

Dansk Kolinesterase Kartotek udreder patienter med forlænget paralyse efter suxamethon og mivacurium

Katrine Zwicky Eskildsen & Mona Ring Gätke

STATUSARTIKEL

Dansk Kolinesterase Kartotek, Anæstesiologisk Afdeling, Herlev Hospital

Ugeskr Læger
2014;176:V09130566

Dansk Kolinesterase Kartotek (DKK) er en landsdækkende anæstesiologisk enhed, hvor man udreder patienter og familier med mulige genetiske varianter af enzymet plasmakolinesterase (butyrylkolinesterase, BChE). BChE hydrolyserer de to neuromuskulært blokerende stoffer suxamethon og mivacurium.

Det er oftest anæstesilæger, der henviser patienter til DKK på grund af forlænget virkningsvarighed af de nævnte stoffer. Mistanken om forlænget virkningsvarighed kan være baseret på neuromuskulær monitorering eller på symptomer på postoperativ restrelaksation med svært nedsat muskelkraft, som også rammer respirationsmusklerne i mange timer.

Formålet med denne artikel er at informere om DKK samt udbrede kendskabet til de kliniske konsekvenser af forlænget virkningsvarighed af suxamethon og mivacurium.

DANSK KOLINESTERASE KARTOTEK

DKK har fungeret i 40 år [1], og man har siden 1973 undersøgt mere end 11.000 personer fordelt på 3.500 familier i Danmark og det øvrige Skandinavien.

Der er udstedt 4.500 advarselskort til personer, der har én eller flere genetiske butyrylkolinesterasevarianter (*BChE*) (Figur 1). Kartoteket er det største af sin slags på verdensplan, og der henvises p.t. omkring 150 patienter eller familiemedlemmer til patienter årligt. Gennem forskning søger DKK at udbrede viden om de kliniske konsekvenser af mutationer i *BChE*, at afdække nye mutationer [2] og at videreudvikle metoder, hvormed mutationerne kan erkendes.

DET KLINISKE BILLEDE OG KONSEKVENSER

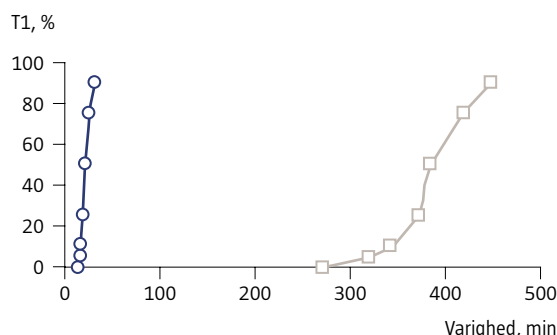
Virkningsvarigheden af en normal intubationsdosis af suxamethon (1 mg/kg) og mivacurium (0,2 mg/kg) er sædvanligvis henholdsvis 5-10 min og 20-40 min (Tabel 1). Lav BChE-aktivitet medfører forlænget virkningsvarighed af stofferne [3].

Aktiviteten er individuelt varierende og afhænger blandt andet af køn, alder og graviditet. Hos gravide er BChE-aktiviteten reduceret med 25%. Nedsat enzymaktivitet ses også som følge af indgift af medicin (f.eks. cyclophosphamid og bambuterol) samt ved visse sygdomme som f.eks. svær lever- og nyresygdom og cancer. Reduktionen af BChE-aktiviteten afhænger af sygdommens udbredelse, men aktiviteten er ofte reduceret med ca. 50% [4].

Hos patienter med en heterozygot BChE-variant vil virkningsvarigheden også være op mod 50% forlænget. En sådan reduktion er dog sjældent klinisk betydende. Hos patienter med homozygote varianter derimod kan lammelsen persistere i hhv. tre timer [5] og otte timer [6] for en intubationsdosis af suxamethon eller mivacurium (Tabel 1). Når der anvendes neuromuskulær monitorering, opstår mistanken om forlænget virkning af muskelrelaksantia allerede under operationen. Det kan være på grund af manglende reaktion på nervestimulation ved monitoreringen, eller fordi der går lang tid, før der kommer reaktion på *train-of-four* (TOF)-nerve-stimulation. Ved forlænget virkning med suxamethon ses der en målbar TOF-procent typisk med fade i lang tid i modsætning til normal reaktion, hvor kraften er nedsat, men TOF-procenten er 100 i den korte periode, indtil fuld muskelkraft er genvundet. Patienten holdes intuberet og sederet, indtil der er genvundet normal muskelkraft.

FIGUR 1

Virkningsvarighed efter administration af mivacurium 0,2 mg/kg hos to patienter med henholdsvis normal genotype (○) og genotype homozygot variant (□). T1 = første reaktion på train-of-four-nervestimulation.



TABEL 1

Tid til sufficient muskelkraft efter normal intubationsdosis hos patienter med normal genotype og hetero- eller homozygot tilstedeværelse af mutationer i *BChE*. Tiderne er angivet i min.

| Genotype | Suxamethon | Mivacurium |
|-------------|------------|------------|
| Normal | 10-15 | 25-45 |
| Heterozygot | 15-25 | 30-60 |
| Homozygot | 120-180 | 180-640 |

Den neuromuskulære blokade kan ikke reverteres, hvis patienten har fået suxamethon. Ved neuromuskulær blokade med mivacurium kan man forsøge revertering med neostigmin, når der er 3-4 tydelige udslag med TOF-nervestimulation. Det er nødvendigt at fortsætte monitoreringen af den neuromuskulære funktion, indtil fuld muskelkraft er genvundet, da det ikke er sikkert, at en normal dosis kolinesterasehæmmer medfører fuld revertering. Der er ikke indikation for at anvende frisk frosset plasma eller human albumin, som indeholder BChE, til revertering af den neuromuskulære blokade.

Hvis man derimod ikke har anvendt neuromuskulær monitorering, kan man risikere at vække en patient, der har svært nedsat muskelkraft, med respiratorisk insufficiens i varierende grader. Nogle patienter kan slet ikke trække vejret, mens andre har overfladisk vejrtrækning, nedsat hostekraft, ukoordineret synkeevne, aspiration og derfor risiko for lungekomplikationer [7].

For en del patienter, som oplever denne form for *awareness*, har det store psykiske følger i form af mareridt, angstanfald, angst for fremtidige anæstesier og evt. posttraumatisk stresslidelse med behov for psykologhjælp.

Det anbefales derfor at anvende objektiv neuromuskulær monitorering af alle patienter, der får muskelrelaksantia [8], inklusive første behandling ved elektroshockterapi, hvor der anvendes suxamethon [9].

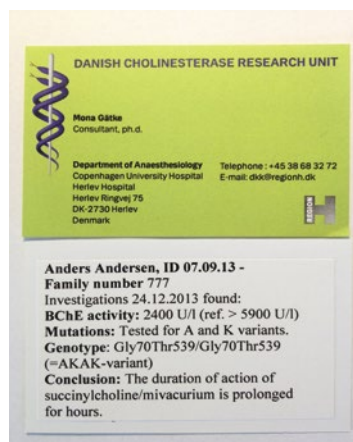
En nylig opgørelse i DKK har dog vist, at mindre end halvdelen af de patienter, som henvises, har været monitorerede [10]. Spørgeskemaundersøgelser i Danmark viser desuden, at 87% af de danske anæstetister benytter neuromuskulær monitorering, men i en af undersøgelserne viste det sig også, at der sjældent benyttes neuromuskulær monitorering, hvis der kun anvendes suxamethon [11].

For patienter, som fremviser advarselskort fra DKK, anbefales det at anvende andre nondepolariserende muskelrelaksantia til fremtidig anæstesi. Dette gælder særligt for patienter med advarselskort, hvor det fremgår, at virkningen af suxamethon og mivacurium varer i timer (**Figur 2**). Til akut indledning bør der anvendes rocuronium 1 mg/kg.

BUTYRYLKOLINESTERASE OG MUTATIONER

Ud over suxamethon og mivacurium metaboliserer BChE bl.a. heroin, kokain og bambuterol. Derudover tyder det på, at BChE kan vise sig nyttig som prognostisk biomarkør for bl.a. leversygdom på cellulært niveau og monitorering af terapeutiske interventioner inden for kræftbehandling [12]. BChE findes særligt i plasma og lever. *BCHE* er lokaliseret på kromosom

FIGUR 2



Advarselskort fra Dansk Kolinesterase Kartotek med information om enzymaktivitet, genotype og konsekvens af brug af suxamethon og mivacurium (navnet er fiktivt).

3, og mutationer i *BCHE* kan medføre nedsat enzymaktivitet enten på grund af nedsat mængde enzym (kvantitativ ændring) eller ændringer i konfigurationen af enzymet, så det kvalitativt er dysfunktionelt (kvalitativ ændring).

Mutationer i *BCHE* ses med en prævalens på 20% hos kaukasider [4]. Den hyppigst forekommende kvantitative variant er K-varianten, som giver 20% forlænget virkningsvarighed af suxamethon [13] og mivacurium.

Den klinisk mest betydende kvalitative A-variant forekommer som hhv. heterozygot og homozygot variant hos ca. 3% og 0,02% af befolkningen i Danmark [14]. Derudover er der registreret mere end 60 forskellige mutationer i den kodende del af *BCHE*, mange med umålelig eller mindre end 10% enzymaktivitet [15].

UDREDNING

Hvis der opstår mistanke om forlænget virkningsvarighed, skal patienten henvises til DKK. Ud fra henvisningsseddel, anæsthesiskema og blodprøver vurderes følgende: 1) BChE-aktivitet, 2) genotype af de to hyppigste varianter (A- og K-varianterne), 3) den kliniske reaktion på suxamethon eller mivacurium og 4) stamtæ. Endvidere vurderes det, om der kan være andre grunde til, at patienten har lav BChE-aktivitet og forlænget virkningsvarighed af suxamethon eller mivacurium. Hvis der er mistanke om andre mutationer, foretages der komplet nukleotidsekventering af den kodende del af *BCHE*.

KONKLUSION

Patienter med forlænget virkningsvarighed af suxamethon og mivacurium bør henvises til DKK til ud-



FAKTABOKS

Dansk Kolinesterase Kartotek

Dansk Kolinesterase Kartotek (DKK) modtager henvisning om patienter, hvis der er mistanke om forlænget virkningsvarighed af suxamethon eller mivacurium i forbindelse med anæstesi.

DKK tilbyder også udredning af patienternes pårørende.

Mutationer af *BCHE* er hovedårsag til forlænget virkningsvarighed af suxamethon og mivacurium.

Henvisninger sammen med blodprøver sendes til kartotekets ledende sekretær: Lægeseekretær Anita Filrup, Anæstesiologisk Afdeling I65F10, Herlev Hospital, Herlev Ringvej 75, 2730 Herlev, e-mail: dkk@regionh.dk

Yderligere oplysninger om DKK kan findes på internettet ved at søge: Kolinesterase Herlev

redning for genetiske varianter i *BCHE*. På denne måde undgås gentagne tilfælde af *awareness* og uopdaget forlænget virkningsvarighed.

Objektiv neuromuskulær monitorering bør benyttes i alle situationer, hvor der administreres et neuromuskulært blokerende middel, også de normalt korttidsvirkende suxamethon og mivacurium.

KORRESPONDANCE: *Katrine Zwicky Eskildsen*, Anæstesiologisk Afdeling I, Herlev Hospital, Herlev Ringvej 75, 2730 Herlev. E-mail: k-eskildsen@hotmail.com

ANTAGET: 5. december 2013

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 17. marts 2014

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

LITTERATUR

1. Viby-Mogensen J, Hanel HK. A Danish cholinesterase research unit. *Acta Anaesthesiol Scand* 1977;21:405-12.
2. Gätke MR, Bundgaard JR, Viby-Mogensen J. Two novel mutations in the *BCHE* gene in patients with prolonged duration of action of mivacurium or succinylcholine during anaesthesia. *Pharmacogenet Genomics* 2007;17:995-9.
3. Viby-Mogensen J. Correlation of succinylcholine duration of action with plasma cholinesterase activity in subjects with the genotypically normal enzyme. *Anesthesiology* 1980;53:517-20.
4. Lockridge O, Masson P. Pesticides and susceptible populations: people with butyrylcholinesterase genetic variants may be at risk. *Neurotoxicology* 2000;21:113-26.
5. Viby-Mogensen J. Succinylcholine neuromuscular blockade in subjects homozygous for atypical plasma cholinesterase. *Anesthesiology* 1981;55:429-34.
6. Ostergaard D, Jensen FS, Jensen E et al. Mivacurium-induced neuromuscular blockade in patients with atypical plasma cholinesterase. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993;37:314-8.
7. Claudius C, Garvey LH, Viby-Mogensen J. The undesirable effects of neuromuscular blocking drugs. *Anaesthesia* 2009;64(suppl 1):10-21.
8. Plaud B. Neuromuscular monitoring, residual blockade, and reversal: time for re-evaluation of our clinical practice. *Can J Anaesth* 2013;60:634-40.
9. Møllerup HM, Gätke MR. Butyrylcholinesterase gene mutations in patients with prolonged apnea after succinylcholine for electroconvulsive therapy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011;55:82-6.
10. Nielsen CV, Palmqvist DF, Thomsen JL et al. Postoperative residual curarisation in patients with butyrylcholinesterase deficiency. *Eur J Anaesth* 2013;30:148.
11. Sorgenfrei IF, Viby-Mogensen J, Swiatek FA. Fører evidens til ændret klinisk praksis? *Ugeskr Læger* 2005;167:3878-82.
12. Santarpia L, Grandone I, Contaldo F et al. Butyrylcholinesterase as a prognostic marker: a review of the literature. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2013;4:31-9.
13. Bretlau C, Soerensen MK, Vedersøe ALZ et al. Response to succinylcholine in patients carrying the k-variant of the butyrylcholinesterase gene. *Anesth Analg* 2013;116:596-601.
14. Whittaker M. *Cholinesterases*. Basel: Karger, 1986.
15. Sipes G. *Comprehensive toxicology*. Second ed. London: Elsevier, 2010.

Aluminiumallergi og granulomer som følge af vaccination hos børn

Rosa Marie Ø. Andersen, Claus Zachariae & Jeanne Duus Johansen

STATUSARTIKEL

Hud- og Allergiafdelingen, Gentofte Hospital

Ugeskr Læger
2014;176:V10130633

En række vacciner på det danske marked, inklusive vacciner i det danske børnevaccinationsprogram, indeholder aluminium i form af forskellige salte. Metallet fungerer som et adjuvans, som øger vaccinationens immunstimulerende effekt.

Aluminium kan give kontaktallergi, en type IV-reaktion, der involverer T-lymfocytter i immunsystemet og klassisk viser sig som eksem, når et allergen kommer i kontakt med huden. Aluminium er specielt, ved at det i modsætning til andre kontaktallergener sjældent giver allergi ved almindelig direkte kontakt med huden, da de fleste allergitilfælde ses, når det injiceres som salte i forbindelse med vaccinationer. Allergi over for aluminium efter en vaccination viser

sig typisk som persisterende kløende subkutane knuder, vaccinationsgranulomer, der hvor vaccinen er givet.

I et større svensk studie [1] undersøgte man i perioden 1991-2000 for første gang hyppigheden af vaccinationsgranulomer efter vaccination mod kighoste, difteri og stivkrampe. Her fandt man en overraskende høj incidens på 0,85% af de kløende granulomer, som for de flestes tilfælde persisterede i årevis.

Det er vigtigt som læge at kende til vaccinationsgranulomers eksistens samt udredningen og forløbet af lidelsen, da manglende relevant håndtering af tilstanden kan føre til uro og angst hos forældrene og unødvendig udredning for malignitet [2].