitung 1µg/kgKG Remifentanyl als Bolusinfusion verabreicht, die Remifentanyl-Basisdosierung betrug während der Narkoseaufrechterhaltung 0,05µg/kgKG/min. In Gruppe F (n = 10) erfolgte eine Fentanyl-Bolusinfusion von 2µg/kgKG bei der Narkoseeinleitung. Bei Puls- und Blutdruckabweichungen wurden Anpassungen der Opioid-Dosierungen vorgenommen. Hauptzielparameter war die Aufwachzeit (Zeitdauer zwischen Operationsende und Aufwachen = Erreichen eines Aldrete-Scores ≥ 8).

Ergebnisse:

Die Aufwachzeit war in der Gruppe R mit 10,00 [8,75-10,25] Minuten signifikant ($p = 0,002$) kürzer als in der Gruppe F mit 26,50 [14,25-32,00] Minuten (Mediane und Quartile). Die Konfidenzintervalle betragen für die Gruppe R 7,00 bis 11,00 Minuten und für die Gruppe F 8,00 bis 35,00 Minuten.

Schlussfolgerung:

Der Ersatz von Fentanyl durch Remifentanyl im Rahmen einer balancierten Anästhesie führt zu einem signifikant rascheren Aufwachen des Patienten nach dem Eingriff, was zu einer Beschleunigung der funktionellen und kognitiven Abklärung genutzt werden kann.

Schlüsselwörter:

Remifentanyl, Fentanyl, Aufwachzeit, Spondylodesen, balancierte Anästhesie

Postoperative Recovery Time - A Clinical Trial Comparing Remifentanyl and Fentanyl for Balanced Anaesthesia in Patients Undergoing Spinal Fusion

Summary**Objective:**

To establish whether intra-operative analgesia with remifentanyl substantially shortens the postoperative recovery time after spinal fusion compared to the standard regimen with fentanyl.

Methods:

Group R ($n = 10$) received remifentanyl by bolus infusion, 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ by. wght., on induction. The basal remifentanyl dose during maintenance was 0.05 $\mu\text{g}/\text{kg}$ by. wght/min. Group F ($n = 10$) was given fentanyl by bolus infusion, 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ by. wght on induction. Opioid doses were adjusted as indicated by pulse rate and blood pressure changes. The recovery time (time between closure and full responsiveness = Aldrete score ≥ 8) was the main point of interest.

Results:

In group R the recovery time was significantly shorter than in group F, i.e. 10.00 [8.75-10.25] minutes versus 26.50 [14.25-32.00] minutes (medians and

quartiles; $p = .002$). Confidence intervals were 7.00 to 11.00 minutes for group R and 8.00 to 35.00 minutes for group F.

Conclusion:

In patients receiving remifentanyl for balanced anaesthesia the postoperative recovery time following spinal fusion was significantly shorter than in those on fentanyl. The time gained can be used for earlier functional and cognitive evaluation.

Key words:

Remifentanyl, fentanyl, postoperative recovery time, spinal fusion, balanced anaesthesia.

Einleitung

Opioide stellen aufgrund ihrer hohen Wirksamkeit bei der Schmerzausschaltung, ihrer relativ guten Verträglichkeit und ihrer guten Kombinierbarkeit mit anderen Arzneimitteln einen nahezu unverzichtbaren Bestandteil jedes intraoperativen Narkoseregimes dar. Eine weitere Forderung an perioperativ eingesetzte Analgetika, nämlich die gute Steuerbarkeit, wird von den einzelnen Vertretern dieser Substanzgruppe unterschiedlich erfüllt. Fentanyl, das „klassische“ Opioid, weist eine lange Halbwertszeit im Bereich mehrerer Stunden auf, während Remifentanyl, ein Opioid der neuesten Generation, mit einer Halbwertszeit von wenigen Minuten weitaus rascher intravasal abgebaut wird [2, 12].

Bei ansonsten annähernd gleichen Eigenschaften ist es die unterschiedliche Pharmakokinetik der beiden genannten Opioide, und konsekutiv die unterschiedliche Applikationsweise, die sowohl zu weitreichenden theoretischen Spekulationen als auch zum Teil bereits zu Nachweisen von klinischen Konsequenzen geführt hat. So können durch eine kontinuierliche Remifentanyl-Infusion hämodynamische Parameter außergewöhnlich stabil gehalten werden [2], was klinisch im Sinne einer Vermeidung von Blutdruckspitzen und, daraus resultierend, einer Verringerung des Blutverlustes genützt werden kann. Weiters ist durch eine kontinuierliche Opioid-Applikation, wie sie bei Remifentanyl obligatorisch ist, eine durch afferent nocizeptive Impulse ausgelöste Veränderung der Erregungsbereitschaft der spinalen Neurone vermeidbar [8, 13]. Daraus ergibt sich die Spekulation, den postoperativen Analgetikabedarf senken zu können, im Sinne einer präemptiven Analgesie.

Bei unterschiedlichen Indikationen und Vergleichspräparaten zeigte sich als Folge eines intraoperativen Einsatzes von Remifentanil eine bemerkenswert rasche Erholung nach dem Anästhesieende [3, 7, 9]. In Situationen, in denen eine möglichst rasche postoperative Informationsgewinnung am wachen Patienten erwünscht ist, wie z.B. eine neurologische Beurteilung, würde eine klinisch relevante Verkürzung der Aufwachphase prognostisch und differentialtherapeutisch wertvoll sein.

Es war daher Hauptziel der vorliegenden Studie, zu überprüfen, ob unter Bedingungen der klinischen Routine die Aufwachphase nach Spondylodesen durch ein intraoperatives Analgesieschema mit Remifentanil gegenüber einem Standardschema mit Fentanyl relevant verkürzt werden kann. Darüber hinaus war vorgesehen, die Homogenität der Narkoseführung, also das Ausmaß von Puls- und Blutdruckschwankungen, sowie allfällige Einflüsse auf den postoperativen Schmerz und Schmerzmittelbedarf zwischen den beiden Opioid-Regimen zu vergleichen.

Methoden

Patienten

Zu Studienbeginn lag ein positives Votum der zuständigen Ethikkommission vor, alle Studienteilnehmer gaben ihr schriftliches Einverständnis nach vorheriger mündlicher und schriftlicher Aufklärung. Die Studie wurde gemäß der Deklaration von Helsinki (in der revidierten Fassung von Somerset 1996) und gemäß der nationalen Gesetzgebung durchgeführt. Zwischen Jänner 1999 und März 2000 wurden insgesamt 20 Patienten in die Studie eingeschlossen und nach dem Zufallsprinzip einer der beiden folgenden Gruppen zugeteilt: Gruppe R: Remifentanil (Ultiva[®], Glaxo Smith Kline, Wien, Österreich); Gruppe F: Fentanyl (Fentanyl-Janssen[®], Janssen-Cilag, Wien, Österreich). Prinzipielle Einschlusskriterien waren die Diagnose einer Spondylolisthese im Lendenwirbelsäulenbereich mit konsekutiver Indikationsstellung für eine dorsale Spondylodese und eine ASA-Klassifikation I oder II.

Studienablauf

Grundsätzlich wurden vergleichbare Anästhesieschemata angestrebt. Der einzige Unterschied lag in der Verwendung von Remifentanil in der einen Gruppe und von Fentanyl in der anderen. Die Narkosen wurden ausschließlich nach klinischen Gesichtspunkten gesteuert. Hypertonie/Hypotonie (Blutdruck länger als eine Minute um mindestens 20% höher/niedriger als der systolische

Basalwert,) und/oder Tachykardie/Bradykardie (Herzfrequenz länger als eine Minute um mindestens 20% über/unter dem Basalwert) sowie Lakrimation, Schwitzen, Grimassieren und Schluckbewegungen stellten eine Indikation zur Anpassung der Narkose mittels erhöhter/reduzierter Opioidgabe dar. Zur invasiven Blutdruckmessung wurde die Arteria radialis unmittelbar nach der Narkoseeinleitung kanuliert.

30 Minuten vor der Operation erfolgte eine Prämedikation mit Midazolam i.v. (0,05mg/kgKG). An Ringerlösung wurden präoperativ über 30 Minuten 8ml/kgKG und intraoperativ 2-3ml/kgKG i.v. verabreicht. Im Rahmen der Eingangsuntersuchung wurden Puls, Blutdruck, Gerinnungsstatus, Blutbild und Schmerzstatus erhoben.

Gruppe R (Remifentanyl)

Die Narkose wurde mit Propofol (2-3mg/kgKG i.v.) eingeleitet. Daraufhin wurde Remifentanyl zuerst als Bolus (1 μ g/kgKG i.v.) und in Folge mittels Perfusor (0,05 μ g/kgKG/min) verabreicht. Die Intubation erfolgte 3 Minuten nach der Relaxierung mit Cisatracurium (0,15mg/kgKG i.v.). Die Narkose wurde mit Propofol (100 μ g/kgKG/min kontinuierlich i.v., nach 30 Minuten Dosisreduktion auf 75 μ g/kgKG/min) aufrechterhalten. Remifentanyl wurde während der Narkose von einem erfahrenen Anästhesisten titriert. Bei jeder Indikationsstellung für eine Narkoseanpassung (Kriterien siehe oben) erfolgte eine Änderung der Remifentanyl-Dosierung in Perfusorstufen von +/- 0,05 μ g/kgKG/min bis zur Wiederherstellung des Basalzustandes.

Gruppe F (Fentanyl)

Die Einleitung und Aufrechterhaltung der Narkose mit Propofol sowie die Relaxierung mit Cisatracurium erfolgte in der selben Art und Weise wie in der Gruppe R. Fentanyl wurde als Bolus (2 μ g/kgKG i.v.) wie üblich vor der Intubation verabreicht und während der Narkose von einem erfahrenen Anästhesisten titriert. Bei jeder Indikationsstellung für eine Narkosevertiefung (Kriterien siehe oben) wurde ein weiterer Bolus (100 μ g) verabreicht .

Neben der normotensiven Führung stellten eine kontrollierte Beatmung mit einem Lachgas/Sauerstoffgemisch (FiO₂ = 30-40%, I:E = 1:2, PEEP = 3-5cmH₂O) sowie eine Normoventilation (EtCO₂ = 35-45mmHg) obligatorische Maßnahmen dar. Die Verabreichung der Opioide und von Propofol sowie die Beatmung mit einem N₂O/O₂-Gemisch erfolgten bis zum Operationsende (letzte Hautnaht). Danach wurde die Anästhetikagabe abrupt abgebrochen und der Patient bis zum Wiedereintritt der Spontanatmung manuell mit 100% Sauerstoff beatmet.

Perioperativ wurden Medikamentenverabreichungen, Blutverluste und diverse unerwünschte Ereignisse wie Puls- und Blutdruckschwankungen sowie Atemdepression erfasst. Am Ende der Operation erfolgten Erhebungen von Puls, Blutdruck, Gerinnungsstatus und Blutbild, ebenfalls wurden Operationsdauer und Operationsergebnis dokumentiert.

Ab dem Operationsende wurden die Zeiten bis zum Aufwachen (Hauptzielparameter), dem Eintreten der Spontanatmung und der Extubation erfasst. Extubationskriterien waren ein $\text{EtCO}_2 < 50\text{mmHg}$, eine Atemfrequenz $> 8/\text{min}$ und das Vorhandensein von Schutzreflexen. Als Aufwachzeit galt das Intervall zwischen dem Operationsende und dem Erreichen eines Aldrete-Scores von mindestens 8 (als Definition für das Aufwachen eines Patienten) [1]. Alle Patienten erreichten nach der Extubation maximale Werte für die Parameter Kreislauf, Oxygenation und Atmung, sodass ein Aldrete-Score von mindestens 8 gleichbedeutend mit einer Wiederherstellung der kognitiven Funktionen, also des Bewusstseins und der Kooperationsfähigkeit der Patienten war.

Nach der Extubation wurden die Patienten in kurzen Intervallen aufgefordert, ihren Namen auszusprechen und gezielt eine der vier Extremitäten zu bewegen. Weiters erhielten die Patienten der Gruppe R unmittelbar nach der Extubation $0,15\text{mg/kgKG}$ Piritramid als Bolus i.v. Dies war eine u.a. auch von der Ethikkommission als *conditio sine qua non* verlangte therapeutische Maßnahme, die eine unnötige und ethisch nicht vertretbare Schmerzbelastung der Patienten durch das abrupte Abklingen der analgetischen Wirkung des Remifentanyl vor dem Wirkungseintritt des später von den Betroffenen selbst verabreichten Piritramid verhindern sollte.

In beiden Gruppen wurde sobald wie möglich nach dem Aufwachen mit einer Patienten-kontrollierten Analgesie (PCA) mit Piritramid (Basalrate von $0,5\text{mg/Std}$ als intravenöse Dauerinfusion und Bolus von 2mg mit einer Sperrzeit von 15 Minuten und einer Maximaldosis von 20mg/4Std) begonnen. Weiters wurden täglich 3 mal 50mg Diclofenac (Suppositorien) und 2 mal 300mg Ranitidin (per os) verabreicht.

Unmittelbar nach der Extubation, sowie 1 Stunde später erfolgten Blutgasanalysen. Hämodynamische Parameter wurden zu den Zeitpunkten des Eintretens der Spontanatmung, der Extubation und des Aufwachens sowie 24, 48 und 72 Stunden nach der Extubation erhoben. Der Schmerzstatus und der Piritramidverbrauch wurden zum Zeitpunkt des Aufwachens (nur Schmerzstatus) sowie 24, 48 und 72 Stunden nach der Extubation gemessen. Zum letztgenannten Zeitpunkt erfolgte noch eine abschließende Erhebung des

Blutbilds und des Gerinnungsstatus, damit endete auch die Studierendokumentation.

Für die Erhebung des Schmerzstatus wurde eine Visuelle Analogskala (VAS) herangezogen (Bewertung des subjektiv erlebten Schmerzes durch den Patienten zwischen fehlend bzw. 0 und maximal bzw. 10).

Verblindung

Auf eine (aufwendige) Verblindung der Studienmedikation im Sinne einer Double-Dummy-Technik wurde u.a. deshalb verzichtet, da ein geübter Anästhesist anhand der spezifischen Effekte zwischen Opioiden mit extrem kurzer und mit äußerst langer Halbwertszeit problemlos unterscheiden kann. Die Patienten hatten jedoch keine Kenntnis über die Gruppenzugehörigkeit. Auch die Patientenaufnahme in die Studie erfolgte in verblindetem Status.

Statistik

Die der Studie zugrunde gelegte Schätzung einer benötigten Fallzahl von 10 pro Gruppe beruhte auf einem angenommenen Mittelwertsunterschied von 7 Minuten, einer Standardabweichung von 4,5 sowie auf einem α -Fehler von 5% und einem β -Fehler von 10% bei zweiseitiger Fragestellung (Programm N von IDV-Gauting). Der Hauptzielparameter wurde mittels Mann-Whitney-U-Test statistisch analysiert (α -Fehler = 5%). Für Nebenziel- und Gruppenvergleichsparameter wurden der Mann-Whitney-U-Test und der Fisher's Exakte Test angewendet (keine α -Adjustierung, Ergebnisse dieser Tests rein deskriptiv). Eine zusätzlich zur Per-Protocol-Analyse ursprünglich vorgesehene Intent-To-Treat-Analyse konnte entfallen, da sämtliche Einschlüsse als gültige Fälle einzustufen waren (kein Zutreffen von Ausschlussgründen). Durch die ausschließliche Anwendung von nichtparametrischen Tests verstehen sich deskriptive Angaben im Text (sofern nicht anders angegeben) als Mediane und Quartile [25.-75. Perzentil].

Ergebnisse

Gruppencharakterisierung

Die beiden Patientenkollektive wiesen eine gut übereinstimmende Ausgangslage auf (Tabelle 1). Die (per se allerdings statistisch nicht auffällige) Ungleichverteilung beim Geschlecht (mehr Frauen in Gruppe R, mehr Männer in Gruppe F) liefert eine Erklärung für die niedrigeren Hämoglobin- und Erythrozytenwerte

in Gruppe R. Begleiterkrankungen, Medikation und die zum Operationsende erhobenen Daten zeigten keine relevanten Abweichungen zwischen den Gruppen. Der Remifentanyl-Verbrauch in Gruppe R betrug 12,58 [9,26-21,26] $\mu\text{g}/\text{kgKG}$, der Fentanyl-Verbrauch in Gruppe F 8,81 [4,46-9,77] $\mu\text{g}/\text{kgKG}$.

Tabelle 1:

Gruppencharakterisierung

(Angaben bei allen Parametern in Medianen und Quartilen, ausgenommen nominale Variable)

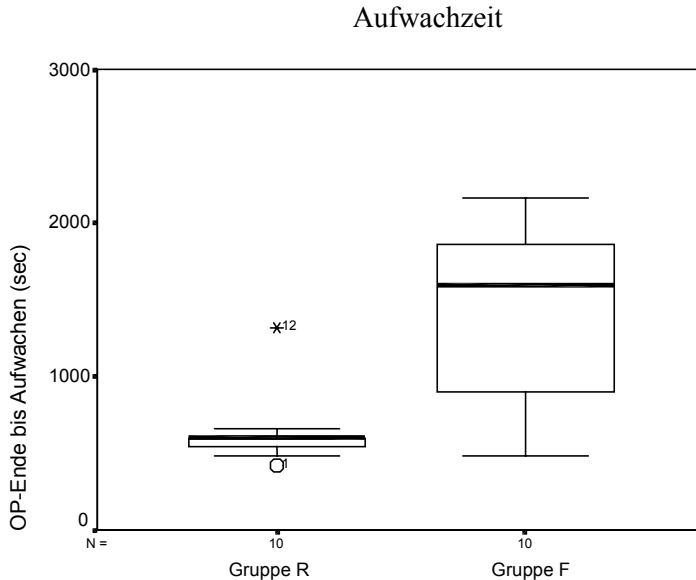
	Gruppe R	Gruppe F	p
Alter (Jahre)	55 [48-58]	41 [37-57]	n.s.
Gewicht (kg)	71 [63-81]	78 [64-97]	n.s.
Größe (cm)	165 [160-172]	173 [163-178]	n.s.
Body-Mass-Index (kg/m²)	25,6 [23,9-26,8]	24,4 [23,7-31,1]	n.s.
Geschlecht (m/w)	3/7	6/4	n.s.
Quickwert (präop.) (%)	105 [97-120]	104 [100-121]	n.s.
PTT (präop.) (sec)	34,4 [32,3-40,3]	38,0 [36,6-40,2]	n.s.
Erythrozyten (präop.) (10⁶/mm³)	3,88 [3,44-4,31]	4,64 [4,05-4,93]	p=0,023
Leukozyten (präop.) (10³/mm³)	6,45 [3,97-7,33]	7,00 [6,05-9,73]	n.s.
Thrombozyten (präop.) (10³/mm³)	219 [168-238]	264 [200-348]	n.s.
Hämoglobin (präop.) (g/dl)	12,2 [10,4-12,9]	13,2 [12,6-15,3]	p=0,043
Blutdruck syst (präop.) (mmHg)	125 [120-140]	120 [120-139]	n.s.
Blutdruck diast (präop.) (mmHg)	70 [68-83]	75 [70-86]	n.s.
Herzfrequenz (präop.) (/min)	68 [65-77]	68 [67-75]	n.s.
VAS (präop.)	6,9 [6,1-9,0]	6,4 [4,5-9,6]	n.s.
Operationsdauer (min)	195 [159-247]	184 [156-218]	n.s.
Betroffene Wirbelkörper (2/3/4)	6/2/2	7/2/1	n.s.
Retransfusion (Cellsaverblut) (ml)	61 [25-161]	64 [48-122]	n.s.

n.s. = p > 0,05

Aufwachzeit

Die Aufwachzeit war in der Gruppe R mit 10,00 [8,75-10,25] Minuten signifikant (p = 0,002) kürzer als in der Gruppe F mit 26,50 [14,25-32,00] Minuten (Abbildung 1). Die Konfidenzintervalle betragen für die Gruppe R 7,00 bis 11,00 Minuten und für die Gruppe F 8,00 bis 35,00 Minuten.

Abbildung 1:

**Boxplots:**

Querlinie = Median

Rechteck = 50% aller Werte

Begrenzungen außerhalb des Rechtecks = Minimum und Maximum
ausgenommen Ausreißer und Extremwerte

O = Ausreißer (>1,5 und <3 Rechteckhöhen)

* = Extremwert (>3 Rechteckhöhen)

Eintreten der Spontanatmung, Extubation, Beginn der PCA

Alle 3 Parameter zeigten tendenziell ein ähnliches Verhalten wie die Aufwachzeit, also ein früheres Eintreten in Gruppe R als in Gruppe F (Tabelle 2).

Tabelle 2:

Eintreten der Spontanatmung, Extubation, Beginn der PCA
(Angaben in Medianen und Quartilen)

	Gruppe R	Gruppe F	p
Op.-Ende bis Spontanatmung (min)	3,5 [2,0-6,5]	4,5 [2,0-7,3]	n.s.
Op.-Ende bis Extubation (min)	5,5 [4,0-9,5]	9,5 [5,5-17,8]	n.s.
Op.-Ende bis Beginn der PCA (min)	33 [24-64]	49 [30-81]	n.s.

n.s. = $p > 0,05$

Intraoperative Hämodynamik

Weder in Bezug auf maximal festgestellte Abweichungen von den Basalwerten, noch in Bezug auf das Gesamtausmaß an Abweichungen vom Basalwert (AUC-Berechnungen) oder den Durchschnitt aus den intraoperativ in 20-minütigen Abständen erhobenen Messwerten für den systolischen und diastolischen Blutdruck sowie die Herzfrequenz konnten relevante Gruppenunterschiede gefunden werden (Tabelle 3).

Tabelle 3:

Intraoperative Hämodynamik
(Angaben in Medianen und Quartilen)

	Gruppe R	Gruppe F	p
Maximale intraoperative Abweichung vom Basalwert			
Blutdruck syst (%)	18,9 [12,9-33,0]	26,1 [18,9-34,7]	n.s.
Blutdruck diast (%)	17,3 [12,0-27,3]	27,1 [16,7-33,3]	n.s.
Herzfrequenz (%)	22,5 [13,5-36,3]	18,1 [13,5-25,6]	n.s.
AUC (Fläche der prozentuellen Abweichungen vom Basalwert / Operationsdauer)			
Blutdruck syst (mm ² /min)	9,1 [6,3-15,4]	12,9 [7,9-21,8]	n.s.
Blutdruck diast (mm ² /min)	6,8 [4,2-19,0]	9,2 [6,5-26,2]	n.s.
Herzfrequenz (mm ² /min)	16,8 [7,0-25,6]	11,5 [8,1-13,2]	n.s.
Mittelwerte der intraoperativ in 20-minütigen Abständen erhobenen Messwerte			
Blutdruck syst (mmHg)	116 [108-129]	116 [107-128]	n.s.
Blutdruck diast (mmHg)	68 [62-81]	70 [63-77]	n.s.
Herzfrequenz (/min)	60 [53-69]	60 [56-64]	n.s.

n.s. = p > 0,05

Postoperativer Schmerz und Piritramidverbrauch

Aus statistischer Sicht unterschieden sich weder die VAS-Werte noch der Piritramidverbrauch (mit und ohne Berücksichtigung des zusätzlichen Piritramidbolus in Gruppe R) zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen den Gruppen. Bei kombinierter Betrachtung der beiden Parameter konnte ein leichter Trend zugunsten der Gruppe R, im Sinne eines erniedrigten Piritramidverbrauchs bei gleichzeitig geringeren Schmerzen, festgestellt werden (Tabelle 4).

Tabelle 4:

Postoperativer Schmerz und Piritramidverbrauch
(Angaben in Medianen und Quartilen)

	Gruppe R	Gruppe F	p
Schmerz			
VAS (bei Aufwachen)	4,2 [2,0-5,4]	4,8 [0,2-5,2]	n.s.
VAS (24 Std. nach Extubation)	1,9 [0,4-2,9]	3,8 [0,9-4,3]	n.s.
VAS (48 Std. nach Extubation)	1,1 [0,3-2,2]	2,3 [0,3-3,5]	n.s.
VAS (72 Std. nach Extubation)	1,3 [0,0-1,6]	0,6 [0,3-1,7]	n.s.
Piritramidverbrauch gesamt			
excl. Bolus bei Extubation (mg/kgKG)	1,53 [1,36-1,82]	1,74 [1,38-2,55]	n.s.
incl. Bolus bei Extubation (mg/kgKG)	1,68 [1,51-1,97]	1,74 [1,38-2,55]	n.s.

n.s. = $p > 0,05$

Postoperative Sicherheitsparameter

Es traten keinerlei Auffälligkeiten oder Gruppenunterschiede bei sämtlichen postoperativ erhobenen Sicherheitsparametern (Hämodynamik, Säure-Basen-Status, Gerinnungsstatus und Blutbild) auf.

Verträglichkeit von Remifentanyl und Fentanyl

Während und nach der Verabreichung der beiden Opioide wurden keine diesen zuzuordnenden unerwünschten Ereignisse im Sinne von Arzneimittelnebenwirkungen beobachtet.

Diskussion

Die Aufwachphase nach einer Vollnarkose wird durch das pharmakokinetische Verhalten und pharmakodynamische Zusammenspiel von verschiedenen während des Eingriffs verabreichten Medikamenten beeinflusst. Das Aufwachen nach einer Propofol/Opioide-Kombination ist abhängig von dem Erreichen der Aufwachkonzentration für Propofol und von einer Opioidekonzentration, bei welcher die Spontanatmung wieder eintritt, wobei aber zusätzlich die sedative Nebenwirkung des Opioids zu berücksichtigen ist. In der vorliegenden Studie wurde in beiden Gruppen das selbe Propofol-Applikationsschema verwendet, sodass bei der gegebenen guten Gruppenvergleichbarkeit angenommen werden kann, dass das Aufwachverhalten im Wesentlichen vom Opioid bestimmt wurde.

Der wenige Minuten nach dem Verabreichungsende noch stark vorhandene Einfluss des Propofol könnte dafür verantwortlich sein, dass bei den Zeitspannen vom Operationsende bis zur Spontanatmung und zur Extubation trotz der gravierenden Halbwertszeitunterschiede von Remifentanil und Fentanyl nur tendenzielle Gruppenunterschiede gefunden wurden.

Bemerkenswert erscheint die Tatsache, dass die Aufwachzeiten in der Remifentanil-Gruppe trotz hier erfolgter Piritramidgabe nach der Extubation signifikant kürzer waren als in der Fentanyl-Gruppe. Ein spekulativer Grund dafür könnte sein, dass die Wirkungen von Piritramid erst nach dem Erfüllen der Aufwachkriterien eintraten. Eine andere Spekulation geht dahin, dass der sedative Piritramid-Begleiteffekt durchaus einen gewissen Einfluss auf die Aufwachzeit hatte, diese also in der Remifentanil-Gruppe ohne Piritramidgabe noch kürzer ausfallen hätte können.

Es sollte erwähnt werden, dass keine strikt äquianalgetischen Dosierungen der Opioide angestrebt, sondern mit Absicht die Narkosen pragmatisch bzw. nach sonst üblichen und anerkannten klinischen Kriterien gesteuert wurden. Insbesondere die Fentanyl-Boli wiesen somit variable Abstände zum Operationsende auf. Mit diesem Versuchsansatz wurde einerseits der häufigen klinischen Realität entsprochen und andererseits eine Situation geschaffen, die bei eventuellen intraoperativen Aufwachtests nach einer unerwarteten Aufforderung seitens der Chirurgie vorkommen kann.

Die erhobenen Befunde bei der Aufwachzeit nach einer Remifentanil-Analgesie stimmen mit den Ergebnissen anderer Studien überein. So wurde während elektiven supratentoriellen Kraniotomien entweder Remifentanil oder Sufentanil verabreicht, nach zufriedenstellender Narkose und Narkosetiefe in beiden Gruppen zeigte sich ein verbessertes Aufwachverhalten im Sinne einer rascheren Extubation in der Remifentanil-Gruppe [11]. Bei einem Vergleich der intraoperativen Anwendung von Remifentanil und Sufentanil im Rahmen von kardiochirurgischen Eingriffen konnten zwar bei den meisten Aufwachzeitindikatoren nur tendenzielle Vorteile für die Remifentanil-Gruppe gefunden werden, die neurologische Untersuchung fand in dieser Gruppe allerdings zu einem signifikant früheren Zeitpunkt statt als in der Sufentanil-Gruppe [4]. In einer kombinierten Operation von Carotis und Coronararterien konnte mit Remifentanil eine unmittelbar postoperative neurologische Untersuchung gewährleistet werden - bei gleichzeitig stabilen intraoperativen Kreislaufverhältnissen, wie sie für eine hoch dosierte Opioid-Analgesie typisch sind [5]. Grundmann und Mitarbeiter zeigten ein signifikant kürzeres Aufwachverhalten unter Remifentanil und Propofol, verglichen mit Desfluran und Lachgas bei Bandscheibenoperationen [6].

Der doch ansehnliche Aufwachzeitunterschied zwischen beiden Gruppen (Verlängerung des Zeitintervalls bei Fentanyl-Verabreichung um mehr als 15 Minuten bzw. mehr als 150%) ist als klinisch relevant einzustufen. Ein Zeitgewinn von 10 bis 15 Minuten bei der neurologischen Abklärung erlangt insbesondere bei der Feststellung von Ausfällen oder Fehlfunktionen im Bereich des Zentralnervensystems und der konsekutiven Soforteinleitung von Maßnahmen zur Schadensminimierung Bedeutung. Auch im Zeitalter des Elektro-Neurophysiologischen Monitorings ist die klinisch neurologische Untersuchung, sowohl intraoperativ als auch postoperativ eine einfache, sichere und glaubwürdige Methode, um neurologische Defizite abzuklären [10]. Eine mögliche Zerstörung von Nervengewebe kann nur durch umgehend eingeleitete therapeutische Maßnahmen verhindert werden.

Die gute Steuerbarkeit der Remifentanyl-Dosierung über den Perfusor musste von vorneherein als Potential für eine gegenüber der Bolusverabreichung von anderen Opioiden erhöhte Homogenität der normotensiven Führung während eines Eingriffs angesehen werden. In der gegenständlichen Studie war es allerdings nicht möglich, Ansätze für relevante Vorteile von Remifentanyl zu erkennen. Leichten einschlägigen Tendenzen bei den Blutdruckwerten stand eine sogar gegenläufige Tendenz bei der Herzfrequenz (größere durchschnittliche Annäherung an den Basalwert durch Fentanyl) entgegen.

Möglicherweise im Zusammenhang mit der annähernd vergleichbaren normotensiven Führung in beiden Gruppen ist auch die nur vage Ausprägung einer Verringerung des postoperativen Schmerzmittelverbrauchs bei intraoperativer Remifentanyl-Analgesie zu sehen. Die auch unter Fentanyl erzielte hohe Qualität der normotensiven Führung bot offenbar kein Potential für das Setzen von afferent nocizeptiven Impulsen, wodurch eine Veränderung der Erregungsbereitschaft spinaler Neurone, und damit ein erhöhtes postoperatives Schmerzempfinden ausgelöst hätte werden können. Für die Diskussion sowohl der intraoperativen hämodynamischen Parameter als auch des postoperativen Schmerzempfindens hat zu gelten, dass das Studiendesign primär nicht auf diese Fragestellungen zugeschnitten und allenfalls eine Hypothesengenerierung bei diesen Nebenzielparametern vorgesehen war.

Schlussfolgerung

Der Ersatz von Fentanyl durch Remifentanyl im Rahmen einer balancierten Anästhesie führt zu einem signifikant rascheren Aufwachen des Patienten nach dem Eingriff, was zu einer Beschleunigung der funktionellen und kognitiven

Abklärung genutzt werden kann. Obwohl auch mit Fentanyl eine gleichwertige normotensive Führung und ein gleichwertiges postoperatives Schmerzmanagement gewährleistet werden kann, stellt die frühere postoperative Ansprechbarkeit des Patienten insbesondere bei Eingriffen im Bereich des Zentralnervensystems einen klinisch relevanten Vorteil von Remifentanil dar.

Literatur:

- 1) Aldrete JA, Kroulik D. A postanesthetic recovery score. *Anesth Analg* 1970; 49: 924-933.
- 2) Bowdle TA, Horita A, Kharasch ED, (Hrsg). *The pharmacologic basis of anesthesiology*. New York, Edinburgh, London, Madrid, Melbourne, Milan, Tokyo: Churchill Livingstone, 1994.
- 3) Chung F, Mulier JP, Scholz J, Breivik H, Araujo M, Hjelle K, Upadhyaya B, Haig C. A comparison of anaesthesia using remifentanil combined with either isoflurane, enflurane or propofol undergoing gynaecological laparoscopy, varicose vein arthroscopic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 790-798.
- 4) Eichner A, Burghard A, Hoffmann K, Keller O, Larsen R, Wilhelm W. Wie beeinflusst Remifentanil im Vergleich zu Sufentanil das Aufwachverhalten nach kardiochirurgischen Eingriffen? *Anästhesiologie & Intensivmedizin* 2001; 42: 431.
- 5) Gerhardt MA, Grichnik KP. Early extubation and neurologic examination following combined carotid endarterectomy and coronary artery bypass grafting using remifentanil – case report. *J Clin Anesth* 1998; 10: 249-252.
- 6) Grundmann U, Risch A, Kleinschmidt S, Klatt R, Larsen R. Remifentanil-Propofol-Anästhesie bei Bandscheibenoperationen: Ein Vergleich mit einer Desfluran-N₂O-Inhalationsanästhesie. *Anaesthesist* 1998; 47: 102-110.
- 7) Guy J, Hindman BJ, Baker KZ, Borel CO, Maktabi M, Ostapkovich N, Kirchner J, Todd MM, Fogarty-Mack P, Yancy V, Sokoll MD, McAllister A, Roland C, Young WL, Warner DS. Comparison of remifentanil and fentanyl in patients undergoing craniotomy for supratentorial space-occupying lesions. *Anesthesiology* 1997; 86: 514-524.
- 8) Mc Quai HJ. Preemptive analgesia. *Br J Anesth* 1992; 69:1-3.

- 9) Philip BK, Scuderi PE, Chung F, Conahan TJ, Maurer W, Angel JJ, Kallar SK, Skinner EP, Jamerson BD, and the Remifentanyl/Alfentanyl Outpatient TIVA Group. Remifentanyl compared with alfentanyl for ambulatory surgery using total intravenous anesthesia. *Anesth Analg* 1997; 84: 525-521.
- 10) Rodola F, D'Avolio S, Chierichini A, Vagnoni S, Forte E, Iacobucci T. Wake-up test during major spinal surgery under remifentanyl balanced anaesthesia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2000; 4: 67-70.
- 11) Schmidt A, Gerlach K, Schmitz A, Uhlig T, Schmucker P. Hämodynamik und Aufwachverhalten bei Remifentanyl- und Sufentanyl-basierter Anästhesie für supratentorielle Craniotomien. *Anästhesiologie & Intensivmedizin* 2001; 42: 485.
- 12) Westmoreland CL, Hoke JF, Sebel PS, Hug CC Jr, Muir KT. Pharmacokinetics of remifentanyl (G187084B) and its major metabolite (G190291) in patients undergoing elective inpatient surgery. *Anesthesiology* 1993; 79: 893-903.
- 13) Woolf CJ, Chong MS. Preemptive analgesia-treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg* 1993; 77: 362-379.