

KAZUISTIKA

Anafylaktická reakce po podání sugammadexu při vyvádění z anestezie

Palásková S.¹, Paříková H.¹, Vydělková J.², Uchytlová E.¹, Kieslichová E.¹

¹Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní péče, Institut klinické a experimentální medicíny Praha

²Pracoviště laboratorních metod – ambulantní a experimentální imunologie, Institut klinické a experimentální medicíny Praha

Anest. intenziv. Med., 28, 2017, č. 2, s. 80–84

SOUHRN

Možnost rychlého a předvídatelného zrušení neuromuskulární blokády navozené rocuroniem či vekuroniem vede ke stále častějšímu použití sugammadexu v klinické praxi. Jeví se jako bezpečné a dobře tolerované léčivo, které je dostupné v zemích Evropské unie i mimo ni. Na našem pracovišti jsme zaznamenali případ závažné anafylaktické reakce po jeho podání, manifestující se těžkým kardiovaskulárním kolapsem. Vzniklá situace vyžadovala okamžité zahájení tekutinové a farmakologické resuscitace. Naši kazuistikou chceme připomenout, že i v zásadě bezpečné léčivo, jako je sugammadex, může způsobit život ohrožující komplikace.

KLÍČOVÁ SLOVA

sugammadex – anafylaktická reakce – perioperační komplikace

ABSTRACT

Palásková S., Paříková H., Vydělková J., Uchytlová E., Kieslichová E.: Anaphylactic reaction to sugammadex administered at the end of surgery

The possibility of rapid and predictable reversal of neuromuscular blockade induced by rocuronium or vecuronium leads to more frequent use of sugammadex in clinical practice. Sugammadex seems to be a safe and well tolerated medicament, which is available throughout the European Union. We noted a case of serious anaphylactic reaction after the administration of sugammadex, manifested by cardiovascular collapse. The situation required immediate initiation of fluid and pharmacological resuscitation. With this case report we would like to illustrate that even a generally safe medicament such as sugammadex may cause serious life-threatening complications.

KEYWORDS

sugammadex – anaphylactic reaction – perioperative complication

ÚVOD

Sugammadex je modifikovaný γ -cyklodextrin používaný k rychlému zvrácení rocuroniem indukované neuromuskulární blokády enkapsulací jeho molekul [1]. Sugammadex se široce používá ve více než 60 zemích a je všeobecně považován za relativně bezpečné a dobře tolerované léčivo, s výskytem malého množství nežádoucích účinků [2]. Nicméně v posledních letech přibývá informací o těžkých alergických reakcích po jeho podání [1, 2, 3, 4, 5]. Na našem pracovišti jsme zaznamenali případ závažné anafylaktické reakce po podání sugammadexu vyžadující hospitalizaci na lůžku intenzivní péče.

POPIS VLASTNÍHO PŘÍPADU

Žena ve věku 74 let, BMI 23,5 kg/m², s anamnézou hypertenze a Crohnovy choroby, trpící syndromem krátkého střeva po mnohočetných resekčních výkonech, s negativní alergickou anamnézou, byla přijata k elektivní operaci – resekci ileotransverzoanastomózy pro stenózu a opakující se subileózní stavy.

Po příjezdu na operační sál byla pacientce zavedena periferní žilní linka a napojeno standardní monitorování (EKG, pulzní oxymetr). S ohledem na rozsah výkonu jí byl zaveden epidurální katétr a podána testovací dávka – 3 ml 0,5% bupivakainu. Celková anestezie byla indukována propofolem

2 mg/kg, rokuroniem 0,5 mg/kg a sufentanilem 10 µg, po tracheální intubaci byla udržována inhalačně isofluranem (MAC 1,0) s dechovými objemy 6 ml/kg. Poté byl zaveden dvojcestný centrální žilní katétr cestou pravé jugulární žíly a arteriální katétr cestou levé radiální tepny a bylo zahájeno invazivní monitorování centrálního venózního tlaku a systémového krevního tlaku. V souladu s běžným postupem byla 30 minut před operačním řezem intravenózně podána antibiotická profylaxe jako chráněné koagulum – 1,5 g cefuroximu, 500 mg metronidazolu. Přibližně 10 minut od začátku operace bylo epidurálním katétrem aplikováno 10 ml 0,25% bupivakainu, přičemž v dalším průběhu operace už nebylo epidurálním katétrem podáváno žádné anestetikum. Za účelem prodloužení neuromuskulární blokády bylo 90 minut od zahájení výkonu, který celkově trval 114 minut, intravenózně podáno dalších 10 mg rokuronia. S ohledem na systémový krevní tlak, variaci pulzní křivky a centrální žilní tlak byla pacientka udržována normovolemická celkovým podáním 2 000 ml krystaloidů. Celková krevní ztráta činila cca 100 ml. Mimo výše uvedeného nebyly pacientce podávány žádné jiné intravenózní léky.

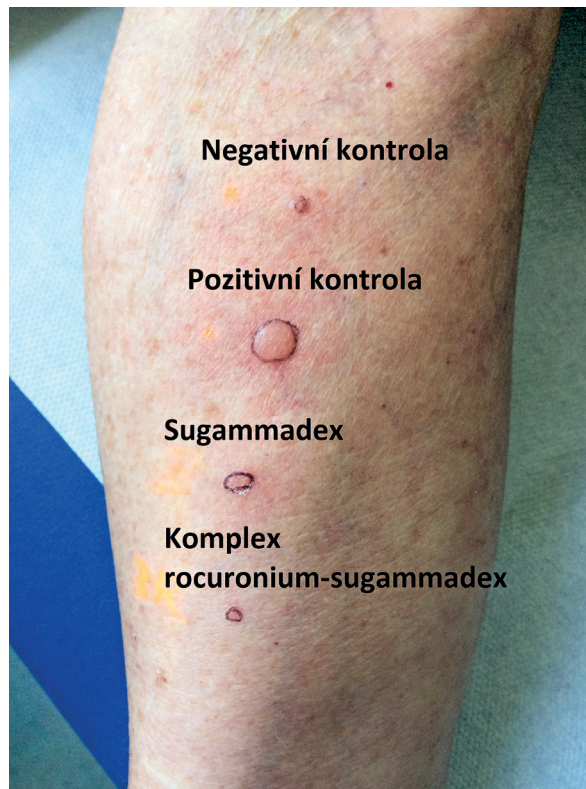
S ohledem na klinické známky přetrvávající neuromuskulární blokády navozené rokuroniem bylo pacientce při vyvádění z anestezie intravenózně podáno 200 mg (tj. 3 mg/kg) sugammadexu. Monitorování neuromuskulární blokády se na našem pracovišti standardně neprovádí. Výše aplikované dávky sugammadexu se řídila klinickými projevy. O dvě minuty později se u dosud stabilní pacientky náhle objevila těžká hypotenze (přechodně a krátkodobě až na 35/25 mm Hg, bez nutnosti zahájení nepřímé srdeční masáže), hyposaturace, četné komorové extrasystoly a erytém horní poloviny těla.

Okamžitá léčba zahrnovala zvýšení inspirační frakce kyslíku na 1,0, uložení pacientky do Trendelenburgovy polohy, tekutinovou resuscitaci (1 000 ml krystaloidů, 500 ml koloidů) a bolusové podávání noradrenalinu (v tom okamžiku bezprostředně k dispozici) do celkové dávky 0,3 mg. Těžká hypotenze zpočátku na podávání noradrenalinu nereagovala, proto bylo pokračováno bolusy adrenalinu do celkové dávky 0,1 mg s postupně se lepšími klinickou odpovědí. Přivolaný chirurg po zkontrolování obsahu drénů a palpačním vyšetření břišní stěny vyloučil krvácení do dutiny břišní jako příčinu vzniklé hypotenze. Další terapie suspektní anafylaktické reakce zahrnovala intravenózní aplikaci 200 mg hydrokortizonu, 1 mg bisulepinu a z důvodu přetrvávající hypotenze nasazení kontinuální infuze noradrenalinu v maximální dávce 0,7 µg/kg/min.

Za 15 minut se stav pacientky stabilizoval a s krevním tlakem 95/40 mm Hg, tepovou frekvencí 81/min a saturací krve kyslíkem 98 % byla zaintubovaná a sedovaná převezena na Kliniku anestezie, resuscitace a intenzivní péče. Zde došlo během hodiny k rozvoji edému obličeje, rtů a jazyka a ke vzniku ST elevací ve svodech II, III a aVF. Za pět a půl hodiny po příjezdu z operačního sálu byla pacientka extubována (po provedeném pozitivním cuff-leak testu), bez oběhové podpory, ventilačně stabilní, bez neurologického deficitu (GCS 15). Přivolaný kardiolog s přihlédnutím k EKG, hladině troponinu (bez výrazné elevace) a klinickému obrazu vyloučil akutní koronární příhodu jako příčinu stavu. Otok obličeje během následujících dvou dnů ustoupil a pacientka byla přeložena na chirurgickou jednotku intenzivní péče.

Tato nežádoucí událost byla hlášena Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv, který vyloučil závaždy příslušné šarže podaného léčivého přípravku Bridionu®, Merck Sharp & Dohme s.r.o. Jiné nežádoucí reakce po podání sugammadexu v České republice evidovány nebyly.

O šest týdnů později byly u pacientky provedeny kožní prick testy (obr. 1). Testovanými látkami byl sugammadex v koncentraci 1 : 10 a komplex roku-



Obr. 1
reakci

Prick testy provedené 6 týdnů po anafylaktické

ronium-sugammadex, který vznikl smícháním sugammadexu v koncentraci 1 : 50 s rokuroniem v koncentraci 1 : 5, čímž bylo dosaženo konečné koncentrace 1 : 100 a 1 : 10 (respektive koncentrace byla u obou látek 1 mg/ml). Při tomto ředění lze u komplexu rokuronium-sugammadex očekávat velmi malé množství volných molekul sugammadexu. Výsledkem byl vznik kožního pupenu o průměru 5 mm u sugammadexu (obr. 2) a 2 mm u komplexu rokuronium-sugammadex. Reakce na sugammadex byla tedy pozitivní, zatímco reakce na komplex rokuronium-sugammadex byla negativní.



Obr. 2 Pozitivní reakce na sugammadex – vznik kožního pupenu o průměru 5 mm

Vzhledem ke klinickému průběhu a výsledkům kožních prick testů se s velkou pravděpodobností jednalo o závažnou anafylaktickou reakci na sugammadex.

DISKUSE

Incidence alergických reakcí na operačních sálech je odhadována v širokém rozmezí 1 : 10 000 až 1 : 20 000 anestezií [6]. Častěji se jedná o méně závažné, spontánně odeznívající reakce. Avšak je nezbytné, aby dramaticky probíhající anafy-

laktické reakce byly včas rozpoznány a adekvátně léčeny, neboť odhadovaná mortalita perioperační anafylaxe je 3–9 % [6, 7, 8]. Další 2 % pacientů přežívají s trvalým neurologickým postižením [8]. Nejčastějšími spouštěči alergické reakce na operačních sálech jsou podle většiny publikovaných studií svalová relaxancia [6, 9].

Sugammadex je všeobecně považován za bezpečné a dobře tolerované léčivo, a to i u pacientů s renální insuficiencí [2]. Mezi nejčastěji se vyskytující nežádoucí účinky patří hypotenze, kašel, nauzea, zvracení, sucho v ústech a pocit horka. U některých pacientů i dobrovolníků se vyskytly lékové hypersenzitivní reakce, mezi něž patří hypotenze, tachykardie, erytematózní exantém, kopřivka, otok jazyka a hltanu, bronchospasmus a dokonce i plně vyjádřená anafylaktická reakce [1]. V literatuře je dosud zaznamenáno pouze malé množství potvrzených případů alergické reakce po jeho podání. Takový případ zaznamenali a publikovali lékaři např. ve Španělsku, Japonsku, západní či jižní Austrálii [1, 2, 3, 4, 5]. Lze se domnívat, že skutečná incidence anafylaktických reakcí (nejen) na sugammadex je zkreslena nedostatečným hlášením či mylným diagnostickým závěrem u méně závažných případů [7]. Sugammadex je navíc v klinické praxi poměrně krátkou dobu.

U naší pacientky bylo v popředí kardiovaskulární selhání zpočátku špatně reagující na podávání vazopresorů. Jedním z možných faktorů přispívajících k závažnosti kardiovaskulárního kolapsu mohla být sympatická blokáda způsobená epidurální anestézií. Vzhledem k tomu, že několik desítek minut před vznikem kritické příhody nebylo nijak manipulováno s dávkou epidurální analgezie a v iniciální fázi šokového stavu došlo jen k minimální odpovědi na bolus vazopresorů, s vysokou pravděpodobností nebyla centrální neuroaxiální blokáda hlavní příčinou vzniku závažné hypotenze. Rovněž krvácení do dutiny břišní nebo akutní koronární příhoda byly jako příčina kardiovaskulárního kolapsu vyloučeny.

Podle definice The European Academy of Allergology and Clinical Immunology „anafylaktická reakce je závažná, život ohrožující generalizovaná nebo systémová hypersenzitivní reakce“ [1] a ve vazbě na klinické příznaky byla alergická reakce na sugammadex v našem případě velmi suspektní.

K potvrzení alergické reakce se používá kožní prick test nebo intradermální test na předloktí. Za pozitivní reakci je považován vznik kožního pupenu s erytémem kolem vpichu větším než 3 mm u prick testu a 5 mm u intradermálního testu [10]. Při kožních prick testech u naší pacientky byly testovanými látkami sugammadex, a to v koncentraci 1 : 10, a komplex rokuronium-sugammadex, který

vznikl smícháním sugammadexu v koncentraci 1 : 50 s rokuroniem v koncentraci 1 : 5. Za vhodnější se považují nižší koncentrace (1 : 100 nebo 1 : 1000) z důvodu nižšího rizika vzniku falešně pozitivní reakce [2]. Nicméně, The British Society for Allergy and Clinical Immunology doporučují při alergickém kožním testu i ředění látek 1 : 10 nebo použití zcela koncentrované látky [1]. V současné době neexistují žádná doporučení týkající se průkazu hypersenzitivity na sugammadex kožními testy [2, 4].

Zdá se, že imunitní systém rozlišuje jak volné molekuly sugammadexu, tak komplex sugammadex-rokuronium. Oba mohou být potencionálním spouštěčem anafylaktické reakce. V západní Austrálii Sadleir et al. intradermálně aplikovali u svých pacientů jednak sugammadex, jednak komplex sugammadex-rokuronium s minimálním podílem volných molekul sugammadexu. U všech pacientů vznikla pozitivní reakce na volný sugammadex, zatímco na komplex sugammadex-rokuronium byla reakce negativní. Možným mechanismem, kterým navázání rokuronia k molekule sugammadexu předchází aktivaci imunitního systému, je obsazení epitopu nebo konformační změna epitopu na molekule sugammadexu, což znemožní navázání IgE protilátky. K anafylaxi tak může dojít v případě příliš velké dávky sugammadexu. Přebývajících volných molekul, nenavázaných na rokuronium, tak mohou být rozpoznány IgE protilátkami a spustit alergickou reakci. Dalším možným vysvětlením je pouze vyšší afinita specifických IgE protilátek k sugammadexu než ke komplexu sugammadex-rokuronium [3].

Ve většině kazuistik se alergická reakce na sugammadex objevuje již při první expozici, což poukazuje na možnost zkřížené alergické reakce. Příčinou senzibilizace tak mohou být nejružnější alergeny z životního prostředí. Za nejpravděpodobnější se považují cykloextriny obsažené v jídle, kosmetice i léčivech [3, 4].

Na druhou stranu bylo publikováno několik případů léčby rokuroniem indukované anafylaktické reakce intravenózním podáním vyšší dávky sugammadexu s téměř okamžitým zmírněním nebo až vymizením všech příznaků anafylaxe. Možným mechanismem zvrácení anafylaktické reakce indukované rokuroniem je pravděpodobně enkapsulace molekuly rokuronia sugammadexem a zabránění navázání IgE protilátek na epitopy molekul rokuronia. Přesný mechanismus působení sugammadexu není ale dosud zcela známý. Nicméně časně podání (do 5 minut od prvních příznaků) vysoké dávky sugammadexu (> 10 mg/kg) může mít v budoucnu své místo v terapii rokuroniem indukované anafylaktické reakce s velmi těžkým průběhem a vyčerpáním ostatních možností léčby [11].

ZÁVĚR

Sugammadex nabízí mnohé výhody a zvyšuje flexibilitu používání myorelaxancií (rokuronia, vekuronia) na operačních sálech rychlým a předvídatelným zrušením neuromuskulární blokády. V posledních letech však přibývá zpráv o nežádoucích reakcích po intravenózním podání sugammadexu a studií zabývajících se touto problematikou je stále málo pravděpodobně pro krátkou dobu od zavedení do klinické praxe. Výše popsaný případ anafylaktické reakce nám připomíná, že i zdánlivě bezpečné léčivo může způsobit velmi závažné komplikace ohrožující pacienta bezprostředně na životě. A proto je nutné vždy pečlivě zvážit indikaci a brát tato rizika v potaz.

LITERATURA

1. Godai, K. et al. Three cases of suspected sugammadex-induced hypersensitivity reactions. *Brit. J. Anaesth.*, 2012, 109, 2, p. 216–218.
2. Takazawa, T. et al. Three suspected cases of sugammadex-induced anaphylactic shock. *BMC Anesthesiology*, 2014, 14, p. 92.
3. Sadleir, P. H. M. et al. Intraoperative anaphylaxis to sugammadex and a protocol for intradermal skin testing. *Anesth. Intensive Care*, 2014, 42, 1, p. 93–96.
4. Jeyadoss, J. et al. Sugammadex hypersensitivity – a case of anaphylaxis. *Anaesth. Intensive Care*, 2014, 42, 1, p. 89–92.
5. Menéndez-Ozcoidi, L. et al. Allergy to low dose sugammadex. *Anaesthesia*, 2011, 66, 3, p. 217–219.
6. Mertes, P. M. et al. Reducing the risk of anaphylaxis during anaesthesia: 2011 updated guidelines for clinical practice. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.*, 2005, 21, 6, p. 91–101.
7. Málek, J., Kučera, P. Systémové alergické reakce (anafylaxe) v anesteziologické praxi. *Zdravotnictví a medicína* [online]. [cit. 2016-03-09]. Dostupné na [www: http://zdravi.e15.cz/clanek/priloha-lekarske-listy/systemove-alergicke-reakce-anafylaxe-v-anesteziologicke-praxi-452598](http://zdravi.e15.cz/clanek/priloha-lekarske-listy/systemove-alergicke-reakce-anafylaxe-v-anesteziologicke-praxi-452598).
8. Savic, L. et al. Anaphylaxis associated with general anaesthesia: Challenges and recent advances. *Trends in Anaesth. Crit. Care*, 2012, 2, 6, p. 258–263.
9. Ledford, D. K. et al. Perioperative anaphylaxis: Clinical manifestations, etiology, and diagnosis. *UpToDate*. [online]. [cit. 2016-03-12]. Dostupné na [www: http://uptodate.com/contents/perioperative-anaphylaxis-clinical-manifestations-etiology-and-management](http://uptodate.com/contents/perioperative-anaphylaxis-clinical-manifestations-etiology-and-management).
10. Adinoff, A. D. et al. Immediate skin test reactivity to Food and Drug Administration –approved standardized extracts. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1990, 86, 5, p. 766–774.
11. Conte, B. et al. Reversal of a rocuronium-induced grade IV anaphylaxis via early injection of a large dose of sugammadex. *Canad. J. Anesth.*, 2014, 61, 6, p. 558–562.

Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média.

KAZUISTIKA

Autoři prohlašují, že nemají střet zájmů v souvislosti s tématem práce.

Všichni autoři rukopis četli, souhlasí s jeho zněním a zasláním do redakce časopisu Anesteziologie a intenzivní medicína.

Do redakce došlo dne 9. 8. 2016.
Do tisku přijato dne 21. 11. 2016.

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Simona Palásková
e-mail: pals@medicon.cz

ZAJÍMAVOSTI Z LITERATURY

DLOUHODOBÉ PŘEŽÍVÁNÍ DOSPĚLÝCH PO ECMO

Von BAHR V, HULTMAN J, EKSBORG S, et al. Long-Term Survival in Adults Treated with Extracorporeal Membrane Oxygenation for Respiratory Failure and Sepsis, *Critical Care Medicine* 45, 2017; 2: 164–170, doi: 10.1097/CCM.0000000000002078 40 citací

Uvedená nová metoda je stále více využívána od novorozeneckého věku až po dospělý a seniorský věk. V aktuálním registru ELSO (Extracorporeal Life Support Organization) je již uvedeno 73 000 pacientů. Příznivé výsledky jsou s H1N1 chřipkou, při stavech po neodkladné resuscitaci a jako „bridging“ – život zachraňující přemostění do transplantace plic. Zatím se pouze malý počet studií zaměřil na dlouhodobé přežití a kvalitu života v následném životě po ECMO.

Retrospektivní unicentrická studie z ECMO centra Karolinska (Stockholm) zpracovala výsledky z časového rozmezí 1995–2013 u 288 dospělých po ECMO se selháním dýchání nebo sepsí. Dlouhodobé sledování zahrnuje 255 přeživších pacientů po dobu 4,4 roku s různými úvodními diagnózami v průměrném věku 46 let (18–76 let). K dispozici je pro hodnocení ECMO i řada dalších studií (IGUCI, CESAR studie, HSU). Nejpriznivější dlouhodobé přežití je u mladých traumatických pacientů, u pacientů s komunitní bakteriální pneumonií. Samotné ECMO nebylo v žádném z případů v přímé příčinné souvislosti s úmrtím. Nejméně příznivé výsledky jsou u pacientů se závažným ARDS a s multiorgánovým selháváním. I pro pacienty starší než 65 let je užití ECMO přínosné.

EXOZOMY V MEZENTERIÁLNÍCH LYMFATICKÝCH CÉVÁCH JSOU ZŘEJMĚ INICIÁTOREM SIRS A MOF

KOJIMA M, GIMENES Jr JA, LANGNESS S, et al. Exosomes, not proteins or lipids, in mesenteric lymph activate inflammation: Unlocking the mystery of post-shock multiple organ failure. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery* 82, 2017; 1: 42–50.

Po traumatickém hemoragickém šoku iniciují SIRS a MODS zřejmě exozomy – extracelulární

vezikuly. Běžně zprostředkují mezibuněčnou komunikaci a jsou velmi zvýšenou měrou přítomny i v mezenterických lymfatických cévách – v lymfě.

Svědčí o tom výsledky experimentální studie na samcích krych po 60minutové hemoragické hypotenzi s laparotomií. Markery exozomů – CD63 a HSP70 se prokázaly s dvojnásobným zvýšením již v průběhu šoku a ve čtyřnásobném zvýšení v bezprostřední postšokové fázi. Způsobily osminásobné zvýšení NFκB monocytů a makrofágů. Naproti tomu se obsah supernatantu mezenterické lymfy nezměnil.

Připravila doc. MUDr. Jarmila Drábková, CSc., e-mail: jarmiladrabkova@gmail.com