

## Zum Vorgehen bei prolongierter Apnoe nach Succinylcholin und Mivacurium\*

### Empfehlung im Auftrag des Engeren Präsidiums der DGAI

Mit Schreiben vom 20. Februar 1998 hat die Firma Centeon Pharma GmbH der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin mitgeteilt, daß die Produktion des Präparates Serum-Cholinesterase eingestellt wird.

Damit steht dieses Präparat in Zukunft nicht mehr zur Therapie einer prolongierten Wirkdauer von Muskelrelaxanzien zur Verfügung, die im Normalfall durch die im Plasma vorhandene Cholinesterase (syn: Acylcholin-Acylhydrolase, nichtspezifische Cholinesterase, Plasma- oder Serumcholinesterase; Pseudocholinesterase = PChE) hydrolysiert werden. Dazu zählen das depolarisierende Muskelrelaxans Succinylcholin und - als einziges unter den nichtdepolarisierenden Relaxantien - Mivacurium.

In folgenden Situationen kann nach Succinylcholin bzw. Mivacurium eine prolongierte neuromuskuläre Blockade auftreten (3):

- Neugeborene mit niedrigem Geburtsgewicht
- Gravidität, vor allem im letzten Trimenon bis ca. 6 Wochen nach der Entbindung (20-30% reduzierte PChE)
- verminderte hepatische PChE-Synthese bei Lebererkrankungen, Malignomen, Malnutrition, terminalem Nierenversagen, schwerer Herzinsuffizienz, Verbrennungen
- medikamentös induzierte Reduktion der PChE-Aktivität (z.B. nichtkompetitive Cholinesteraseinhibitoren wie Cyclophosphamid und Organophosphate, kompetitive Cholinesteraseinhibitoren wie Pyridostigmin, Physostigmin, aber auch Bambuterol, Pancuronium, Metoclopramid)
- genetisch determiniertes Vorliegen einer atypischen PChE.

Eine atypische PChE findet sich heterozygot bei ca. einem von 25, homozygot bei einem von ca. 2.500 Patienten (7). Während die heterozygote

Variante in der Regel nur in Kombination mit verminderten PChE-Spiegeln klinisch relevant ist und sich durch verlängerte Relaxanzwirkung äußert, muß beim Homozygoten mit einer mehrstündigen Apnoe gerechnet werden.

Folgende Vorgehensweisen werden im Zusammenhang mit der Verwendung von Succinylcholin und Mivacurium empfohlen:

1. Bei geplanter Gabe sollte vorher eine sorgfältige Eigen- und Familien-Anästhesieanamnese erhoben werden.
2. Bei Verdacht auf oder Vorliegen einer atypischen PChE sollte die Muskelrelaxation mit Succinylcholin oder Mivacurium unbedingt vermieden werden.
3. Unter besonderen Umständen kann es wünschenswert sein, das Risiko einer verlängerten Apnoe durch Gabe einer Testdosis zu reduzieren. Die Testdosis liegt für Succinylcholin bei 2 µg/kg zum Ausschluß von Homozygotie, gefolgt von 5 µg/kg zum Ausschluß von Heterozygotie (2). Für Mivacurium ist die Testdosis 0,015 mg/kg (1).
4. Die neuromuskuläre Übertragung sollte mit einem Nervenstimulator überwacht werden. In jedem Fall muß ein Nervenstimulator zur Diagnostik unerwartet langer Relaxationszustände verfügbar sein (4).
5. Bei verlängerter Relaxierung ist die Beatmung zunächst unter ausreichender Hypnotika- und gegebenenfalls Analgetikagabe fortzuführen. Prinzipiell kommt es spätestens nach 8-10 Stunden zu einer Spontanerholung.

\* Anästh. Intensivmed. 39 (1998) 413 - 414

**6.** Der prolongierte neuromuskuläre Block nach Mivacurium

**6.1** Bei Patienten mit verminderter Aktivität einer phänotypisch normalen oder einer heterozygot atypischen Cholinesterase wird die erste Muskelantwort auf eine Train-of-four-Nervenstimulation innerhalb von 30 bis 60 Min. nach einer Dosis von 0,15 bis 0,2 mg/kg Mivacurium wiederauftreten. Der neuromuskuläre Block kann dann mit Neostigmin antagonisiert werden (6).

**6.2** Vergehen mehr als 60 Min., bevor die Train-of-four-Nervenstimulation wieder beantwortet wird, ist der Patient entweder homozygot für das atypische Gen, heterozygot für das atypische und stille („silent“) Gen oder homozygot für das stille Gen. Bis zum Wiederauftreten der ersten Reizantwort werden etwa 3 bis 4 Stunden vergehen, die volle neuromuskuläre Erholung wird innerhalb von 8 bis 10 Stunden nach der Injektion von Mivacurium eintreten.

**6.3** Bei verlängerter Relaxierung ist die Beatmung unter ausreichender Sedierung und Analgesie fortzuführen. Die weitere neuromuskuläre Diagnostik muß mit einem Nervenstimulator erfolgen, am besten mit Hilfe einer elektro- oder akzeleromyographischen Registrierung der Muskelantwort, da die taktile und visuelle Beurteilung der Muskelantwort während des Abklingens der Restrelaxation zu ungenau ist. Als Testmuskel sollte der M. adductor pollicis nach Stimulation des N. ulnaris über dem Handgelenk gewählt werden.

**6.4** Vor einem Antagonisierungsversuch mit Cholinesterasehemmern müssen mindestens 2 Reize bei der Train-of-four-Nervenstimulation zu einer sicht- und fühlbaren Muskelantwort führen. Anschließend kann eine Dosis von 0,04 mg/kg Neostigmin (zusammen mit Atropin) gegeben werden. Erfolgt innerhalb von 30 Min. keine deutliche Zunahme der Muskelantwort, so sollte die Spontanerholung unter Beatmung abgewartet werden. Repetitive Neostigmingaben führen nach den bisherigen Erfahrungen zu keiner weiteren Beschleunigung der neuromuskulären Erholung.

**6.5** Da nicht bekannt ist, wie lange Mivacurium nach erfolgreicher Antagonisierung der prolongierten Wirkung noch in pharmakologisch wirksamer Menge im Organismus vorhanden ist, müssen die Patienten ausreichend lange überwacht werden.

**7.** Beim prolongierten Succinylcholinblock ist zunächst mit einem Nervenstimulator festzustellen, ob es sich um einen Depolarisationsblock oder um einen kompetitiven Block (Phase-II-Block) handelt. - Ein Phase-II-Block tritt vor allem bei längerfristiger Gabe und höheren Succinylcholidosen auf, bei PChE-Gen-Varianten vermehrt auch nach üblichen Intubationsdosierungen. Während der Antagonisierungsversuch eines Phase-II-Blocks mit einem Cholinesteraseinhibitor bei Patienten mit normaler PChE-Aktivität etabliert ist, liegen nur wenig Erfahrungen bei Patienten mit verminderter PChE-Aktivität vor (8). Da die PChE-Aktivität in der Regel nicht bekannt ist, gelten für den Antagonisierungsversuch die unter 6.3 - 6.5 angeführten Voraussetzungen.

Beim Depolarisationsblock muß von einer verminderten PChE-Aktivität ausgegangen werden.

Eine Antagonisierung mit einem Cholinesteraseinhibitor ist nicht indiziert.

**8.** Statt einer (Weiter-)Beatmung kann alternativ die Gabe von tiefgefrorenen Frischplasmakonserven (GFP) erwogen werden. Die Dosis liegt für Erwachsene bei etwa 500-1.000 ml, entsprechend 3 bis 5 Einheiten (5). Dabei sind Transfusionsrisiken, Volumenbelastungsrisiko, Kosten und eventuelle Beschaffungsschwierigkeiten einerseits gegenüber den Risiken und eventuellen logistischen Schwierigkeiten einer prolongierten Beatmung andererseits abzuwägen.

**9.** Nach verlängerter Apnoe ist der Patient über die Ursache zu informieren, vorzugsweise in Form eines ärztlichen Attests. Entsprechende laborchemische Untersuchungen, wie PChE-Aktivitäts- und -Inhibitionstests, sowie genetische Untersuchungen sollten dem Patienten und Blutsverwandten angeraten werden.

## Literatur

1. *Baraka A.*: Test dose for prediction of mivacurium sensitivity in the patient with atypical plasma cholinesterase. *Anesthesiology* 1995; 83: 1371-1372
2. *Carnie J.*: A pre-induction test dose for suxamethonium. *Anaesthesia* 1986; 41: 358-362
3. *Davis L, Britten JJ, Morgan M.*: Cholinesterase. Its significance in anaesthetic practice., *Anaesthesia* 1997; 52: 244-60
4. *Jensen FS, Viby-Mogensen J.*: Plasma cholinesterase and abnormal reaction to succinylcholine: twenty years' experience with the Danish Cholinesterase Research Unit. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995; 39: 150-156
5. *Naguib M, El-Gammal M, Daoud W, Ammar A, Moukhtar H, Turkistani A.*: Human plasma cholinesterase for antagonism of prolonged mivacurium-induced neuromuscular blockade. *Anesthesiology* 1995; 82: 1288-92
6. *Østergaard D, Jensen FS, Jensen E, Skovgaard LT, Viby-Mogensen J.*: Mivacurium-induced neuromuscular blockade in patients with atypical plasma cholinesterase. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993; 37: 3148
7. *Pantuck E.J.*: Plasma cholinesterase: gene and variations. *Anesth Analg* 1993; 77: 380-6
8. *Smith DC, Ridley SA, Donaldson KF.*: Fresh frozen plasma and edrophonium in a patient with a plasma cholinesterase deficiency. *Anaesthesia* 1993; 48: 511-513.