



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Deep neuromuscular blockade and neuromuscular reversal : applications and implications

Boon, M.

Citation

Boon, M. (2018, October 10). *Deep neuromuscular blockade and neuromuscular reversal : applications and implications*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/66119>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/66119>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/66119> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Boon, M.

Title: Deep neuromuscular blockade and neuromuscular reversal: applications and implications

Issue Date: 2018-10-10

Hoofdstuk 9

Samenvatting en conclusies



De moderne toepassing van algehele anesthesie (narcose) bestaat uit een drietal pijlers: onderdrukking van het bewustzijn (hypnose), pijnstilling (analgesie) en spierverslapping (neuromusculaire relaxatie). Hypnose en analgesie worden beiden verkregen met sterke medicamenten die werken op het centrale zenuwstelsel. Neuromusculaire relaxatie wordt verkregen met medicamenten die de signaaloverdracht van zenuw naar spier blokkeren. De toepassing van spierverslapping tijdens algehele anesthesie kent vele voor- en nadelen. Een belangrijk voordeel is dat spierverslapping een bewegingsloze patiënt garandeert tijdens een chirurgische procedure. Zonder spierverslapping is dit laatste geen garantie.¹

Het gebruik van spierverslappers kent echter ook belangrijke nadelen. Historisch gezien is het gebruik van spierverslapping tijdens algehele anesthesie een onafhankelijke risicofactor voor het optreden van ernstige complicaties of overlijden na een operatie.²⁻⁴ Dit heeft te maken met het feit dat spierverslappers lang werkende middelen zijn, in tegenstelling tot de overige anesthetica, die vaak kort werkend zijn. Door deze tegenstelling in werkingsduur kan het voorkomen dat de spierverslappers in geringe mate nog werkzaam zijn, terwijl de anesthesie al beëindigd is. Dit heet restverslapping. Restverslapping is de oorzaak van ademhalingsproblemen op de verkoever en kan ernstige complicaties veroorzaken, zoals acute ademhalingsnood of longontsteking.⁵ Ondanks het feit dat deze effecten bekend zijn, komt restverslapping in de praktijk toch nog vaak voor, met gerapporteerde incidenties van 20 tot 60% na algehele anesthesie.⁶

Er zijn verschillende methoden om restverslapping te voorkomen. Een belangrijke methode is het bepalen van de mate (diepte) van spierverslapping tijdens een ingreep. Hiertoe zijn diverse eenvoudige meetapparaten verkrijgbaar. Al deze apparaten werken ongeveer op dezelfde manier: een perifere zenuw (meestal de nervus ulnaris in de onderarm) wordt gestimuleerd door middel van een korte elektrische stroom, waarna het effect van deze stimulatie wordt gemeten in een dichtbij zijnde spier (meestal de duim, musculus adductor pollicis). De mate van de opgewerkte spiercontractie is een afspiegeling van de mate van spierverslapping. De meest gebruikte meetmethode in de praktijk is de *train-of-four* (TOF) methode. Tijdens een TOF meting worden er 4 korte stroompjes snel achter elkaar op de zenuw gegeven, welke in een normale situatie resulteert in 4 korte spiercontracties (twitches) van de duim. Naarmate de mate van spierverslapping toeneemt, zullen de spiercontracties in kracht en aantal afnemen, om uiteindelijk geheel te verdwijnen. De relatie van de vierde contractie ten opzichte van de eerste contractie kan ook uitgedrukt worden in een ratio, de *TOF ratio*. Er is sprake van restverslapping als de TOF ratio lager dan 0,9 is. Dat wil dus zeggen dat de contractie van de vierde twitch, gedeeld door de contractie van de eerste twitch lager is dan 0,9 of 90%. Vanaf een TOF ratio van 0,9 en hoger is het in het algemeen veilig om de anesthesie

te beëindigen en de beademingsbuis te verwijderen. We kunnen nu ook matige neuromusculaire blokkade definiëren, namelijk een TOF stimulatie met een reactie van 1 tot 3 spier contracties; en diepe neuromusculaire blokkade, namelijk een TOF met 0 spier contracties. Tijdens een diepe neuromusculaire blokkade kunnen er, door het toepassen van een langer durende stroom op de zenuw (een zgn. *tetanische* stimulus, 5 seconden 50 Hz.), toch nog spier contracties worden uitgelokt. Dit zijn post tetanische tellingen, in het Engels afgekort tot PTC (post-tetanic-count). Diepe neuromusculaire blokkade in de onderzoeken gepresenteerd in dit proefschrift is gedefinieerd als een PTC van 1-2 twitches.

Naast het toepassen van neuromusculaire monitoring bestaat er nog een andere methode om restverslapping te voorkomen. Dit is het omkeren (*antagoneren*) van de spierverslapping aan het einde van een ingreep. Met antagoneren wordt getracht om de spierverslapping aan het einde van de ingreep versneld te doen uitwerken. Hiertoe bestaan twee methoden, die hierna kort besproken worden.

Neostigmine behoort tot de geneesmiddelengroep die de afbraak van acetylcholine verminderen (*acetylcholinesterase remmers*). Acetylcholine is het belangrijkste eiwit dat betrokken is bij de signaaloverdracht van zenuw naar spier. Door het remmen van de acetylcholine afbraak, neemt de beschikbaarheid hiervan toe. Toename van de hoeveelheid acetylcholine leidt tot een versterkte signaaloverdracht. Dit zorgt er voor dat het effect van spierverslappers (voor een deel) teniet wordt gedaan. Het gebruik van neostigmine kent echter ook nadelen. Ten eerste werkt het traag en is het resultaat van antagoneren vaak onvoldoende.⁶ Bovendien heeft het bijwerkingen, waarvan de bekendste een vertraging van de hartslag is. Om dit tegen te gaan is het noodzakelijk dat atropine simultaan wordt toegediend.

Met de komst van sugammadex in het begin van deze eeuw is er echter een nieuwe manier van antagoneren beschikbaar gekomen. Sugammadex is een middel wat gebaseerd is op een gemodificeerd zetmeel molecuul (gamma cyclodextrine). Sugammadex heeft de unieke eigenschap dat het selectief moleculen van spierverslappers kan inkapselen (encapsuleren).⁷ Encapsuleren van deze moleculen, leidt tot een abrupte en voorspelbare beëindiging van spierverslapping. Bovendien zijn er nauwelijks bijwerkingen bij het gebruik van sugammadex.⁸

Sugammadex opent vele deuren die tot nu toe gesloten waren. Door de beschikbaarheid van sugammadex is het mogelijk geworden om tijdens operaties een hoge dosering spierverslapping te geven (diepe neuromusculaire blokkade), zonder dat dit leidt tot een langdurige hersteltijd of een verhoogd risico op restverslapping.⁹ Diepe neuromusculaire blokkade leidt mogelijk tot gunstigere operatie condities voor de chirurg, doordat alle spieren in het operatie veld ontspannen zijn. Bovendien kan, door de

hoge effectiviteit van het sugammadex antagonisme, het optreden van restverslapping en ademhalingsproblemen op de verkoever mogelijk worden verminderd. Dit zijn de belangrijkste hypothesen die in dit proefschrift zijn onderzocht. In de hierna volgende paragrafen zullen de afzonderlijke hoofdstukken uit dit proefschrift worden besproken. Ter afsluiting zullen de belangrijkste conclusies uit het onderzoek gepresenteerd in dit proefschrift worden gepresenteerd.

SAMENVATTING

In *sectie 1* worden twee prospectief gerandomiseerde studies gepresenteerd die het effect van diepe neuromusculaire blokkade (NMB) op chirurgische werkomstandigheden tijdens laparoscopische urologische ingrepen beschrijven.

Hoofdstuk 2 presenteert de gegevens van een gerandomiseerde studie die het effect van matige NMB (train-of-four 1-3 contracties) *versus* diepe NMB (post tetanische tellingen 1-2 contracties) op chirurgische werkomstandigheden heeft geëvalueerd tijdens kijkoperaties van de prostaat of nier (laparoscopische retroperitoneale prostaat- en nier chirurgie). Specifiek deze ingrepen vinden plaats in een beperkte ruimte (het retroperitoneum) en de hypothese dat chirurgische werkomstandigheden tijdens deze procedures in het bijzonder grotendeels afhangen van de mate van spierverslapping, is getest. De belangrijkste einduitkomst was de kwaliteit van de chirurgische werkomstandigheden zoals deze tijdens de ingrepen werden beoordeeld door de uroloog. Hiertoe werd de vijf-punts Leiden - surgical rating scale ontwikkeld (L-SRS: 1. extreem slechte omstandigheden tot 5. optimale omstandigheden). De chirurgische werkomstandigheden werden elke 15 minuten beoordeeld door de uroloog. De belangrijkste bevinding van dit onderzoek waren dat een diep NMB resulteerde in een hogere L-SRS dan matige NMB (4,7 vs. 4,0, $p < 0.001$). Bovendien was slechts 1% van de L-SRS-scores 3 of lager in de diepe NMB groep tegen 18% in de gematigde NMB groep. Dit geeft aan dat diepe NMB superieure chirurgische werkomstandigheden bewerkstelligd. Bovendien voorkomt diepe NMB effectief het optreden van plotselinge verslechtering van het chirurgische werkveld door te verhinderen dat een patiënt onverwachts beweegt.

Hoewel diepe NMB de chirurgische werkomstandigheden verbeterde ten opzichte van matige NMB, varieerde de kwaliteit van de chirurgische werkomstandigheden aanzienlijk (bijvoorbeeld L-SRS scores < 5 werden ook genoteerd tijdens diepe NMB). Dit zou te wijten kunnen zijn aan onwillekeurige bewegingen van het middenrif (diafragma) tijdens de ingreep. Deze bewegingen kunnen worden veroorzaakt door een verhoogd arterieel CO₂ niveau (hypercapnie) welke kan ontstaan doordat de buik tijdens een kijkoperatie wordt opgeblazen met CO₂. CO₂ is een krachtige ademhalingsstimulus

en kan aanleiding geven tot contracties van het diafragma. Deze contracties kunnen zelfs tijdens diepe NMB optreden doordat het diafragma relatief ongevoelig is voor spierslappers. Het verlagen van arteriële CO₂ concentratie d.m.v. hyperventilatie zou zo bij kunnen dragen aan betere chirurgische werkomstandigheden tijdens diepe NMB. **Hoofdstuk 3** presenteert een onderzoek die het effect van het arteriële CO₂ niveau op de chirurgische werkomstandigheden tijdens diepe NMB weergeeft. Wederom werd dit onderzoek gedaan tijdens laparoscopische retroperitoneale nier- en prostaat operaties. De patiënten voor dit onderzoek werden gerandomiseerd tussen een groep waarbij de arteriële CO₂ waarden op een laag niveau werd gehouden (hypocapnie, pCO₂ 3,5 - 4,5 kPa) en een groep waarbij het CO₂ op een hoog niveau (hypercapnie, pCO₂ 6,5 - 7,5 kPa) werd gehouden. De belangrijkste einduitkomst was opnieuw de kwaliteit van de chirurgische werkomstandigheden gemeten elke 15 minuten, met behulp van de L-SRS. Uit deze studie bleek dat er geen verschil was in de kwaliteit van de chirurgische werkomstandigheden tussen de twee groepen. Wederom waren 99% van de beoordelingen goed (L-SRS score 4) of uitstekend (L-SRS score 5), ongeacht de randomisatie. Deze studie bevestigt de resultaten van de vorige studie, namelijk dat diepe NMB over het algemeen goede chirurgische werkomstandigheden oplevert, maar verwierp de hypothese dat het arteriële CO₂ niveau hierop van extra van invloed is.

In *sectie 2* worden onderzoeken gepresenteerd die enkele belangrijke einduitkomsten na anesthesie beschrijven (postoperatieve outcome). Naar aanleiding van de eerder besproken studies, is het gebruik van diepe neuromusculaire relaxatie voor urologische ingrepen enkele jaren geleden standaard geworden in het LUMC. **Hoofdstuk 4** presenteert retrospectieve gegevens over het dagelijks gebruik van diepe neuromusculaire blokkade tijdens urologische procedures en vergelijkt deze met de gegevens van urologische ingrepen waarbij dit niet is gedaan. Elektronische data van patiënten die tussen januari 2014 en december 2016 algehele anesthesie ondergingen, werden onderzocht op toepassing van diepe NMB. Deze data werden vergeleken met data van procedures waarbij anesthesie werd gegeven met het gebruik van een matige NMB. De belangrijkste postoperatieve einduitkomst was het aantal ongeplande heropnames binnen 30 dagen na de operatie.

Data van 130 patiënten die algehele anesthesie techniek met diepe NMB hadden ontvangen werden gematched met data van 130 controle patiënten die matige NMB hadden gekregen. De patiënten die diepe NMB hadden ontvangen waren allemaal geantagoneerd met sugammadex in tegenstelling tot 20% van de patiënten die een matige NMB hadden gehad. Het aantal ongeplande heropnames was significant lager in de diepe NMB groep vergeleken met de matige NMB groep (3,8% vs. 12,7%; $p=0.03$). De belangrijkste reden voor een ongeplande heropname was infectie in het geopereerde gebied (1 patiënt in de diepe NMB groep vs. 7 patiënten in de matige NMB groep). Bo-

vendien werden er bij de toepassing van diepe NMB geen onmiddellijke postoperatieve respiratoire complicaties gezien. Dit onderzoek laat zien dat het gebruik van diepe neuromusculaire blokkade tijdens laparoscopische urologische ingrepen geassocieerd is met een lagere kans op een ongeplande heropname. Toekomstige prospectieve studies zullen deze resultaten moeten bevestigen en moeten uitzoeken of de kosten van het sugammadex gebruik opweegt tegen de verminderde kosten van heropnames.

In **hoofdstuk 5** wordt het effect van antagoneren van matige neuromusculaire blokkade met sugammadex vergeleken met neostigmine. De belangrijkste einduitkomst van dit onderzoek was het optreden van restverslapping (gedefinieerd als een train-of-four ratio lager dan 0,9) en de laagst gemeten postoperatieve zuurstof saturatie. Hiertoe werden 100 patiënten gerandomiseerd voor het antagoneren van matige NMB met sugammadex 2 mg per kg of neostigmine 2,5 mg. Om de omstandigheden van de algemene dagelijkse praktijk na te bootsen, was neuromusculaire monitoring beschikbaar voor de onderzoekers, maar niet voor de verantwoordelijke anesthesioloog. De anesthesioloog besloot tot het beëindigen van de anesthesie en het verwijderen van de beademingsbuis (extubatie) op grond van klinische tekenen van voldoende spierkracht en herstel van het NMB. Op de verkoever was het gebruik van extra zuurstof niet toegestaan tenzij het zuurstof gehalte (saturatie) zakte onder 94%.

Patiënten die sugammadex hadden gekregen, hadden een gemiddelde TOF ratio van 0,99 bij extubatie, vergeleken met 0,74 bij patiënten die neostigmine hadden gekregen ($p < 0.001$). Dit vertaalde zich naar een gemiddeld laagst gemeten zuurstof saturatie op de verkoever van respectievelijk 96,8% versus 93,3% ($p < 0.001$). Na antagoneren met sugammadex had 90% van de patiënten een TOF ratio van $> 0,9$ bij extubatie en een zuurstofsaturatie $> 94%$ op de verkoever, vergeleken met 16% van de met neostigmine geantagoneerde patiënten. Uit deze resultaten wordt geconcludeerd dat in een situatie waarin neuromusculaire monitoring en extra zuurstof niet wordt toegepast, het antagoneren van matige NMB met sugammadex vergeleken met neostigmine, leidt tot minder postoperatieve restverslapping (TOF ratio $< 0,9$ na extubatie) en minder postoperatieve hypoxemie.

In sectie 3 wordt in **hoofdstuk 6** een systematische review van het gebruik van chirurgische beoordelingsschalen tijdens laparoscopische chirurgie gepresenteerd. Na een systematische zoekopdracht in Pubmed, Embase en Web of Science, werden 17 onderzoeken geïncludeerd. Een totaal van 10 unieke chirurgische beoordelingsschalen werden geïdentificeerd. Deze schalen werden beoordeeld op hun kwaliteit met behulp van een kwaliteitsscore. De gemiddelde kwaliteitsscore van de geïncludeerde beoordelingsschalen was laag en de meeste schalen waren niet gevalideerd. Bovendien verschilden de methoden van beoordeling en de rapportage van de resultaten aanzienlijk tussen de onderzoeken.

De enige volledig gevalideerde chirurgische beoordelingsschaal voor laparoscopische chirurgie was de Leiden - surgical rating scale. Een richtlijn voor de samenstelling en het gebruik van chirurgische beoordelingsschalen, evenals voor de methodologie van beoordelen en rapportage van resultaten voor toekomstig onderzoek werd voorgesteld.

Hoofdstuk 7 geeft een algemeen overzicht van de huidige stand van zaken omtrent het gebruik van spierverslapping tijdens anesthesie. De literatuur is systematisch beoordeeld op de nieuwste gegevens betreffende het effect van sugammadex-antagonering en het gebruik van diepe neuromusculaire relaxatie tijdens chirurgie. Toenemend bewijs toont dat het antagoneren van spierverslapping met sugammadex kan leiden tot minder ademhalingsproblemen op de verkoever. Ook de toepassing van diepe neuromusculaire relaxatie tijdens bepaalde procedures brengt mogelijk voordelen met zich mee. Echter doordat er weinig kwalitatief goed onderzoek is gedaan, blijft de vraag hoe groot deze gunstige effecten zijn en voor welk type ingrepen en patiënten deze gelden. Toekomstig onderzoek zal hier uitsluitsel over moeten geven.

CONCLUSIES

Uit de gegevens van dit proefschrift worden de volgende conclusies getrokken:

1. Toepassing van diepe neuromusculaire blokkade tijdens laparoscopische retroperitoneale urologische ingrepen resulteert in superieure chirurgische werkomstandigheden in vergelijking met matige neuromusculaire blokkade.
2. De superieure chirurgische werkomstandigheden tijdens diepe neuromusculaire blokkade zijn onafhankelijk van het arteriële CO₂ gehalte.
3. De toepassing van diepe neuromusculaire blokkade is veilig en is geassocieerd met minder ongeplande heropnames binnen 30 dagen na laparoscopische urologische operaties.
4. Omkering van matige neuromusculaire blokkade met sugammadex ten opzichte van neostigmine resulteert in minder postoperatieve restverslapping en minder postoperatieve hypoxemie, in een situatie waarin neuromusculaire monitoring en postoperatieve extra zuurstof toediening niet is toegestaan.
5. De Leiden - surgical rating scale is een hoogwaardige en gevalideerde beoordelingsschaal voor het beoordelen van chirurgische werkomstandigheden tijdens laparoscopische chirurgie.

REFERENTIES

- 1 Gray TC. The Use of D-Tubocurarine Chloride in Anaesthesia: Lecture delivered at The Royal College of Surgeons of England on 17th April, 1947. *Ann R Coll Surg Engl* 1947; 1: 191-203
- 2 Beecher HK, Todd DP. A study of the deaths associated with anesthesia and surgery: based on a study of 599, 548 anesthetics in ten institutions 1948-1952, inclusive. *Annals of surgery* 1954; 140: 2-35
- 3 Harrison GG. Death attributable to anaesthesia. A 10-year survey (1967--1976). *Br J Anaesth* 1978; 50: 1041-6
- 4 Grosse-Sundrup M, Henneman JP, Sandberg WS, et al. Intermediate acting non-depolarizing neuromuscular blocking agents and risk of postoperative respiratory complications: prospective propensity score matched cohort study. *BMJ (Clinical research ed)* 2012; 345: e6329
- 5 Berg H, Roed J, Viby-Mogensen J, et al. Residual neuromuscular block is a risk factor for postoperative pulmonary complications. A prospective, randomised, and blinded study of postoperative pulmonary complications after atracurium, vecuronium and pancuronium. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 1997; 41: 1095-103
- 6 Murphy GS, Brull SJ. Residual neuromuscular block: lessons unlearned. Part I: definitions, incidence, and adverse physiologic effects of residual neuromuscular block. *Anesth Analg* 2010; 111: 120-8
- 7 Bom A, Bradley M, Cameron K, et al. A novel concept of reversing neuromuscular block: chemical encapsulation of rocuronium bromide by a cyclodextrin-based synthetic host. *Angew Chem Int Ed Engl* 2002; 41: 266-70
- 8 Welliver M, McDonough J, Kalynych N, Redfern R. Discovery, development, and clinical application of sugammadex sodium, a selective relaxant binding agent. *Drug Des Devel Ther* 2009; 2: 49-59
- 9 Groudine SB, Soto R, Lien C, Drover D, Roberts K. A randomized, dose-finding, phase II study of the selective relaxant binding drug, Sugammadex, capable of safely reversing profound rocuronium-induced neuromuscular block. *Anesth Analg* 2007; 104: 555-62