



BRIDION
DALŠÍ MILNÍK V MODERNÍ
ANESTEZII

Ivo Křikava

FN Brno

2011



„FACULTY DISCLOSURE“

Přednáška je honorována firmou MSD

Prohlášení je uveřejněno s cílem podat
účastníkům informaci, která by mohla mít
případný
vliv na jejich hodnocení prezentovaného přípravku



BRIDION

- milníky anestezie
- farmakodynamika a farmakokinetika
- účinnost preparátu – studie
- snášenlivost a nežádoucí účinky
- dávkování
- úloha v klinické praxi, kazuistiky



MILNÍK V MODERNÍ ANESTEZII

Medical Intelligence

Sugammadex: Another Milestone in Clinical Neuromuscular Pharmacology

Mohamed Naguib, MB, BCh, MSc,
FRCA, FRCR, MD

Sugammadex is a revolutionary investigational reversal drug currently undergoing Phase III testing whose introduction into clinical practice may change the face of clinical neuromuscular pharmacology. A modified γ -cyclodextrin, sugammadex exerts its effect by forming very tight water-soluble complexes of 1:1 ratio with steroidal neuromuscular blocking drugs (rocuronium \rightarrow vecuronium \rightarrow pancuronium). During neuromuscular blockade, the IV administration of sugammadex creates a concentration gradient favoring the movement of rocuronium molecules from the neuromuscular junction back into the plasma, which results in a fast recovery of neuromuscular function. Sugammadex is biologically inactive, does not bind to plasma proteins, and appears to be safe and well tolerated. Additionally, it has no effect on acetylcholinesterase or any receptor system in the body. The compound's efficacy as an antagonist does not appear to rely on renal excretion of the cyclodextrin-reversant complex. Human and animal studies have demonstrated that sugammadex can reverse very deep neuromuscular blockade induced by rocuronium without muscle weakness. Its future clinical use should decrease the incidence of postoperative muscle weakness, and thus contribute to increased patient safety. Sugammadex will also facilitate the use of rocuronium for rapid sequence induction of anesthesia by providing a faster onset-offset profile than that seen with 1.0 mg/kg succinylcholine. Furthermore, no additional anticholinesterase or anticholinergic drug would be needed for antagonism of residual neuromuscular blockade, which would mean the end of the cardiovascular and other side effects of those compounds. The clinical use of sugammadex promises to eliminate many of the shortcomings in our current practice with regard to the antagonism of rocuronium and possibly other steroidal neuromuscular blockers.

(Anesth Analg 2007;104:575-81)

Sugammadex is a novel and unique compound designed as an antagonist of rocuronium and possibly other steroidal neuromuscular blockers. This investigational drug is currently in Phase IIIa multicenter trial in the United States, and is likely to be introduced to the market in the future. In this article, I address the unique characteristics of sugammadex and offer a vision for how this drug is likely to change anesthesia practice.

the chemical theory of the role of acetylcholine in neuromuscular transmission was established by Dale (1,2). The first successful administration of curare to produce surgical relaxation in an anesthetized patient had occurred in 1917, when Arthur Löwen, a German surgeon from Leipzig, used a partially purified preparation of the substance (3). Löwen's findings were subsequently ignored for nearly three decades until January 23, 1942, when Erik Johnson, following Harold



HISTORIE

- 1540 syntetizován ether
- 1562 Paré používá kompresi nervu
- 1665 první iv.aplikace (opiát?)
- 1777 syntetizován N_2O
- 1807 použití sněhu při anestezii
- 1844 Wells – veřejná prezentace N_2O
- **16. října 1846** 1.éterová anestezie – W.Morton v Bostonu



HISTORIE II

- 1847 Simpson používá chloroform
- 6. února 1847 1.éterová anestezie v Čechách – Celestýn Opitz v Praze
- 1878 první intubace
- 1942 první použití kurare v anestezii
- 1951 suxamethonium
- 1956 zavedení halotanu



ORG 25969

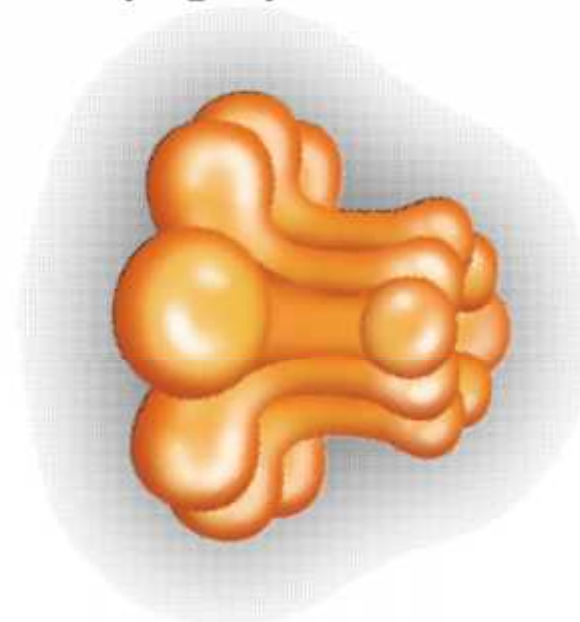
Su(gar) gamma dex

Per-6-(2-carboxyethylthio)-per-6-deoxy- γ -cyclodextrin

- „rozpustný receptor“
- „kobliha“
- „SRBA“

- vazba s rocuroniem 1:1

- $K_d \approx 0.1 \mu\text{mol/L}$



$$K_d = \frac{[A]^x \times [B]^y}{[A_x B_y]}$$



Scene 4



Acetylcholine



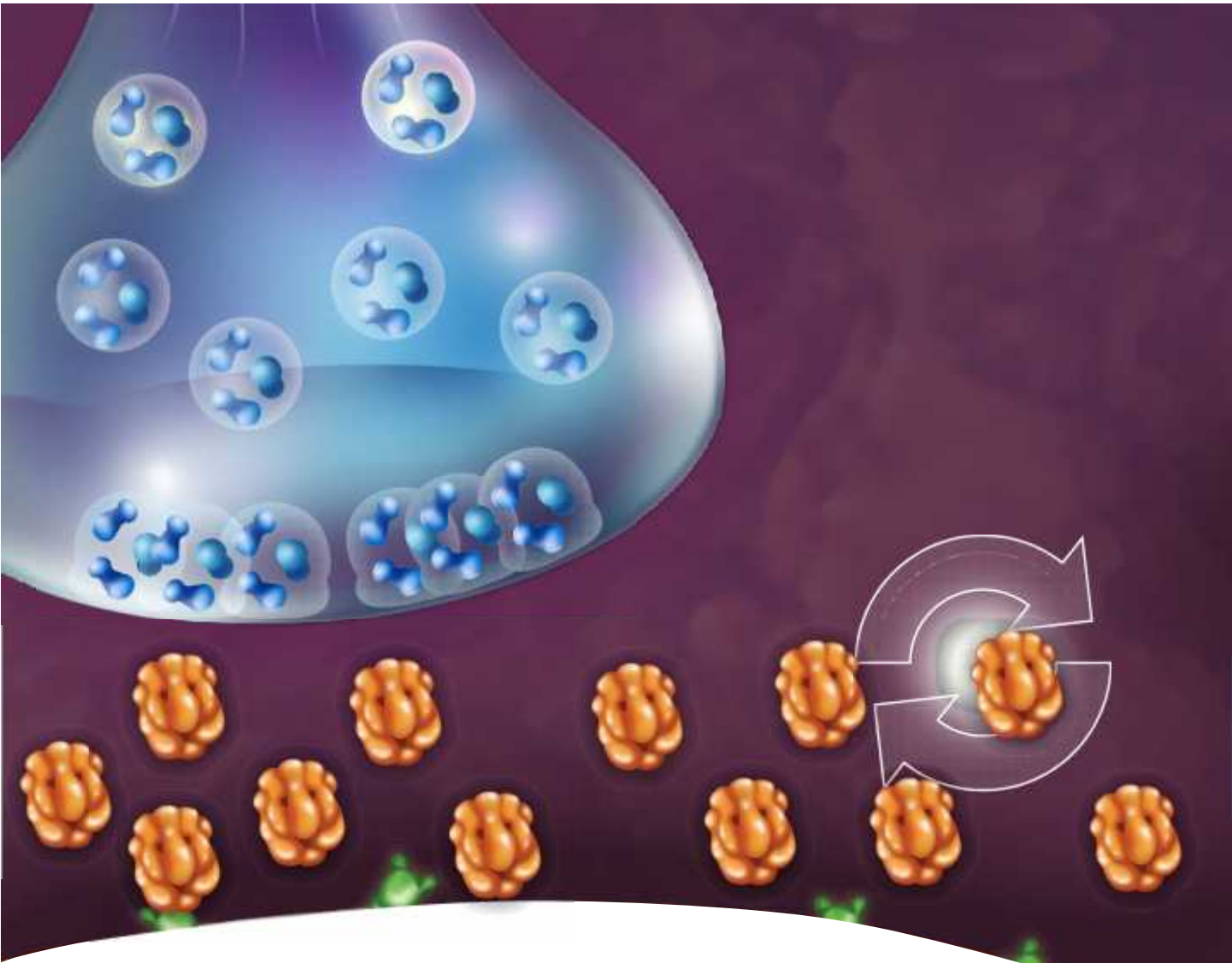
Cholinesterase



Rocuronium

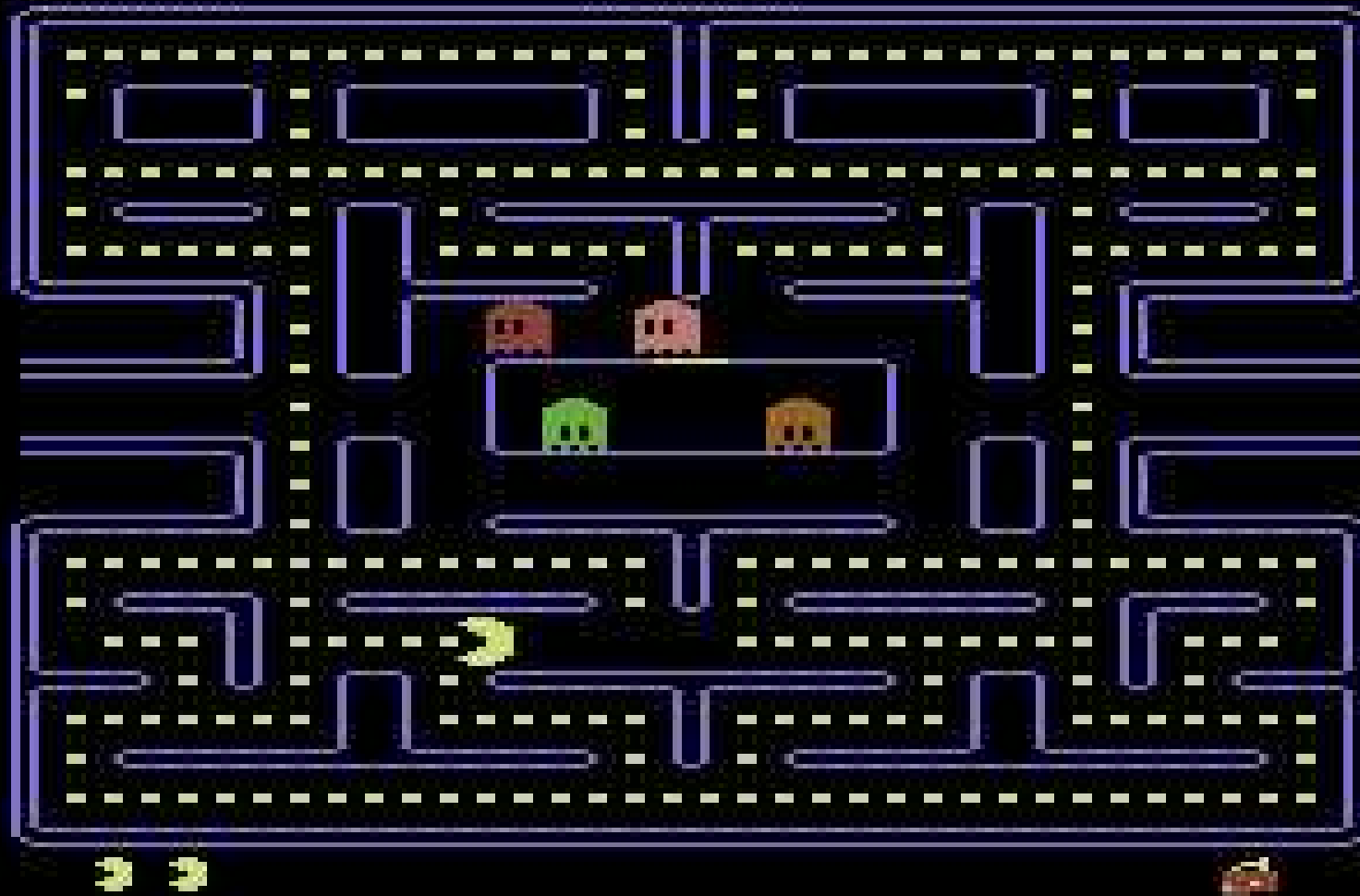


Bridion



1UP
000050

019970



SUGAMMADEX - AFINITA

○ rokuronium

○ vekuronium

• pankuronium

○ aldosteron

○ kortizon

○ hydrokortizon

• atropin

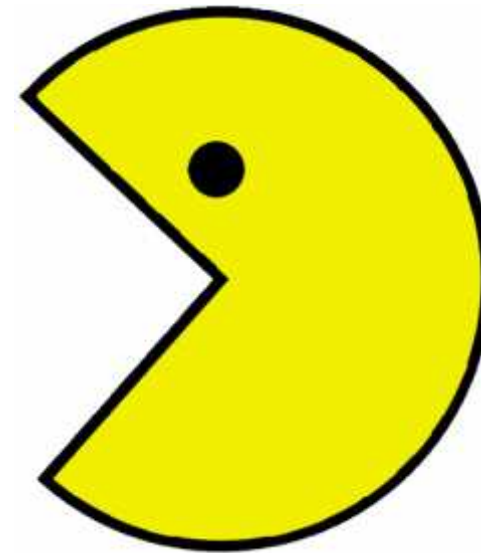
• verapamil

• naloxon

• ketamin

} $\approx 120 \times$ nižší

} 400 – 700 \times nižší



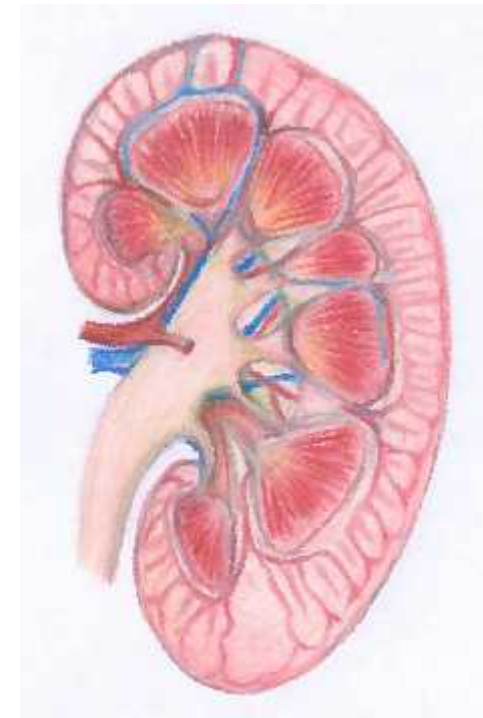
FARMAKOKINETIKA

- $Vd_{ss} \approx 0.16-0.20 \text{ L/kg}$ (extracelulární voda)
- bez vazby na bílkoviny nebo erytrocyty
- $t_{1/2\beta} = 1.8 \text{ hod}$
- renální eliminace

clearance $CL \approx 84-138 \text{ mL/min}$

96% primárně vyloučeno močí

$\geq 95\%$ jako nezměněná látka



KLINICKÉ STUDIE - ÚČINNOST

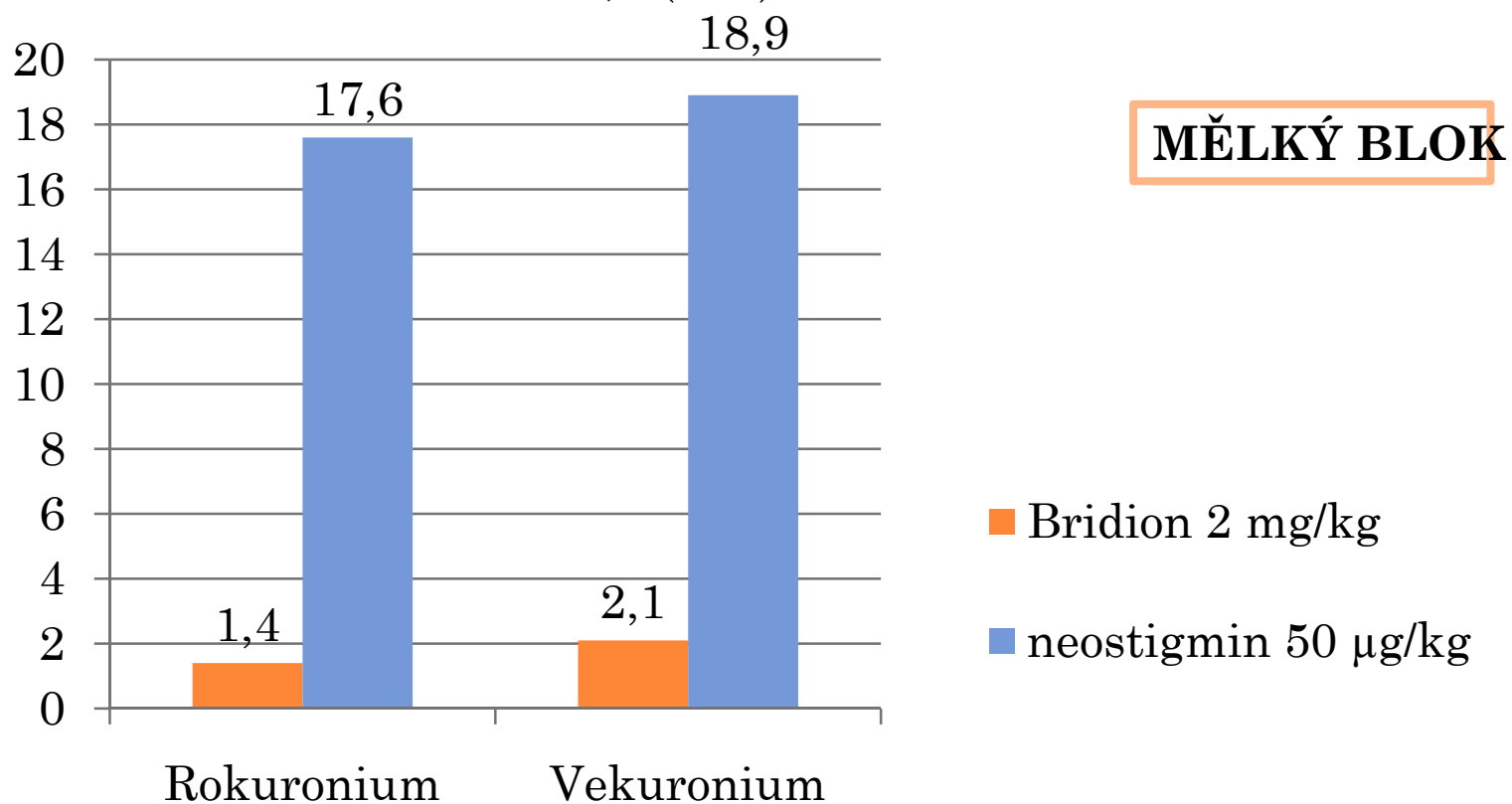
- randomizované, zaslepené, multicentrické studie – III. fáze
- mělký blok (vybavitelný T₂)
 - **AURORA** (Blobner et al.)
 - **CRYSTAL** (Flocton et al.)
- hluboký blok (PTC 1-2)
 - **SIGNAL** (Jones et al.)
- okamžitý zvrát blokády (3 min po podání ROC)
 - **SPECTRUM** (Lee et al.)



AURORA

Blobner et al. *Eur J Anaesthesiol* 2007, Suppl 39, p.125.

Doba od podání Bridionu nebo neostigminu
do zotavení na TOF 0,9 (min)



MĚLKÝ BLOK

■ Bridion 2 mg/kg

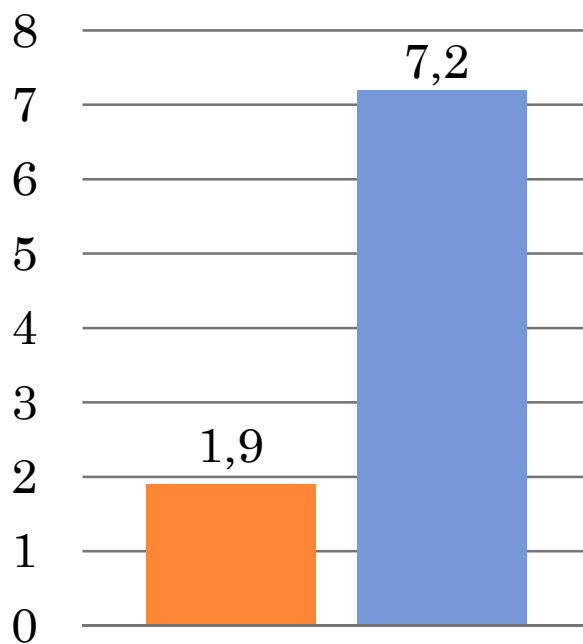
■ neostigmin 50 µg/kg



CRYSTAL

Flockton et al. *Br J Anaesth* 2008,100, p. 622-630

Doba od podání Bridionu nebo neostigminu
do zotavení na TOF 0,9 (min)



MĚLKÝ BLOK

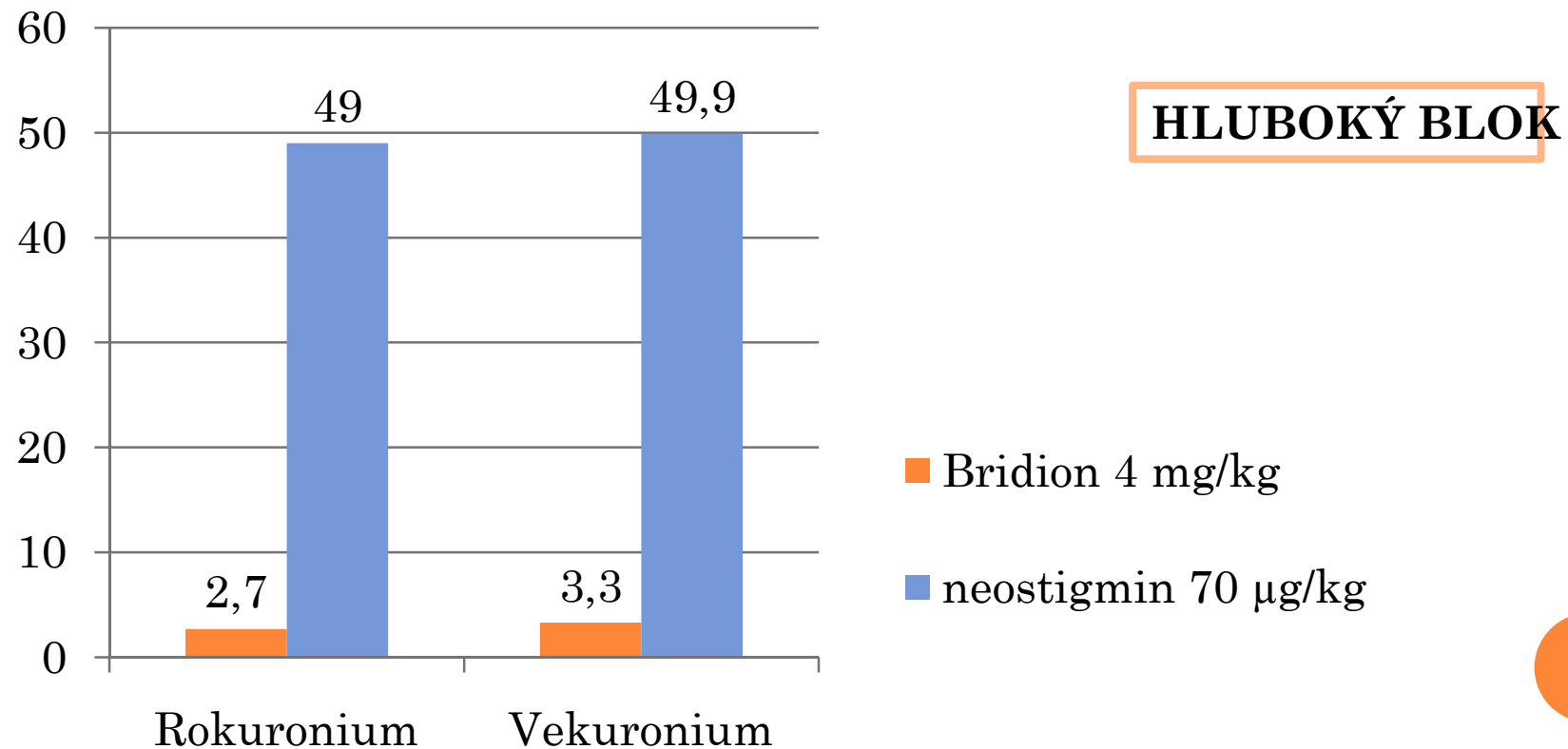
■ Rokuronium + Bridion ■ Cisatrakurium + neostigmin



SIGNAL

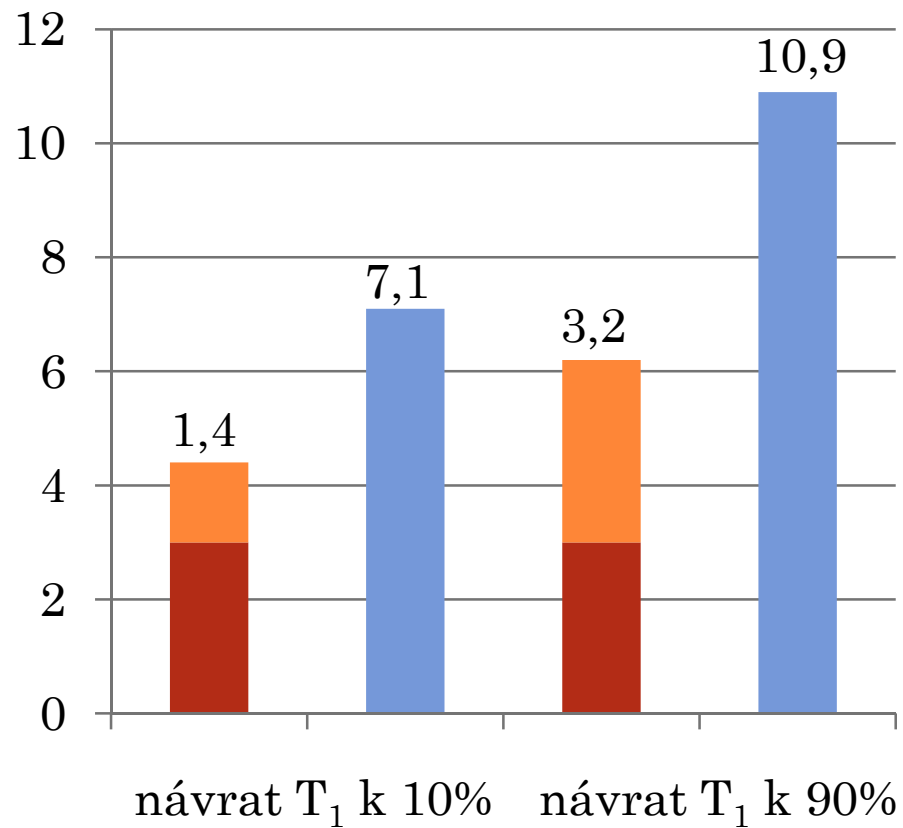
Jones et al. *Anesthesiology* 2008,109, p. 816-824.

Doba od podání Bridionu nebo neostigminu
do zotavení na TOF 0,9 (min)



SPECTRUM

Lee et al. *Anesthesiology* 2007, 107, A988



RESCUE

- Succinylcholin 1 mg/kg
- Bridion 16 mg/kg
- Rocuronium 1,2 mg/kg



VÝSLEDKY STUDIÍ III. FÁZE

- **Sugammadex** zvrátí mělkou i hlubokou blokádu způsobenou rokuroniem nebo vekuroniem signifikantně rychleji než **neostigmin**
- **Sugammadex** zvrátí blokádu rokuroniem rychleji než **neostigmin** blokádu **cisatracurium**
- **Sugammadex** zvrátí blokádu rokuroniem rychleji než je **spontánní zotavení ze SCCH**



STUDIE U ZVLÁŠTNÍCH SKUPIN PACIENTŮ

studie

skupina pacientů

SPRING (Staals et al. 2007)

onemocnění ledvin

DIAMOND (McDonagh et al. 2007)

vyšší věk

LIBRA (Plaud et al. 2007)

pediatrickí pacienti

WAVE (Amao et al. 2007)

plicní onemocnění

GLOW (Dahl et al. 2007)

kardiovaskulární onemocnění



SNÁŠENLIVOST PREPARÁTU

- **Bridion** byl testován na >2000 lidech v rámci klinických studií
- Bezpečnost preparátu byla ověřena u pacientů s kardiovaskulárním a plicním onemocněním
- **Bridion** není doporučeno podávat pacientům s těžkým renálním selháním ($C_{CL} < 30$ ml/min)
- Zvýšená opatrnost je třeba u pacientů s těžkým jaterním postižením
 - zatím nejsou studie u těchto pacientů
- Není doporučeno podávání Bridionu u dětí <2 roky
 - nedostatek studií

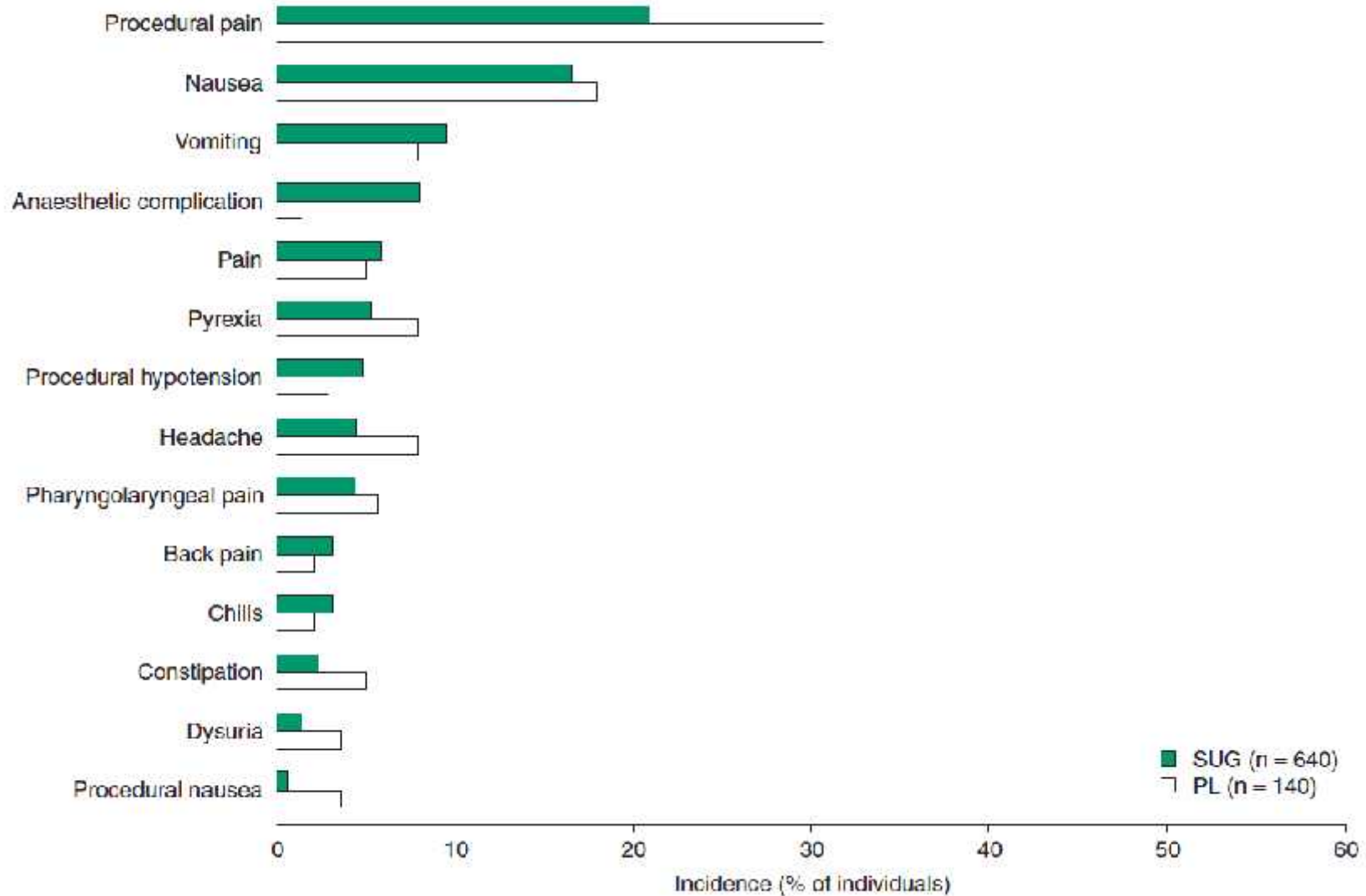


NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

- nejčastější nežádoucí účinky Bridionu v klinických studiích
 - nespecifické anestetické komplikace: 3%
 - dysgeuzie: 1,6%
- rekurarizace nebo reziduální kurarizace
 - 24 pacientů (1,3%)
 - 20 z 24 dostalo nízkou dávku Bridionu (< 2 mg/kg)
- alergické reakce (kožní příznaky, flush)
 - málo četné <1% (podána i jiná anestetika)
 - 1 případ potvrzené alergické reakce ve studii I. fáze



NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

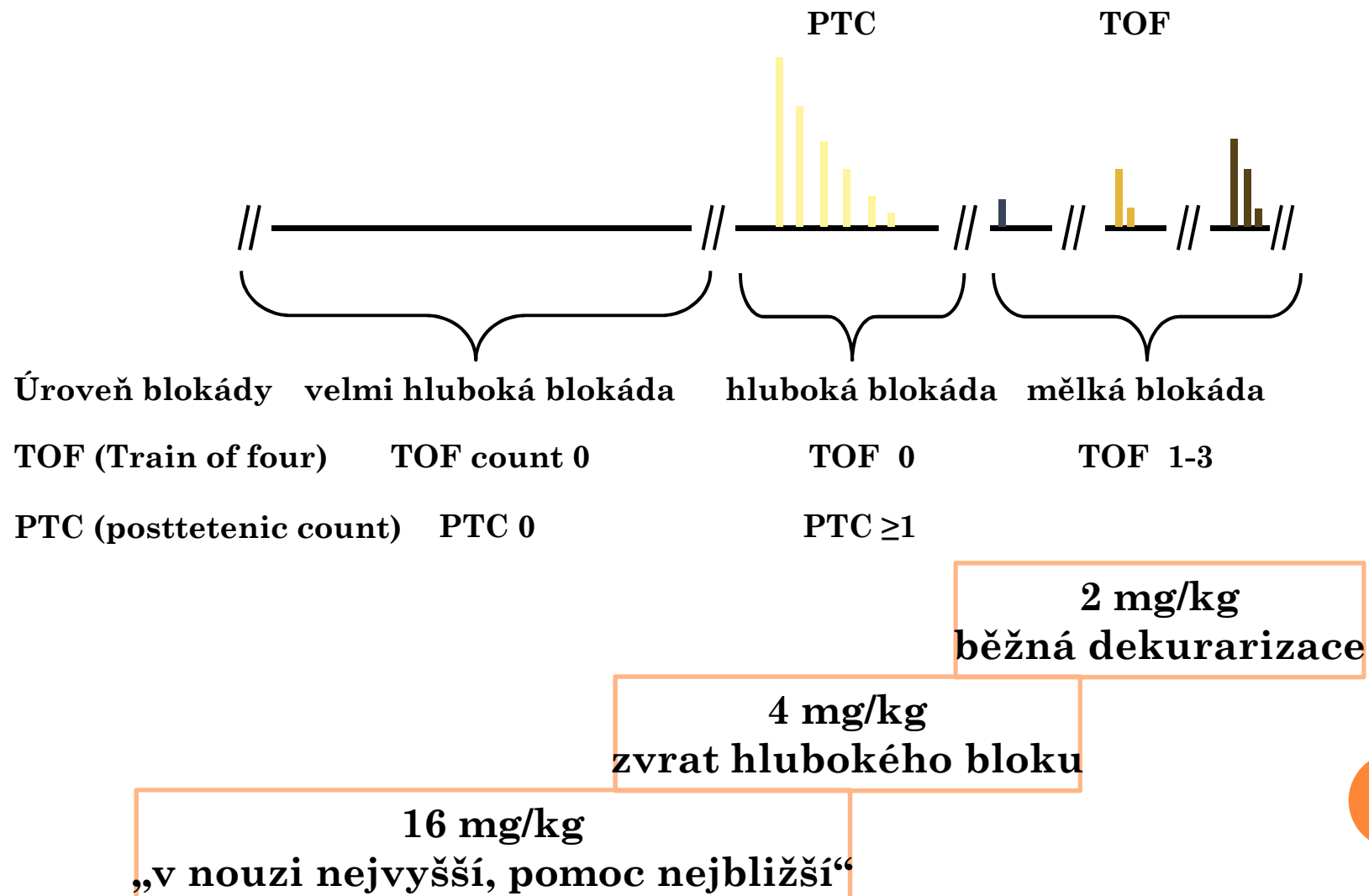


LÉKOVÉ INTERAKCE

- „vychytání“ léku (antagonizace účinku)
 - hormonální kontraceptiva – v simulacích zjištěn při dávkách 4 mg/kg teoretický pokles hladiny progesteronu pod 34% AUC – odpovídá 1 vynechané denní dávce
- vytěsnění rokuronia z „dutiny“ sugammadexu
 - toremifen (Fareston[®])
 - flukloxacilin (> 500 mg) – není preparát v ČR
 - kyselina fusidová (Fucidin[®], Belogent[®], Fucicort[®], Fucithalmic[®])
 - výše uvedené preparáty by neměly být podány v pooperačním období (6 hod)
- nejsou klinicky relevantní lékové interakce



DÁVKOVÁNÍ PREPARÁTU



KLINICKÉ POUŽITÍ - TEORIE

- jednorázový i.v. bolus (10 sec)
- v případě výskytu kurarizace po dávce 2-4 mg/kg je možné zopakovat dávku 4 mg/kg
- není doporučeno podávat steroidní nedepolarizující relaxancia do 24 hod. po podání Bridionu
- v případě nutnosti další relaxace (do 24 hod.) je třeba použít relaxans s nesteroidní strukturou



KLINICKÉ POUŽITÍ - PRAXE

Indication (choose 1 and <i>explain</i> in comments section)			
<input type="radio"/> Surgical case unexpectedly shortened	<input type="checkbox"/>	Short case with contraindication to suxamethonium	<input type="checkbox"/>
<input type="radio"/> Anaesthetist 'caught out' by relatively prolonged paralysis	<input type="checkbox"/>	Can't intubate, can't ventilate while paralysed	<input type="checkbox"/>
<input type="radio"/> Unable to adequately reverse with neostigmine in intubated patient	<input type="checkbox"/>	Continuing neuromuscular block despite neostigmine in extubated patient	<input type="checkbox"/>

- použití rocuronia nebo vekuronia
- relaxometrie
- podání 1 ampule při středním nebo mělkém bloku



KAZUISTIKA I. – 1. PODÁNÍ

- žena, 52 let
- OA: stav po polytraumatu - autonehoda,
 - stp. SIRS
 - stp. implantaci stentu pro disekci ascendentní aorty
 - stp. parciální resekci jater S 5,6
 - stp. akutním hepatálním selhání, atomboze a.hepatica
 - stp. tracheostomii
- NO: měsíc trvající subfebrilie, CT ověřená recidiva retrohepatálního abscesu, indikace CT navigované punkce



KAZUISTIKA I.

- CT navigovaná drenáž neúspěšná, indikována operační revize
- 1. operační revize – drenáž, proplach
- za 2 týdny 2. operační revize pro recidivu kolekce tekutin
- výkon proveden v UPS v celkové anestezii
- RSI v rocuroniu
- neočekávaně krátký průběh výkonu (cca 15 min)



KAZUISTIKA I.

- Bridion podán při TOF 2
- 200 mg sugammadexu
- návrat plné svalové síly do 150 sec
- extubace, spontánní ventilace dostatečná



KAZUISTIKA II.

- muž, 35 let
- OA: hypertenze, VCHGD, morbidní obezita
 - 142 > 128 kg
 - stp. laparoskopické bandáži 3 dny před přijetím
- NO: intolerance bandáže, zvrací obsah žaludku nad bandáží, nepřijímá potravu ani tekutiny
- Plán: observace, infúzní léčba ev. operační řešení



KAZUISTIKA II.

- operační výkon 2 dny po přijetí – explantace bandáže žaludku
- plánovaný výkon v CA
- RSI v rocuroniu
- operační výkon bez komplikací cca 30 min
- Bridion při TOF 3
- podáno 200 mg sugammadexu
- návrat svalové síly do 2 min



KAZUISTIKA III.

- žena, 86 let
- OA:
 - hypertenze, obezita
 - cervikální dystonie těžkého stupně
 - stp. CMP
 - syndrom spánkové apnoe
 - spondylolistéza L4 (po pádu 1997)
 - kompresivní fraktura L1 (po pádu 2005)
- NO: rozsáhlá axiální hiátová brániční hernie obsahující žaludek a transversum



KAZUISTIKA III.

- plánovaný operační výkon – repozice žaludku, pexe žaludku, hiatorafie
- CA s RSI v rocuroniu
- podán Bridion na TOF 2
- 200 mg sugammadexu
- okamžitý návrat svalové síly
- extubace, dostatečná ventilace



ÚLOHA V KLINICKÉ PRAXI

- podání pouze anesteziologem ☺
- „rescue“ podání nezajistí dýchací cesty a oxygenaci pacienta
- RUTINA nebo REGULACE nebo REZERVA ?
 - odborná společnost
 - jednotlivá pracoviště
- SWAPNET guidelines (Queensland)
- alternativa sice existuje ...
 - levná, použití u všech relaxancií
 - nelze u hlubokého bloku, nežádoucí účinky



Queensland Statewide Sugammadex Usage Form

Anaesthetist: _____
 Hospital: _____
 Date: _____

(For Patient Label Use)
 Name: _____
 UR No: _____
 DOB: _____

Patient details

Weight _____
 Age _____

Relevant comorbidities _____

Operation

.....

NMBD used

Rocuronium
 Vecuronium

Indication (choose 1 and explain in comments section)

Surgical case unexpectedly shortened <input type="checkbox"/>	Short case with rebrandication to succinylcholine <input type="checkbox"/>
Anaesthetist 'caught out' by relatively prolonged paralysis <input type="checkbox"/>	Can't intubate, can't ventilate while paralysed <input type="checkbox"/>
Unable to adequately reverse with neostigmine in intubated patient <input type="checkbox"/>	Continuing neuromuscular block despite neostigmine in extubated patient <input type="checkbox"/>

NM Monitoring

Quantitative (eg Datex AMG) Qualitative (eg Fisher Psyska PNS)

Monitoring prior to Sugammadex given (eg TOFR, PTC, number of twitches) _____

Time (sec) to TOFR >70% No fade on DBS: _____

Time (sec) to TOFR >90%: _____

Details of Authorisation & Administration

Name of Requesting Anaesthetist	Date
Position	Time of Request
Name of Authorising Anaesthetist	Date
Position	Time of Authorisation
Dose Administered AND Number and Size of Vials used.....(2mL).....(5mL)	Time of Administration

Impact/Outcome of Administration

.....

Follow up: Document any Adverse &/or Serious Adverse Events

.....

Reasons for Use/Comments

.....

This Form must be immediately forwarded to:

- Pharmacy Department, and
- Department Quality Lead or nominated person, and

After de-identifying the patient details by fax to 3131 6583 or email: QHMAC.Secretariat@health.qld.gov.au (with subject heading "Sugammadex Audit").

BRIDION®

