

Håndtering af det perioperative forløb for patienter med myasthenia gravis

Mette Lind Kristensen & Mona Ring Gätke

Myasthenia gravis (MG) er en sjælden sygdom, som de fleste læger derfor ikke møder i hverdagen, selvom prævalensen og incidensen er stigende. Stigningen skyldes muligvis forbedret diagnostik og øget opmærksomhed på sygdommen [1]. Generelt er brug af muskelrelaksantia en udfordring hos patienter med MG. Et ny antidot til revertering af den neuromuskulære blokade kan bevirke ændrede procedurer ved anæstesen. I denne statusartikel gennemgås litteraturen med henblik på optimeret håndtering af det perioperative patientforløb, særligt med fokus på neuromuskulært blokerende stoffer.

MYASTHENIA GRAVIS

MG er en autoimmun sygdom med en prævalens på 7,7 pr. 100.000 indbyggere, og den årlige incidens er 0,4 pr. 100.000 indbyggere [2]. Årsagen er ukendt, men thymus synes at være involveret; ofte ses der hyperplasi af thymus, og 10% har tymom. MG er rettet mod acetylkolinreceptorerne i den motoriske endeplade. Denne er kontaktpunktet mellem den motoriske nervecelle og skeletmusklen. Et aktionspotentiale frigør acetylkolin, som diffunderer over den synaptiske kløft og bindes til acetylkolinreceptorerne, hvilket medfører en muskelkontraktion (**Figur 1**). Hos hovedparten af patienterne påvises der acetylkolinreceptorantistof, mens der hos få ses antistoffer mod muskelspecifik tyrosinkinase [1]. Antistofferne blokerer acetylkolinreceptorerne og medfører en destruktion af receptorerne. MG forårsager en neuromuskulær transmissionsdefekt, der klinisk viser sig ved kraftnedsættelse og hurtig udtrætning af skeletmuskulaturen. MG findes i en okular lokaliseret form, hvor omkring 50% af patienterne er positive for acetylkolinreceptorantistof, men oftest ses en generaliseret form med både okular og muskulær involvering, og af disse patienter vil op mod 80-85% være positive for acetylkolinreceptorantistof [1]. Symptomerne er dobbeltsyn, ptose, talebesvær, øget træthed, nedsat ansigtsmimik, tygge- og synkebesvær og en øget risiko for luftvejsinfektioner. Endvidere er der stigende med alderen og graden af eventuel komorbiditet en risiko for udvikling af respirationsinsufficiens. Desuden ses der affektion af truncusmuskulaturen og nedsat vitalkapacitet. Prognosen bedres ved behandling med immunosuppressiva og immunmodulerende terapi. Fatal udgang

er sjælden og skyldes oftest respirationsinsufficiens. Førstevalgsbehandling af MG er acetylkolinesterasehæmmeren pyridostigmin. Tymektomi foretages hos alle patienter med tymom. En række farmaka kan forværre sygdommen og bør derfor undgås (**Tabel 1**).

Hos patienter med MG kan der udvikles to former for krise: myasten og kolinerg krise. Myasten krise er en følge af forværring af selve sygdommen og ses typisk som øget træthed og respiratorisk insufficiens. Den kan udløses af kirurgi, infektioner og stress og behandles med dosisøgning af pyridostigmin. Kolinerg krise, som er meget sjælden, skyldes en overbehandling med acetylkolinesterasehæmmer. Symptomerne på en kolinerg krise kan være svære at skelne fra den hyppigere forekommende myastene krise. Begge tilstande kan medføre respirationsinsufficiens og kræve respiratorbehandling.

PERIOPERATIVT FORLØB FOR PATIENTER MED MYASTHENIA GRAVIS

Graden af MG er afgørende for risikoen for komplikationer ved kirurgi. Den okulare form frembyder ikke større risiko, hvorimod den generaliserede form og patienter med bulbære symptomer kræver opmærksomhed, særligt ved akut kirurgi hos patienter i ustabile fase. Patienter med bulbære symptomer har øget risiko for fejlsynkning, hvilket medfører risiko for luftvejsinfektioner.

PRÆOPERATIVT

Den kirurgiske stress kan forværre MG og udløse en myasten krise [3], derfor bør kirurgien være så skån-



STATUSARTIKEL

Anæstesiologisk
Afdeling, Herlev Hospital.

Ugeskr Læger
2014;176:V05130290

FAKTABOKS

Myasthenia gravis (MG) er en autoimmun sygdom med neuromuskulær transmissionsdefekt, og symptomerne er især muskulær udtrætning.

Patienter med MG bør have sædvanlig dosis pyridostigmin inden operation.

Elektiv kirurgi hos denne patientgruppe kan forventeligt foretages uden større risiko, hvis patienterne er i stabil fase med deres sygdom, ellers skal en neurolog involveres.

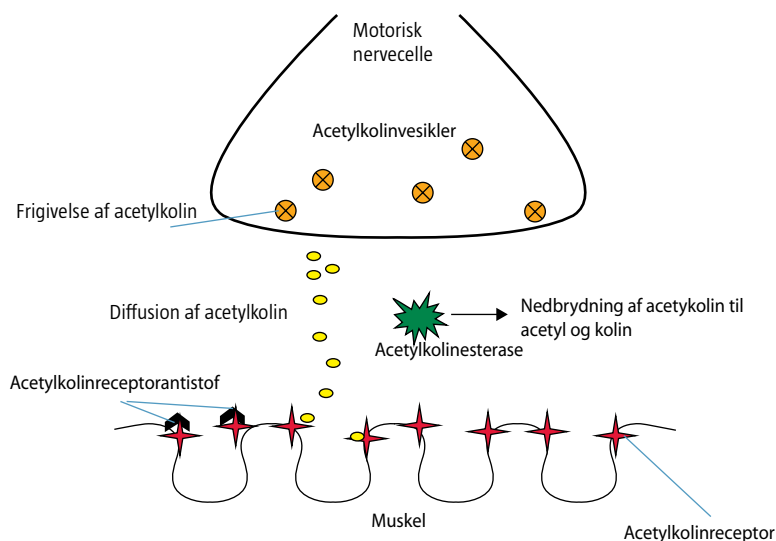
Symptomer på MG kan forværres af infektioner, kirurgi, stress og graviditet.

En række farmaka kan forværre sygdommen.

Til neuromuskulær blokade synes rocuronium at være det bedste valg, da blokaden kan reverteres fuldstændigt med sugammadex efter endt kirurgi.

FIGUR 1

Den motoriske endeplade hos en patient med myasthenia gravis.



som som muligt for at nedsætte stressresponsen. Endvidere bør man undgå farmaka, som kan provokere eller forværre MG (Tabel 1). Patienter med MG skal være i optimal behandling inden elektiv kirurgi [4]. I modsat fald må de henvises til en neurologisk afdeling med lands-/landsdelsfunktion og eventuelt optimeres yderligere inden elektiv kirurgi ved behandling med f.eks. immunhæmmende midler. Patienten informeres om at fortsætte med pyridostigmin, også på operationsdagen [3]. Patienten skal informeres om risikoen for, at operation og anæstesi kan forværre MG-symptomerne, udløse myasten krise og kræve postoperativ respiratorbehandling. Præmedicinering med respirationshæmmende medikamina som opioider og benzodiazepiner bør undgås. Profylakse mod postoperativ kvalme og opkastning i form af ondansetron og dexamethason kan gives. Steroid er det mest effektive immunhæmmende middel til behandling af MG, men kan i sjældne tilfælde forbigående forværre symptomerne [5]. Hos stabile patienter med MG kan akut kirurgi gennemføres under hensyntagen til ovenstående, hvorimod der bør konfereres med en neurolog, hvis patienten ikke er i stabil fase, da patienter med akut eller subakut forværring kan bedres med plasmaferese eller intravenøs immunglobulinbehandling forud for kirurgi.

PEROPERATIVT

Anæstesi med perifer nerveblokade tåles godt og anbefales til patienter med MG [3]. Ved perifer nerveblokade af overekstremiteten bør risikoen for frenispasme og pneumothorax og deraf følgende respi-

rationsinsufficiens opvejes mod risikoen ved generel anæstesi [6]. Neuroaksiale blokader kan ligeledes anvendes [3, 7].

Til generel anæstesi synes såvel intravenøs anæstesi som inhalationsanæstesi at være anvendelig [3, 7-9]. Propofol tåles godt af patienterne med MG, den anbefalede dosis er som hos andre patienter [7, 10, 11]. Anvendelse af inhalationsanæstesi medfører en vis muskelrelaxerende virkning og potenserer de neuromuskulært blokerende stoffer mere end hos patienter, der ikke har MG [12]. Et retrospektivt studie med 110 patienter, der havde MG og skulle tømektomeres, viste, at intravenøs anæstesi såvel som inhalationsanæstesi kunne anvendes [8]. Kun i tilfælde af besværlig intubation eller som kirurgisk hjælp blev der anvendt neuromuskulær blokade. Postoperativt fik signifikant flere patienter, der havde fået neuromuskulært blokerende midler, respirationsinsufficiens end dem, som ikke havde fået muskelrelaxantia [8]. Opioider kan anvendes, men det kan være problematisk på grund af deres respirationsdeprimerende effekt. Patienter med MG kan have nedsat respiratorisk reserve og kapacitet. Der tilrådes generel forsigtighed og anbefales brug af opioid med mindst mulig dosis med hurtig og kort virkning, for eksempel remifentanyl og fentanyl [3].

Neuromuskulært blokerende midler anvendes for at opnå optimale intubationsforhold og optimere kirurgiske forhold. Hos patienter med MG undgås brugen af muskelrelaxantia imidlertid ofte, da mange af dem typisk har øget sensitivitet over for de nondepolariserende neuromuskulære relaxantia, mens det er helt uforudsigeligt for andre patienter og derfor medfører postoperativ respiratorbehandling. Et alternativ er dyb anæstesi og anvendelse af lokalanalgesi af stemmelæberne forud for intubation. Dette giver imidlertid ikke altid optimale intubationsforhold og medfører øget risiko for hæshed og stemmebåndsskade [13]. Valg af neuromuskulært blokerende midler og dosis bør altid individualiseres hos denne patientgruppe og bør altid være vejledt efter objektiv neuromuskulær monitorering [3]. Generelt anvendes suxamethon til akut indledning, men hos patienter med MG kan virkningen være helt uforudsigelig. Der ses både resistens over for stoffet, således at det kræver en dosering op mod 2,6 gange sædvanlig anbefaling [14], og øget følsomhed, som medfører forlænget virkning af den neuromuskulære blokade og dermed postoperativ respiratorbehandling [3, 7]. Da akut indledning ikke giver mulighed for dosistitrering, er rocuronium 1 mg/kg et godt alternativ på grund af kort anslagsstid. Der er stor variabilitet i virkningsvarigheden for rocuronium både hos patienter, der ikke har MG, og hos patienter, der har MG, med

udtalt risiko for forlænget virkningsvarighed [3]. Imidlertid kan rocuronium med fordel reverteres med en selektiv rocuroniumbindende antidot, sugammadex, uden at forstyrre den neuromuskulære endeplade [15].

Endnu er der kun sparsomme erfaringer med revertering af neuromuskulær blokade med sugammadex hos patienter med MG, idet der i 11 kasuistikker er rapporteret om 15 patienter, heraf tre på japansk med tilgængeligt engelsk abstrakt [16-27]. Intubationsdosis efter dosistitrering af rocuroniumdosis var 0,11-0,67 mg/kg, og intubationsforholdene var gode hos alle patienterne. Hos otte patienter blev der suppleret med rocuronium peroperativt. Ved afslutning af kirurgien blev der målt dyb til moderat blokade, der blev reverteret med sugammadex 2-4 mg/kg, og tidsforbruget til fuld revertering var mellem 30 sekunder og ni minutter. Alle patienterne, fraset en, havde normalt postoperativt forløb med ekstubation på operationslejet og behøvede ikke postoperativ respiratorbehandling. En enkelt patient måtte reintuberes på grund af forværring af MG i ustabil fase i forbindelse med graviditet og operation [21]. Der var stor variabilitet i dosis af rocuronium, men trods dette var det muligt at opnå fuld relaxsation og fuld revertering hos alle patienterne. Neuromuskulær blokade induceret med rocuronium og reverteret med sugammadex synes at være et godt alternativ til patienter med MG.

POSTOPERATIVT

Der bør sikres optimal smertebehandling, idet både smerter og kirurgisk stressrespons kan udløse myastenikrise. Man bør anvende regional anæstesi, perifer nerveblokade og lokalanæstesi i såret, hvor dette er muligt og mindske brugen af opioider til patienter med MG. Det er meget vigtigt at fortsætte med sædvanlig dosis pyridostigmin så snart som muligt efter operationen, eventuelt som intravenøst givet neostigmin, og i øvrigt give neostigmin, hvis peroral indtagelse ikke er mulig eller er uhensigtsmæssig pga. utilstrækkelig absorption fra tarmen, f.eks. ved større abdominalkirurgi [28]. Øvrig MG-behandling skal ligeledes genoptages, når det er muligt, for at undgå forværring af sygdommen [1]. Man bør være yderst opmærksom på, om en patient med MG oplever forværring i sin grundsygdom og tidligt reagere på dette for at forhindre udvikling af myastenikrise og indlæggelse på en intensivafdeling. Endvidere kan en langsom opvågning efter generel anæstesi være første tegn på, at en patient har MG.

KONKLUSION

Patienterne bør være i stabil fase inden operation og



TABEL 1

Farmaka, hvor man bør udvise forsigtighed [1].

Farmaka	Kontraindiceret
Penicillamin	Kontraindiceret
Aminoglykosider (især gentamycin), fluoroquinoloner, makrolider, chloroquin, alfainterferon, magnesium (salte til intravenøs substitution eller behandling af eklampsi)	Kan forværre en bestående myasteni
Betablokkere, calciumantagonister, litium, statiner, jodholdig røntgenkontrast	Kan påvirke den neuromuskulære transmission og forværre en bestående myasteni
Benzodiazepiner	Forsigtighed grundet respirationsdepression
Morfika	Forsigtighed grundet respirationsdepression

informeres om risikoen for forlænget opvågning og respiratorbehandling efter kirurgi og anæstesi. Hvis der er tvivl om, hvor stabil patienten er, bør denne henvises til en neurolog med henblik på yderligere optimering inden elektiv kirurgi. Patienter med MG bør fortsætte med den sædvanlig dosis pyridostigmin og fortsætte med den efter operationen, så snart det er muligt [1, 3].

Regionale og perifere nerveblok bør altid anvendes, hvor det er muligt, og anæstesi til denne patientgruppe bør være med brug af almindeligt kendte anæstetimidler som propofol og remifentanyl i vanlige doser, evt. fentanyl fra indledning og sevofluran. Ved behov for neuromuskulært blokerende midler, er rocuronium vejledt af neuromuskulær monitorering førstevalg. Suxamethon synes ikke at kunne anbefales til akut indledning hos patienter med MG, da virkning og dosis ikke kan forudsiges [3, 8].

Derimod synes rocuronium at være et godt alternativ med mulighed for at revertere den neuromuskulære blokade fuldstændigt med sugammadex. Der savnes dog fortsat undersøgelser om brugen af rocuronium og sugammadex hos denne patientgruppe.

KORRESPONDANCE: Mette Lind Kristensen, Anæstesiologisk Afdeling, Herlev Hospital, Herlev Ringvej 75, 2730 Herlev.
E-mail: mette.lind.kristensen@regionh.dk

ANTAGET: 28. august 2013

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 25. november 2013

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Retningslinjer for myastenibehandlingen i Danmark 2011. Udarbejdet af arbejdsgruppe fra Dansk Neurologisk Selskab og Rehabiliteringscenter for Muskelsvind. www.rcfm.dk/fileadmin/rcfm_filer/dokumenter/myasteni_retningslinier4.pdf (27. jun 2013).
- Schaffalitzky de Muckadell OB, Haunsø S, Vilstrup H, red. Medicinsk kompendium. 17. udgave. København: Nyt Nordisk forlag Arnold Busck, 2009.
- Blichfeldt-Lauridsen L, Hansen BD. Anesthesia and myasthenia gravis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012;56:17-22.
- Jamal BT, Herb K. Perioperative management of patients with myasthenia gravis: prevention, recognition, and treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009;107:612-5.
- Silvestri NJ, Wolfe GI. Myasthenia gravis. *Semin Neurol* 2012;32:215-26.

6. Nadeau MJ, Lévesque S, Dion N. Ultrasound-guided regional anesthesia for upper limb surgery. *Can J Anaesth* 2013;60:304-20.
7. Abel M, Eisenkraft JB. Anesthetic implications of myasthenia gravis. *Mount Sinai J Med* 2002;69:31-7.
8. Gritti P, Scarzi M, Carrara B et al. A standardized protocol for the perioperative management of myasthenia gravis patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012;56:66-75.
9. Della Rocca G, Coccia C, Diana L et al. Propofol or sevoflurane anesthesia without muscle relaxants allow the early extubation of myasthenic patients. *Can J Anaesth* 2003;50:547-52.
10. Bouaggad A, Bouderkha MA, Abassi O. Total intravenous anaesthesia with propofol for myasthenic patients. *Eur J Anaesthesiol* 2005;22:393-4.
11. Ng JM. Total intravenous anesthesia with propofol and remifentanyl for video-assisted thoracoscopic thymectomy in patients with myasthenia gravis. *Anesth Analg* 2006;103:256-7.
12. Nitahara K, Sugi Y, Higa K et al. Neuromuscular effects of sevoflurane in myasthenia gravis patients. *Br J Anaesth* 2007;98:337-41.
13. Mencke T, Echternach M, Kleinschmidt S et al. Laryngeal morbidity and quality of tracheal intubation. *Anesthesiology* 2003;98:1049-56.
14. Levitan R. Safety of succinylcholine in myasthenia gravis. *Ann of Emerg Med* 2005;45:225-6.
15. Caldwell JE, Miller RD. Clinical implications of sugammadex. *Anaesthesia* 2009;64:66-72.
16. de Boer HD, van Egmond J, Driessen JJ et al. Sugammadex in patients with myasthenia gravis. *Anaesthesia* 2010;65:653.
17. Petrun AM, Mekis D, Kamenik M. Successful use of rocuronium and sugammadex in a patient with myasthenia. *Eur J Anaesthesiol* 2010;27:917-8.
18. Shingu C, Nichida T, Hagiwara S et al. Sugammadex is safe and effective for patients with myasthenia gravis. *J Anesth Clin Res* 2011;2:1-3.
19. Mitre C, Roucaciou A, Acalovschi I. The use of sugammadex in a patient with myasthenia gravis to reverse rocuronium-induced neuromuscular blockade. *J Rom Anest Terap Int* 2011;18:145-8.
20. Unterbuchner C, Fink H, Blobner M. The use of sugammadex in a patient with myasthenia gravis. *Anaesthesia* 2010;65:302-5.
21. Garcia V, Diemunsch P, Boet S. Use of rocuronium and sugammadex for caesarean delivery in a patient with myasthenia gravis. *Int J Obstet Anesth* 2012;21:286-7.
22. Komazawa N, Noma H, Sugi T et al. Effective reversal of muscle relaxation by rocuronium using sugammadex in a patient with myasthenia gravis undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Masui* 2011;60:476-9.
23. Sugawara A, Sasakawa T, Hasegawa N et al. Administration of sugammadex to a patient with myasthenia gravis with fade of the train-of-four ratio. *Masui* 2011;60:1082-5.
24. Takeda A, Kawamura M, Hamaya I et al. Case of anesthesia for thoracoscopic thymectomy in a pediatric patient with myasthenia gravis: reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade with sugammadex. *Masui* 2012;61:855-8.
25. Ruzdzka-Nowak A, Piechota M. Anaesthetic management of a patient with myasthenia gravis for abdominal surgery using sugammadex. *Arch Med Sci* 2011;7:361-4.
26. Challan Belval A, Tramonji G, Vedrinne JM et al. The use of sugammadex in a patient with myasthenia gravis. *Ann Fr Anesth Reanim* 2012;31:569-70.
27. Argiriadou H, Anastasiadis K, Thomaidou E et al. Reversal of neuromuscular blockade with sugammadex in an obese myasthenic patient undergoing thymectomy. *J Anesth* 2011;25:316-7.
28. Spillane J, Higham E, Kullman DM. Myasthenia gravis. *BMJ* 2012;345:e8497.

Torakoskopisk behandling af atrieflimren kan være et alternativ til perkutan radiofrekvensablation

Henrik Vadmann¹, Jens Grønlund² & Jan Jesper Andreasen²

KVALITETS- UDVIKLINGS- ARTIKEL

1) Kardiologisk Afdeling, Kardiovaskulært Forskningscenter, Aalborg Universitetshospital
2) Hjerte-lunge-kirurgisk Afdeling, Kardiovaskulært Forskningscenter, Aalborg Universitetshospital

Ugeskr Læger
2014;176:V05130317

Atrieflimren (AF) er en kompleks sygdom, der er karakteriseret ved kaotisk sammentrækning af atrieerne og uregelmæssig kontraktion af ventriklene. 1-2% af befolkningen har AF. Invasiv behandling i form af perkutan radiofrekvensablation (RFA) er i dag et vel-etableret behandlingstilbud, men siden 1987 har der også været flere kirurgiske behandlingsmuligheder [1]. De initiale kirurgiske procedurer foregik via en fuld sternotomi, men var vanskelige og tidskrævende. Derfor er procedurerne løbende blevet modificeret [2-8]. Da der i en nyligt publiceret konsensusrapport lægges op til, at kirurgisk behandling af AF kan overvejes hos patienter, som foretrækker dette, eller hvor behandling med antiarytmisk medicin (AAD) og/eller kateterbaseret RFA ikke har haft den ønskede effekt [1], finder vi det relevant at redegøre for udviklingen af en nyere miniinvasiv torakoskopisk procedure, som måske fremover kan være et alternativ eller et supplement til den perkutane RFA-behandling.

TORAKOSKOPIK RADIOFREKVENSABLATION

Et gennembrud for de mindre invasive kirurgiske teknikker kom i 2005, da Wolf *et al* publicerede en opgørelse over 29 patienter, som fik foretaget kirurgisk RFA i form af bilateral pulmonal veneisolation og eksklusion af venstre atriums aurikel via to bilaterale minitorakotomier [7]. Denne metode er siden blevet videreudviklet til en fuld torakoskopisk RFA-procedure [9]. Erfaringerne er endnu begrænsede, men i et mindre, randomiseret studie har man fundet, at torakoskopisk RFA hyppigere medførte blivende sinus rytme (SR) end kateterbaseret RFA hos udvalgte patienter, som enten tidligere havde gennemgået RFA eller blev fundet mindre egnede til RFA pga. venstre atries størrelse [10]. Proceduren tilbydes på visse centre til patienter med symptomatisk paroxysmal AF, hvor behandling med AAD og/eller kateterbaseret RFA ikke har haft den ønskede effekt, eller til patienter, som foretrækker kirurgisk behandling. Udvalgte