

Verlängerte neuromuskuläre Blockade durch Succinylcholin nach Ultrakurz-narkose

Sind Alternativen notwendig?

Zusammenfassung

Im Rahmen einer Ultrakurz-narkose mit Succinylcholin kam es unerwartet zu einer deutlich verlängerten neuromuskulären Blockade, induziert durch eine vorher nicht diagnostizierte Verminderung der Pseudocholinesteraseaktivität. Diese Kasuistik beschreibt eine der vielen Nebenwirkungen von Succinylcholin, die immer wieder die Frage über die Verwendung dieses Medikamentes aufwerfen und ob es nicht gleichwertige Alternativen gibt, die gute pharmakologische Eigenschaften, eine geringe Anzahl von Nebenwirkungen sowie ökonomische Gesichtspunkte besser vereinbaren.

Summary

We report the case of a prolonged neuromuscular block following ultrashort anaesthesia with succinylcholine caused by a previously undiagnosed pseudocholinesterase deficiency. This case report thus identifies one of the numerous side effects of succinylcholine that continue to raise the question as to the continuing use of this drug and whether there might not be equivalent alternatives able to combine good pharmacological properties, fewer side effects and economic considerations.

Anamnese

Ein 62-jähriger Patient (Risikogruppe ASA III, COPD, KHK) stellte sich zum präoperativen Staging eines vor sechs Monaten diagnostizierten nicht-kleinzelligen

Prolonged neuromuscular block with succinylcholine after ultrashort anaesthesia – Do we need alternatives?

J. Mangen · V. Ghezel-Ahmadi · G. Beck

ligen Lungenkarzinoms in der Klinik für Thoraxchirurgie vor. Zur präoperativen Diagnostik war unter anderem eine starre Bronchoskopie geplant. Unser Routine-Narkoseverfahren bei diesem Eingriff ist die TIVA mit Propofol und Remifentanyl in Kombination mit einer Jetventilation über das starre Bronchoskop. Das routinemäßig eingesetzte Muskelrelaxans im Rahmen dieser Ultrakurz-narkose ist Succinylcholin.

Narkoseverlauf

Die Einleitung der Narkose erfolgte mit 1,5 µg/kg Remifentanyl und 2,0 mg/kg Propofol 1% jeweils über 120 Sekunden. Die Narkoseinduktion gestaltete sich komplikationslos. Die Aufrechterhaltung der Narkose erfolgte mit 0,4 µg/kg/min Remifentanyl und 5,0 mg/kg/h Propofol 1%. Nach Erreichen einer ausreichenden Narkosetiefe wurden 35 mg (0,5mg/kg) Succinylcholin injiziert. Zur Überwachung der neuromuskulären Blockade erfolgte eine Akzeleromyometrie (TOF-Watch) des M. opponens pollicis durch Stimulation des N. ulnaris. Eine knappe Minute nach Applikation des Muskelrelaxans und ausgeprägten Faszikulationen von Stamm und Extremitäten wurde ein twitch [T1] von 0% erreicht und die Intervention begonnen.

Die Laryngoskopie und Intubation mit dem starren Bronchoskop gestalteten sich problemlos bei vollständiger Relaxierung der Kiefermuskulatur und abduzierten Stimmbändern. Während der gesamten Untersuchung kam es zu

Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie,
Dr.-Horst-Schmidt-Kliniken, Wiesbaden
(Direktorin: Prof. Dr. G. Beck)

Interessenkonflikt:

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Schlüsselwörter

Pseudocholinesterase – Verlängerte neuromuskuläre Blockade – Succinylcholin – Ultrakurz-narkose

Keywords

Pseudocholinesterase – Prolonged Neuromuscular Block – Succinylcholine – Ultrashort Anaesthesia

keiner Beeinträchtigung der Untersuchungsbedingungen durch Husten oder Extremitätenbewegungen [34,37]. Die Beatmung erfolgte mittels Jetventilation über das liegende starre Bronchoskop.

Die Untersuchung dauerte ca. 10 Minuten. Zu diesem Zeitpunkt zeigte der Nervenstimulator bei Einzelreizung mit 1 Hz und 50mA immer noch 0%. Auch die visuelle und taktile Kontrolle zeigte keine muskuläre Aktivität. Zum Ausschluss eines technischen Fehlers wurde ein zweites Gerät am anderen Arm angelegt. Auch hier konnte keine Muskelantwort registriert werden.

Bei Verdacht auf das Vorliegen einer atypischen Serumcholinesterase wurde der Patient intubiert und bis zur spontanen Erholung der neuromuskulären Funktion unter fortgesetzter maschineller Beatmung medikamentös sediert. Nach insgesamt drei Stunden Nachbeatmung und vollständiger neuromuskulärer Erholung konnte der Patient problemlos extubiert und auf Normalstation verlegt werden.

Diagnostik

Im Labor zeigte sich nach 48 Stunden ein deutlicher Pseudocholinesterasemangel mit einer Aktivität von 2,6 kU/l (Normwert 5,3-12,9 kU/l) und eine Dibucainzahl von 16% (Normwert 80-100%). Durch die Dibucainzahl ist es möglich, auf den individuellen Phänotyp sowie den entsprechenden Genotyp rückzuschließen. In Anlehnung an die durch Dietz et al. erhobenen Werte würde eine Dibucain-Zahl von 16% und eine PChE-Aktivität von 2,6 kU/l am ehesten einem A-Phänotyp (E1aE1a Genotyp) entsprechen [6]. Das Nationale Referenzlabor der Universität von Utah (USA) beschreibt den A-Phänotyp wie folgt: „Homozygote Atypical, frequency 1 in 3.000, indicates this patient will always have prolonged paralysis following the use of succinylcholine or mivacurium“ [21]. Zur definitiven Bestimmung des Genotyps wurde dem Patienten und seinen Verwandten angeraten, sich einer genetischen Untersuchung zu unterziehen. Die Prävalenz für einen homozygoten Defekt beträgt ca. 1:1.400 [29] bis 1:2.500 [28]

und für ein „silent gene“ 1:100.000. Die routinemäßige, präoperative Bestimmung der Dibucainzahl bei geplanter Anwendung von Succinylcholin muss dennoch kritisch hinterfragt werden [22].

Problem und Diskussion

Aufgrund seiner einzigartigen pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften (Erzeugung einer vollständigen Muskeler schlaffung nach 30-60 Sekunden, ultrakurze klinische Wirkdauer von 4-8 Minuten, anschließend Wiedererlangung einer kompletten Erholung der neuromuskulären Blockade) ist Succinylcholin nach wie vor ein fester Bestandteil des Repertoires der Anästhesisten [10,27]. Besonders in Bereichen, in denen es auf eine schnelle Anschlagszeit ankommt, wie beispielsweise in der Notfallmedizin, zur „Rapid Sequence Induction“ (RSI) und beim nicht-nüchternen Patienten zur Aspirationsprophylaxe, scheint Succinylcholin kaum ersetzbar zu sein. Eine weitere Indikation zur Anwendung von Succinylcholin sind Narkosen im Rahmen sehr kurzer operativer Eingriffe mit der Notwendigkeit einer effizienten Muskelrelaxierung (z.B. starre Bronchoskopien oder Elektrokrampftherapien (EKT)). Gerade hier erweist sich die schnelle Anschlagszeit und – noch viel wichtiger – die schnelle Erholung der muskulären Funktion als unabdingbar.

Jedoch ist bezüglich des Einsatzes von Succinylcholin in den letzten Jahren wegen einiger teilweise lebensbedrohlicher Risiken und Nebenwirkungen sowie zahlreicher Kontraindikationen eine rege kontroverse Diskussion entstanden.

Zusammengefasst stehen folgende Nebenwirkungen zur Diskussion:

- muskuläre Faszikulation bis hin zum Masseterspasmus mit der Unmöglichkeit einer Maskenbeatmung
- zum Teil sehr ausgeprägte postoperative Myalgien
- Störungen im Kaliumhaushalt durch extrajunktionale Rezeptoren
- Rhabdomyolyse mit Hypermetabolismus bis hin zur vollen Ausprägung der malignen Hyperthermie mit daraus resultierenden schwerwiegenden Herzrhythmusstörungen

- Histaminfreisetzung bis hin zum anaphylaktoiden Schock
- bei hoher Dosierung eine Konversion der depolarisierenden in eine nicht depolarisierende Blockade der Acetylcholinrezeptoren durch Abbauprodukte (Dualblock, Phase-II-Block)
- eine Steigerung des intragastralen, intraokularen und intrazerebralen Drucks
- wie im vorliegenden Fall beschrieben, eine prolongierte neuromuskuläre Blockade bei Vorliegen einer atypischen Serumcholinesterase [2,4,8,11, 16-18,38].

Die Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) aus dem Jahr 2003 bezüglich der Anwendung von Succinylcholin besagt, dass

„Succinylcholin nur noch in wenigen Sonder- und Notfällen als ein nützliches (unentbehrliches?) Medikament verwendet werden sollte und dass der routinemäßige Einsatz zur Muskelrelaxierung im Rahmen elektiver Eingriffe möglichst vermieden werden sollte“.

Allerdings gibt es bis dato im Rahmen von sehr kurzen Eingriffen mit der Notwendigkeit der Muskelrelaxierung kein ausreichend erprobtes alternatives Verfahren, das die Vorteile einer Relaxierung mit Succinylcholin bietet. Deshalb ist in diesen Situationen der Einsatz von Succinylcholin zur Zeit noch Standardtherapie [1,36].

Welche Alternativen bieten sich dem Anästhesisten, wenn er im Rahmen sehr kurzer operativer Eingriffe mit Relaxierungsnotwendigkeit auf Succinylcholin verzichten will?

Rocuronium wirkt dosisabhängig unterschiedlich schnell, und mit Dosierungen von 1-1,2 mg/kg erreicht man eine ähnlich kurze Anschlagszeit wie mit Succinylcholin [35]. Diese hohe Dosierung von Rocuronium führt allerdings auch zu einer entsprechend verlängerten Erholungszeit, die den Einsatz im Rahmen von kurzen Eingriffen einschränkt, wenn man auf eine Antagonisierung oder Reversierung verzichten möchte [13].

Rocuronium stellt seit der Einführung von **Sugammadex** im Rahmen von sehr kurzen operativen Eingriffen eine echte Alternative zum Succinylcholin dar. Aufgrund der Möglichkeit der Reversierung der Rocuroniumwirkung durch Encapsulierung der Rocuroniummoleküle mit Sugammadex kann sowohl eine schnelle Anschlagszeit durch adäquate Dosierung als auch eine ausreichend schnelle Recoveryzeit erreicht werden [7,20,32,33]. Allerdings müssen zur Reversierung einer tiefen bis vollständigen Relaxierung entsprechend hohe Dosen Sugammadex mit einer dann wiederum entsprechend hohen ökonomischen Belastung in Kauf genommen werden. Niedrige Dosierungen Sugammadex („off label use“) entlasten zwar das Budget, bergen aber die hypothetische Gefahr der Recurarisation und sind noch nicht ausreichend validiert. Die Datenlage, aber auch die Erfahrung mit Rocuronium und Sugammadex bei sehr kurzen Eingriffen ist auf wenige Studien (vor allem aus dem Bereich der EKT) begrenzt [3,9,14,25,31,39], so dass weitere Studien erforderlich sind, die die Verwendung von Rocuronium und Sugammadex in diesem Rahmen untersuchen.

Auch **Mivacurium** stellt, zumindest aufgrund seiner im Verhältnis zu anderen nicht-depolarisierenden Muskelrelaxantien (NDMR) kürzeren Wirkdauer, eine erwähnenswerte Alternative zum Succinylcholin dar. Betrachtet man allerdings den oben beschriebenen Fall und die Tatsache, dass Mivacurium wie Succinylcholin durch die Pseudocholinesterase metabolisiert wird, ist es in dieser Situation eine wenig sinnvolle Alternative [23,24]. Wie bei den anderen NDMR besteht auch beim Mivacurium das Risiko einer postoperativen Restcurarisation (PORC) mit der Gefahr der Entwicklung einer Hypoxie und einer erhöhten Inzidenz pulmonaler Komplikationen [30]. Außerdem führen Dosisreduktionen zu einer erheblichen Verlängerung der Anschlagszeit und unter Umständen zu einer unzureichenden neuromuskulären Blockade [5].

Eine andere mögliche Alternative wäre die **Intubation ohne Muskelrelaxans**. Allerdings zeigen die bisherigen Studienergebnisse, dass zum Erreichen adäquater

Intubationsbedingungen oftmals die Opiode und Hypnotika in deutlich höheren Dosierungen verabreicht werden müssen und dies nicht ohne hämodynamische Nebenwirkungen einhergeht. Außerdem führen diese höheren Einleitungs-dosen auch hier zu entsprechend verlängerten Recovery-Zeiten [19,26]. Die Inzidenz und der Schweregrad von postoperativer Heiserkeit, aber auch von höhergradigen Stimmband- und Kehlkopfläsionen sind gesteigert, wenn auf Muskelrelaxantien zur endotrachealen Intubation verzichtet wird [12,15].

Fazit für die Praxis

Es bedarf dringend weiterer Studien, um Alternativen für den routinemäßigen, elektiven Einsatz von Succinylcholin für Kurzzeitnarkosen zu finden. Der Vorteil von Rocuronium in Kombination mit Sugammadex als Alternative zum bis dato als Standardmedikament eingesetzten Succinylcholin im Rahmen von sehr kurzen operativen Eingriffen mit Relaxierungsnotwendigkeit ist vielfach bestätigt, aber ökonomische Sparmaßnahmen zwingen zu anderen Lösungen.

Bis zum Vorliegen dieser Untersuchungen ist es unserer Meinung und Erfahrung nach richtig und sicher, auch in elektiven Situationen auf das bewährte Succinylcholin zurückzugreifen.

Literatur

1. Verwendung von Succinylcholin. Aktualisierte Stellungnahme der DGAI. Anästh Intensivmed 2002;43:831
2. Bali IM, Dundee JW, Doggart JR: The source of increased plasma potassium following succinylcholine. Anesth Analg 1975;54:680-86
3. Batistaki C, Kesidis K, Apostolaki S, et al: Rocuronium antagonized by sugammadex for series of electroconvulsive therapy (ECT) in a patient with pseudocholinesterase deficiency. ECT 2011;27:e47-48
4. Brodsky JB, Ehrenwerth J: Postoperative muscle pains and suxamethonium. Br J Anaesth 1980;52:215-18
5. Cheam EW, Critchley LA, Chui PT, et al: Low dose mivacurium is less effective than succinylcholine in electroconvulsive therapy. Can J Anaesth 1999;46:49-51
6. Dietz AA, Rubinstein HM, Lubrano T: Colorimetric determination of serum cholinesterase and its genetic variants by the propionylthiocholine-dithiobis (nitrobenzoic acid) procedure. Clin Chem 1973;19:1309-13
7. Donati F: Sugammadex: a cyclodextrin to reverse neuromuscular blockade in anaesthesia. Expert opinion on pharmacotherapy 2008;9:1375-86
8. Durant NN, Katz RL: Suxamethonium. Br J Anaesth 1982;54:195-208
9. Eissa S, Lim KS: Rocuronium and sugammadex as a novel management strategy in a patient with plasmacholinesterase deficiency presenting for electroconvulsive therapy. Anaesth Intensive Care 2011;39:764-65
10. Geldner G, Fuchs-Buder T, Hofmockel R, et al: [The use of muscle relaxants for routine induction of anaesthesia in Germany]. Anaesthesist 2003; 52:435-41
11. Gronert GA, Theye RA: Pathophysiology of hyperkalemia induced by succinylcholine. Anesthesiology 1975;43:89-99
12. Haas E: [Hoarseness after endotracheal anesthesia]. Zeitschrift für Laryngologie, Rhinologie, Otologie und ihre Grenzgebiete 1958;37:106-9
13. Heier T, Caldwell JE: Rapid tracheal intubation with large-dose rocuronium: a probability-based approach. Anesth Analg 2000;90:175-79
14. Hoshi H, Kadoi Y, Kamiyama J, et al: Use of rocuronium-sugammadex, an alternative to succinylcholine, as a muscle relaxant during electroconvulsive therapy. J Anesthesia 2011;25:286-90
15. Jones MW, Catling S, Evans E, et al: Hoarseness after tracheal intubation. Anaesthesia 1992;47:213-16
16. Kalow W: Succinylcholine and malignant hyperthermia. Federation proceedings 1972;31:1270-75
17. Kaufman SE, Donnell RW, Aiken DC, et al: Prolonged neuromuscular paralysis following rapid-sequence intubation with succinylcholine. Annals Pharmacotherapy 2011;45:e21
18. Kelly RE, Dinner M, Turner LS, et al: Succinylcholine increases intraocular pressure in the human eye with the extraocular muscles detached. Anesthesiology 1993;79:948-52
19. Klemola UM, Mennander S, Saarnivaara L: Tracheal intubation without the use of muscle relaxants: remifentanyl or alfentanil in combination with propofol. Acta Anaesthesiol Scand 2000;44:465-69
20. Kopman AF: Sugammadex-rocuronium dosing. Anesth Analg 2007;105:883-84
21. ARUP Laboratories is a national clinical and anatomic pathology reference laboratory and a nonprofit enterprise of the University of Utah and its Department of Pathology. <http://www.aruplab.com/guides/ug/tests/0020159.jsp>

22. Lang C, Lukasewitz P, Wulf H, et al: [Plasma cholinesterase variations as a result of prolonged neuromuscular blockade. Review and problems encountered in two cases of prolonged neuromuscular blockade after muscle relaxation with succinylcholine as compared to mivacurium]. *Anaesthesist* 2002;51:134-41
23. Maddineni VR, Mirakhur RK: Prolonged neuromuscular block following mivacurium. *Anesthesiology* 1993;78:1181-84
24. Maddineni VR, Mirakhur RK, McCoy EP, et al: Neuromuscular effects and intubating conditions following mivacurium: a comparison with suxamethonium. *Anaesthesia* 1993;48:940-45
25. Mirzakhani H, Welch CA, Eikermann M, et al: Neuromuscular blocking agents for electroconvulsive therapy: a systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012;56:3-16
26. Morgan JM, Barker I, Peacock JE, et al: A comparison of intubating conditions in children following induction of anaesthesia with propofol and suxamethonium or propofol and remifentanyl. *Anaesthesia* 2007;62:135-39
27. Morris J, Cook TM: Rapid sequence induction: a national survey of practice. *Anaesthesia* 2001;56:1090-97
28. Pantuck EJ: Plasma cholinesterase: gene and variations. *Anesth Analg* 1993;77:380-386
29. Pestel G, Sprenger H, Rothhammer A: [Frequency distribution of dibucaine numbers in 24,830 patients]. *Anaesthesist* 2003;52:495-99
30. Plaud B, Debaene B, Donati F, et al: Residual paralysis after emergence from anesthesia. *Anesthesiology* 2010;112:1013-22
31. Ramamoorthy KG, Downey H, Hawthorne P: Rocuronium and sugammadex: An alternative to succinylcholine for electro convulsive therapy in patients with suspected neuroleptic malignant syndrome. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2011;27:380-82
32. Rex C, Bergner UA, Puhlinger FK: Sugammadex: a selective relaxant-binding agent providing rapid reversal. *Curr Opin Anaesthesiol* 2010; 23:461-65
33. Sparr HJ, Booij LH, Fuchs-Buder T: [Sugammadex. New pharmacological concept for antagonizing rocuronium and vecuronium]. *Anaesthesist* 2010;58:66-80
34. Sparr HJ, Giesinger S, Hollenstein-Zacke M, et al: The effect of anesthesia and muscle relaxation on intubation conditions. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerztherapie* 2000;35:102-4
35. Sparr HJ, Luger TJ, Heidegger T, et al: Comparison of intubating conditions after rocuronium and suxamethonium following "rapid-sequence induction" with thiopentone in elective cases. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996;40:425-30
36. Taeger K: Kommentar zur aktualisierten Stellungnahme der DGAI: Verwendung von Succinylcholin. *Anästh Intensivmed* 2003;4:326
37. Viby-Mogensen J, Engbaek J, Eriksson LI, et al: Good clinical research practice (GCRP) in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996;40:59-74
38. Wong SF, Chung F: Succinylcholine-associated postoperative myalgia. *Anaesthesia* 2000;55:144-52
39. Yalcin S, Aydogan H, Serdaroglu H: Rocuronium-sugammadex as an alternative to succinylcholine in electroconvulsive therapy. *J Anesthesia* 2011;25:631; author reply 632.

Korrespondenz- adresse

Jacques Mangen



Klinik für Anästhesiologie, Intensiv-
medizin und Schmerztherapie
Dr.-Horst-Schmidt-Kliniken
Ludwig-Erhard-Straße 100
65199 Wiesbaden, Deutschland

E-Mail:
jacques.mangen@hsk-wiesbaden.de