

Pseudocholinesterasedeficiëntie: suxamethonium en mivacurium

5559

Bron	Studie	Effect
ref. 1 Kaufman SE et al. Prolonged neuromuscular paralysis following rapid-sequence intubation with succinylcholine. Ann Pharmacother 2011;45:e21.	casus n = 1	Een 54-jarige vrouw ontwikkelde langdurige apneu na toediening van suxamethonium 160 mg (1 mg/kg). Pas na 11 uur kon de patiënt van de beademing worden gehaald en kon de endotracheale buis worden verwijderd. Bij twee testen met een tussentijd van 6 maanden bedroeg de activiteit van pseudocholinesterase 12-17% van de gemiddelde normale activiteit en 21-30% van de ondergrens van de normale activiteit. Een test voor genetische variaties van pseudocholinesterase wees op de aanwezigheid van zowel de A- als de F-variant. De A-variant leidt tot een enzym met 30% van de normale activiteit. De F-variant tot een enzym met 40% van de normale activiteit.
ref. 2 Williams J et al. Pseudocholinesterase deficiency and electroconvulsive therapy. J ECT 2007;23:198-200.	casus n = 1	Een 67-jarige man ontwikkelde aanhoudende spierverslaving na toediening van suxamethonium 80 mg (ca. 0,9 mg/kg) voor electroconvulsietherapie. De patiënt moest worden geïntubeerd en beademd. Na ongeveer 2 uur trad volledig herstel van spierfunctie op en kon de beademing worden beëindigd en de endotracheale buis worden verwijderd. De activiteit van pseudocholinesterase bedroeg 7% van de gemiddelde normale activiteit en 11% van de ondergrens van de normale activiteit. De patiënt bleek homozygoot voor de A-variant van het pseudocholinesterasegen. De A-variant leidt tot een enzym met 30% van de normale activiteit. Bij latere behandelingen werd rocuronium 30 mg gebruikt als spierverslapper, waarbij de neuromusculaire blokkade werd opgeheven met neostigmine 5 mg en glycopyrronium 1 mg.
ref. 3 Leadingham CL. A case of pseudocholinesterase deficiency in the PACU. J Perianesth Nurs 2007;22:265-71.	casus n = 1	Een 39-jarige man ontwikkelde aanhoudende spierverslaving na toediening van suxamethonium 100 mg. Na ongeveer 2 uur en 45 minuten trad volledig herstel van spierfunctie op en kon de beademing worden beëindigd en de endotracheale buis worden verwijderd. De activiteit van pseudocholinesterase bedroeg 31% van de gemiddelde normale activiteit en 53% van de ondergrens van de normale activiteit. De patiënt bleek homozygoot voor de A-variant van het pseudocholinesterasegen. De A-variant leidt tot een enzym met 30% van de normale activiteit.
ref. 4 Augoustides JG et al. Customized anesthetic preservation of ictal threshold in electroconvulsive therapy: role of adjunctive remifentanyl with etomidate. J ECT 2005;21:128-31.	casus n = 1	Na de vierde electroconvulsiebehandeling waarbij suxamethonium 1 mg/kg werd toegediend, had een 29-jarige man nog spierverslaving bij ontwaken uit de narcose. De activiteit van pseudocholinesterase bedroeg 58% van de gemiddelde normale activiteit en was gelijk aan de ondergrens van de normale activiteit. De patiënt bleek heterozygoot voor de A-variant van het pseudocholinesterasegen. De A-variant leidt tot een enzym met 30% van de normale activiteit. Voor de resterende behandelingen werd de dosering van suxamethonium verlaagd tot 0,3 mg/kg en traden bij ontwaken geen verlamingsverschijnselen meer op.
ref. 5 Kendrick K. Prolonged para-	casus n = 1	Een 17-jarig meisje ontwikkelde langdurige apneu door spierverslaving na toediening van mivacurium 9 mg (0,33 mg/kg). Na ongeveer 3 uur en 40 minuten kon de beademing worden beëindigd. Na 4 uur en 40 minuten was er nog geen volledig

lysis related to mivacurium: a case study. J Perianesth Nurs 2005;20:7-12.		herstel van spierfunctie. De patiënt kreeg twee doses van 5 mg van de acetylcholinesteraseremmer edrofonium om de hoeveelheid acetylcholine te verhogen en zo de binding van mivacurium aan de acetylcholinereceptor te verminderen. Kort daarna herstelde ze volledig. De uitslag van testen naar de activiteit van pseudocholinesterase en de aanwezigheid van varianten van het pseudocholinesterasegen zijn niet vermeld in het artikel.
ref. 6 Niazi A et al. Prolonged neuromuscular blockade as a result of malnutrition-induced pseudocholinesterase deficiency. J Clin Anesth 2004;16:40-2.	casus n = 1	Een 71-jarige man ontwikkelde aanhoudende apneu door spierverslaving na toediening van suxamethonium 1,5 mg/kg en 5 minuten later mivacurium 0,2 mg/kg. Na 3 uur trad volledig herstel van spierfunctie op en na 4 uur en 40 minuten werd de endotracheale buis verwijderd. De activiteit van pseudocholinesterase bedroeg 11% van de gemiddelde normale activiteit en 23% van de ondergrens van de normale activiteit. Met de gebruikte testen werden geen afwijkende varianten van het pseudocholinesterasegen gevonden. De patiënt had bij twee eerdere operaties suxamethonium of mivacurium gehad zonder dat langdurige spierverslaving optrad. De man had recent gebrek aan eetlust, moeite met slikken en gewichtsverlies. Daarom was waarschijnlijk sprake van door ondervoeding geïnduceerde pseudocholinesterasedeficiëntie. Pseudocholinesterasedeficiëntie veroorzaakt door alleen niet-erfelijke factoren komt heel weinig voor. De auteurs geven aan dat er geen eerdere meldingen zijn van verlengde werking van mivacurium door ondervoeding. De auteurs melden dat een eerder artikel een duur van de verlamming door mivacurium van gemiddeld 5 uur (2 tot 12 uur) vond bij 26 patiënten met lage pseudocholinesteraseactiviteit.
ref. 7 Maiorana A et al. Heterozygous pseudocholinesterase deficiency: a case report and review of the literature. J Oral Maxillofac Surg 2003;61:845-7.	casus n = 1	Een 19-jarige vrouw ontwikkelde aanhoudende apneu door spierverslaving na toediening van mivacurium 0,23 mg/kg. Na 5 uur trad volledig herstel van spierfunctie op en kon de beademing worden beëindigd en de endotracheale buis worden verwijderd. De activiteit van pseudocholinesterase bedroeg 16% van de gemiddelde normale activiteit en 25% van de ondergrens van de normale activiteit. De patiënt bleek heterozygoot voor de A-variant van het pseudocholinesterasegen. De A-variant leidt tot een enzym met 30% van de normale activiteit. Er werd niet getest voor de aanwezigheid van andere genvarianten. De patiënt gebruikte orale anticonceptie. Noot: Een heterozygoot voor de A-variant heeft normaal een resterende enzymactiviteit van 65%. Orale anticonceptie kan leiden tot een vermindering van de enzymactiviteit met ongeveer 20%. Dit zou overeenkomen met een verdere verlaging tot ca. 50% van de normale enzymactiviteit. De gemeten enzymactiviteit suggereert daarom de aanwezigheid van een tweede genvariant die tot verminderde activiteit leidt.
ref. 8 Hemadri M et al. Unexpected prolonged neuromuscular block after mivacurium: a case report. Med Princ Pract 2002;11:50-2.	casus n = 1	Een 19-jarige vrouw ontwikkelde aanhoudende apneu door spierverslaving na toediening van mivacurium. Mivacurium werd toegediend als aanvangsdosis van 16 mg (0,23 mg/kg). 7 en 16 minuten na de aanvangsdosis werden respectievelijk een dosis van 4 mg (0,057 mg/kg) en 5 mg (0,071 mg/kg) toegediend. 1 uur en 2 uur na de laatste dosis werd geprobeerd de neuromusculaire blokkade tegen te gaan met respectievelijk neostigmine 1 mg en neostigmine 1,5 mg in combinatie met atropine. 5 uur na de laatste dosis begon de vrouw te proberen om weer zelf adem te halen. 6 uur na de laatste dosis was het herstel volledig en kon de beademing worden beëindigd en de endotracheale buis worden verwijderd. De auteurs geven aan dat de totale mivacuriumdosering van 0,357 mg/kg normaal leidt een ca. 38 minuten durende neuromusculaire blokkade. De activiteit van pseudocholinesterase bedroeg 37% van de gemiddelde normale activiteit en 68% van de ondergrens van de normale activiteit. Dit suggereert dat de patiënt heterozygoot is voor een variant van het pseudocholinesterasegen die tot verminderde activiteit leidt. De auteurs geven aan dat neostigmine het herstel kan blokkeren, omdat het pseudocholinesterase remt. Er wordt afgeraden om neostigmine te geven voordat neuromusculair herstel vergoed is. De auteurs denken echter niet dat neostigmine bijdroeg aan de duur van de neuromusculaire blokkade omdat het lage doses betrof. Volgens de auteurs geven de anesthesistenrichtlijnen aan dat monitoring door middel van zenuwstimulatie moet worden uitgevoerd bij gebruik van spierrelaxantia. Dergelijke monitoring zou in dit geval hebben voorkomen, dat bij deze patiënt

ref. 8, vervolg		meerdere doses werden toegediend. Uit de literatuur blijkt dat bij homozygoten voor de A-variant van het pseudocholinesterasegen de duur van de neuromusculaire blokkade bij vergelijkbare doseringen mivacurium sterk kan verschillen. Bij een patiënt die 0,18 mg/kg kreeg, duurde de blokkade 1 uur en 20 minuten, bij een patiënt die 0,1 mg/kg kreeg 4,5 uur en bij een patiënt die een testdosis van 0,014 mg/kg kreeg 7,5 uur.
ref. 9 Soliday FK et al. Pseudocholinesterase deficiency: a comprehensive review of genetic, acquired, and drug influences. AANA J 2010;78:313-20.	review	Pseudocholinesterasedeficiëntie is een erfelijke of verworven aandoening waarin het metabolisme van suxamethonium en mivacurium verstoord is. Hierdoor kunnen lange perioden van apneu en verlamming optreden na toediening van normale doseringen suxamethonium of mivacurium. Bij patiënten met normale activiteit van pseudocholinesterase duurt de spierverslaving door suxamethonium ongeveer 5 minuten. Bij homozygoten voor de A-variant van het pseudocholinesterasegen is dit groter of gelijk aan 2 uur. De activiteit van pseudocholinesterase is bij deze patiënten 30% van normaal. Bij homozygoten voor de minder vaak voorkomende F- en S-genvarianten duurt de verlamming respectievelijk 1-2 uur en 3-4 uur of meer. De activiteit van pseudocholinesterase is bij deze patiënten respectievelijk 40% van normaal en afwezig. Bij homozygoten voor de veel voorkomende K-variant bedraagt de resterende activiteit van pseudocholinesterase 70% van normaal en duurt de verlamming minder dan 1 uur. Dit is klinisch weinig relevant. Alleen een daling van de activiteit tot minder dan 50% van normaal leidt in de regel tot langdurige apneu na toediening van suxamethonium of mivacurium. Niet-erfelijke factoren kunnen de activiteit van pseudocholinesterase verminderen en daardoor klinisch relevante efficiëntie induceren bij een patiënt met een erfelijke partiële efficiëntie. Bij de niet-erfelijke factoren gaat het om aandoeningen als leverziekte, nierziekte, ondervoeding, zwangerschap, tumoren, brandwonden, cardiopulmonaire bypass en lepra. Daarnaast gaat het om comedatie en insecticiden (cyclofosfamide, neostigmine, fysostigmine, pyridostigmine, orale anticonceptiva, fenelzine, pancuronium, metoclopramide en organofosfaatinsecticiden). Bij optreden van langdurige apneu en verlamming wordt het spontaan laten herstellen van de patiënt als beste en veiligste beschouwd. Communicatie met en sedatie van de patiënt is hierbij nodig om angst en stress bij de patiënt te verminderen. De beademing en endotracheale buis kunnen worden verwijderd als de patiënt voldoende is hersteld.
ref. 10 SPC Mivacron (mivacurium) 07-04-14.		<u>CI</u>: Mivacron is gecontra-indiceerd bij patiënten die homozygoot zijn voor het atypische plasmacholinesterase gen. <u>Waarschuwing</u>: Zoals alle neuromusculair blokkerende stoffen, verlamt mivacurium zowel de respiratoire als andere skeletspieren en heeft het geen invloed op het bewustzijn. Verlengde en versterkte neuromusculaire blokkade kan voorkomen als gevolg van lagere activiteit van plasma-cholinesterase enzym bij patiënten met • fysiologische veranderingen tijdens de zwangerschap en het kraambed • genetisch bepaalde lage expressie van plasma-cholinesterasespiegels (zie hieronder) • ernstige gegeneraliseerde tetanus, tuberculose of andere ernstige of chronische infecties • langdurige ernstige aandoeningen zoals kanker, chronische anemie en cachexie • myxoedeem en collageenziekten • gedecompenseerd hartfalen • brandwonden • eindstadium leverfalen • acuut, chronische of eindstadium nierfalen • als gevolg van medisch ingrijpen zoals plasma-uitwisseling, plasmaferese, cardiopulmonaire bypass • gelijktijdig gebruik van medicatie Zoals geldt voor suxamethonium/succinylcholine, zijn patiënten die homozygoot zijn voor het atypische plasmacholinesterase gen (1 op de 2.500 personen) uiterst gevoelig voor de neuromusculair blokkerende effecten van mivacurium. Bij 3 van dergelijke volwassen patiënten gaf een geringe dosis van 0,03 mg/kg (ongeveer de ED₁₀₋₂₀ bij genotypisch normale patiënten) een volledige neuromusculaire blokkade gedurende 26 tot 128 minuten. Bij patiënten die heterozygoot zijn voor het atypi-

ref. 10, vervolg	sche plasma-cholinesterasegen is de klinisch effectieve duur van de blokkade door mivacurium 0,15 mg/kg ongeveer 10 minuten langer dan bij controlepatiënten. Wanneer eenmaal het spontane herstel was ingezet, werd de neuromusculaire blokkade opgeheven met de gebruikelijke dosis neostigmine. <u>Dosering:</u> Mivacurium wordt gemetaboliseerd door plasmacholinesterase. De activiteit hiervan kan verlaagd zijn in de aanwezigheid van genetische afwijkingen van plasma-cholinesterase (zoals bij patiënten die heterozygoot of homozygoot zijn voor het atypische plasmacholinesterasegen) en onder diverse pathologische condities alsmede door de toediening van bepaalde geneesmiddelen. Bij patiënten met verminderde plasmacholinesterase-activiteit dient rekening te worden gehouden met de mogelijkheid van verlengde duur van de neuromusculaire blokkade na toediening van mivacurium. Geringe vermindering (cholinesterasespiegel in plasma niet lager dan 80% van de ondergrens van de normale range) gaat niet gepaard met klinisch significante effecten op de werkingsduur. <u>Overdosering:</u> Langdurige verlamming van de spieren en de daarmee samenhangende consequenties zijn de belangrijkste gevolgen van overdosering met neuromusculair blokkerende middelen. Het is essentieel in dergelijke gevallen de luchtwegen vrij te houden en kunstmatige beademing toe te passen totdat de spontane ademhaling terugkeert. Aangezien het bewustzijn niet is gedaald, kan volledige sedatie noodzakelijk zijn. Wanneer tekenen van spontaan herstel aanwezig zijn, kan dit herstel worden versneld door de toediening van cholinesteraseremmers, samen met toediening van atropine of glycopyrrolaat.
ref. 11 SPC Suxamethoniumchloride CF 03-03-15.	<u>Cl:</u> Te lage spiegels en/of activiteit van plasma cholinesterase. <u>Waarschuwing:</u> Bij bepaalde genetische varianten van plasma cholinesterase, kunnen aanzienlijk verlengde apneu en ademhalingsmoeilijkheden optreden. Men dient hierop bedacht te zijn, de patiënt te monitoren, benodigde beademingsapparatuur paraat te hebben en indien nodig de dosering aan te passen. Het verdient aanbeveling de genetische variant van een patiënt te bepalen bij verdenking van mutaties van esterase enzymen. <u>Bw:</u> Verlengde apnoe komt een enkele maal voor, vooral bij lage plasma cholinesterasespiegels of bij genetische variaties waarbij plasma cholinesterase varianten een veranderde affiniteit hebben voor suxamethonium waardoor het minder snel wordt gedeactiveerd.

Opmerkingen:

- Alleen literatuur gepubliceerd na 2000 is opgenomen.

Datum literatuursearch: 8 juli 2015.

Risicofactoren	Aandoeningen die pseudocholinesterase-activiteit verminderen (leverziekte, nierziekte, ondervoeding, zwangerschap, tumoren, brandwonden, cardiopulmonaire bypass en lepra), comedatie en insecticiden die pseudocholinesterase-activiteit verminderen (cyclofosfamide, neostigmine, fysostigmine, pyridostigmine, orale anti-conceptiva, fenelzine, pancuronium, metoclopramide, organofosfaat-insecticiden).
Incidentie	-

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing deskundigen	ja	ja	19 november 2015