

David R. Bevan
Vancouver, BC.

Editorial

Neuromuscular relaxants – 1997

THE sixth *International Neuromuscular Meeting* was held in Paris in August. The original meeting, in London in 1975, was to act as a forum for investigators and industry (Burroughs Wellcome and Organon) in the hope that such a liaison would lead to the development of muscle relaxants needed by the clinician. In so far as the intermediate relaxants, atracurium and vecuronium, were developed, the meetings can claim some success. The inaugural meeting is seldom counted as the first which was held in San Francisco in 1979 followed by Boston (1983), Los Angeles (1987), Montréal (1992) and Tokyo (1994). Strictly, the Paris meeting was the Seventh!

In Paris, a combination of basic scientists, clinical pharmacologists and anaesthetists led to detailed discussion of many aspects of the pharmacological modification of signal transduction by the pentameric acetylcholine receptor at the neuromuscular junction. Three topics had particular relevance for clinicians.

Perhaps the most important was the presentation by J. Viby-Mogensen (Copenhagen, Denmark) of a controlled study examining the incidence of postoperative pulmonary complications (POPC) after the use of pancuronium, atracurium or vecuronium during anaesthesia.¹ Pulmonary complications were defined as the combination of clinical signs and radiological evidence of atelectasis or infiltration occurring up to six days following surgery. (One of the authors, H. Berg, had previously received the Radiometer prize for original research after presentation of the paper at the Scandinavian Anaesthesia Society Congress in June). Although residual neuromuscular block, particularly after the use of long-acting relaxants, has been recognised for nearly 20 years,² no previous investigation has been able to demonstrate that this resulted in adverse effects. In this multicentre, prospective, study of 691 patients undergoing abdominal, gynaecological or major orthopaedic procedures and randomized for the choice of relaxant (pancuronium, vecuronium, atracurium), POPC occurred in 20 (8.7%) who had received pancuronium, 14 (6.1%) after vecuronium and 13 (5.6%) in the atracurium group. Multiple regression analysis demonstrated that abdominal surgery, age, and

duration of surgery were general risk predictors. Pancuronium was a risk factor when combined with a train-of-four ratio of < 0.7 in the Recovery Room. The authors calculated that the risk of development of POPC in a 70-year-old man undergoing long-lasting abdominal surgery was about 45% in a patient who had received pancuronium and who was left with a TOF < 0.7 after surgery compared with 15% if either atracurium or vecuronium had been used.

The message is clear. If long-acting muscle relaxants are used, it is essential to demonstrate that recovery has progressed to a TOF ratio > 0.7 at the end of surgery if an increased incidence of postoperative pulmonary complications is to be avoided. With this in mind, it is difficult to support the Duke University Clinical Guidelines suggesting that "succinylcholine and pancuronium are the default relaxants and should be considered for each procedure that requires muscle relaxation."³ Lubarsky *et al.*, in Durham, North Carolina, should continue their studies into the postoperative period before claiming that such a policy does not induce adverse outcomes.

Dr. Marie-Claire Laxenaire (Nancy, France) gave an authoritative review of present knowledge of anaphylaxis during anaesthesia. Since 1984, muscle relaxants have been responsible for 60–80% of reported anaphylactic reactions during anaesthesia in France.⁴ Whilst the incidence due to relaxants has decreased from 81% in 1984–9 to 62% in 1997, that due to latex has increased from 0.5 to 17%. Vecuronium was responsible for most (one third) of the reactions, in keeping with its major market share, and was followed by succinylcholine and atracurium. However, the use of succinylcholine has decreased in France and now accounts for only about 5% of the use of relaxants. Nevertheless, it is responsible for 30% of the anaphylactic reactions.

Dr. Laxenaire suggested that all anaphylactic reactions should be investigated promptly. Initially, blood should be obtained within two hours to determine plasma histamine and trypsin concentrations, and to measure serum IgE against quaternary ammonium compounds. Four to six weeks later, skin testing (prick and intradermal) should be performed. A positive skin test must be followed by testing to **all** muscle relaxants as cross-sensitivity occurs in 75% of patients investigated.

No premedication (H_1 or H_2 blockade, steroids) can prevent anaphylactic shock from occurring. The only way to avoid such a reaction in a sensitive patient is to avoid the allergen causing the reaction – forever.

Surprisingly, only one new neuromuscular blocking agent, ORG 9487, was discussed in Paris. This experimental aminosteroid relaxant has low potency (ED_{95} , $1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$), a rapid onset and short duration of action. Tracheal intubating conditions are good-excellent 60 sec after $1.5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, and are followed by a clinical duration of about 15–20 min. With large or repeated doses, the recovery index gradually increases, probably a result of accumulation of the 3-OH metabolite that is cleared more slowly than the parent compound. There is some dispute whether early recovery can be induced by reversal with neostigmine given 2–5 min after the relaxant. A previous study had suggested that when neostigmine was administered 5 min after $1.3 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ORG 9487, a TOF of 0.7 was reached within 10 min.⁵ However, in Paris, Mills *et al.* (Liverpool, England) were unable to confirm this observation.⁶ Early reversal would be a considerable advantage in situations when prompt recovery from a relaxant bolus were required. The combination of rapid onset and quick recovery, either spontaneous or assisted, would make the drug a potential candidate as a non-depolarizing succinylcholine replacement.

In the current issue of the *Canadian Journal of Anaesthesia*, Schiere *et al.* compared equipotent doses of vecuronium and ORG 9487 and showed, as expected, that ORG 9487 had a more rapid onset and shorter duration than vecuronium. Also, the duration of maintenance doses of ORG 9487 was shorter than those of vecuronium whether preceded by ORG 9487 or by vecuronium.⁷ It appears that ORG 9487 offers some advantages over currently available relaxants. However, the onset time is only slightly shorter than that of rocuronium. Further studies to confirm early reversibility, cardiovascular stability and behaviour under different conditions will be necessary before its introduction into clinical practice.

Les myorelaxants – 1997

En août, avait lieu à Paris le sixième congrès international sur la transmission neuromusculaire. La réunion initiale tenue à Londres en 1975 devait servir de tribune pour les chercheurs et pour l'industrie (Burroughs Wellcome et Organon) et paver la voie au développement de nouveaux myorelaxants destinés aux cliniciens. Si on considère que, depuis, des relaxants de durée intermédi-

aire, l'atracurium et le vécuronium, ont été commercialisés, on peut dire que cette réunion a été fructueuse. En fait, la réunion de Paris était plutôt la septième car on oublie souvent de compter celle de Londres comme la première qui fut suivie de celle de San Francisco en 1979, celle de Boston (1987), de Los Angeles (1987), de Montréal (1990) et de Tokyo (1994).

À Paris, un regroupement de fundamentalistes, de pharmacologues cliniciens et d'anesthésistes ont discuté dans les détails les nombreux aspects de la modulation pharmacologique de la transmission des signaux par le récepteur pentamérique acétylcholinique de la jonction neuromusculaire. Trois sujets présentaient un intérêt particulier pour le clinicien.

J. Viby-Mogensen (Copenhague, Danemark) a sans doute évoqué un des points les plus importants : l'incidence des complications pulmonaires postopératoires (CPPO) consécutives à l'emploi du pancuronium, de l'atracurium et du vécuronium pendant l'anesthésie.¹ Les auteurs (un d'eux, H. Berg avait auparavant reçu le prix *Radiometer* de la recherche originale pour ce travail présenté au congrès de la *Scandinavian Anaesthesia Society* en juin) avaient défini les complications pulmonaires postopératoires comme une association de signes cliniques et radiologiques survenant dans les six jours suivant l'intervention. Bien que la curarisation résiduelle, surtout secondaire à l'administration de relaxants de longue durée d'action, ait été reconnue depuis au moins 20 ans,² aucune recherche antérieure n'avait réussi à démontrer sa relation de causalité avec ces effets malheureux. Au cours de cette étude multicentrique prospective de 691 patients soumis à une chirurgie viscérale, gynécologique ou orthopédique majeure avec randomisation sur le choix des relaxants (pancuronium, vécuronium, atracurium), les auteurs ont observé des CPPO chez 10 (8,7%) de ceux qui avaient reçu du pancuronium, chez 14 (6,1%), du vécuronium et 13 (5,6%), de l'atracurium. Une analyse de régression multiple a révélé que le site abdominal, l'âge du patient et la durée de l'intervention constituaient des prédicteurs de risque généraux. Lorsqu'associé à un rapport train-de-quatre (TOF) $< 0,7$ à la salle de réveil, le pancuronium représentait aussi un facteur de risque. Les auteurs ont calculé qu'un homme de 70 ans, soumis à une chirurgie viscérale prolongée dont le rapport TOF était inférieur à 0,7 après l'intervention, encourait un risque de CPPO de 45% s'il avait reçu du pancuronium comparativement à 15% s'il avait reçu de l'atracurium ou du vécuronium.

Le message est clair. Si on utilise des relaxants musculaires de longue durée d'action, il est essentiel de confirmer que la récupération a progressé à un TOF $> 0,7$ à la fin de l'intervention si on veut éviter d'accroître l'incidence des CPPO. Avec cette information, il est difficile d'appuyer la ligne de conduite proposée

par les directives de l'université Duke selon lesquelles «la succinylcholine et le pancuronium sont les relaxants de base et devraient être considérés pour toutes les interventions qui nécessitent un relâchement musculaire». ³ Lubarsky *et al.* de Durham en Caroline du Nord devraient continuer leurs recherches sur la période postopératoire avant de préconiser une pratique susceptible de provoquer des effets néfastes.

Le Dr Marie-Claire Laxenaire (Nancy, France), une autorité dans le domaine, a présenté une revue des connaissances actuelles sur l'anaphylaxie pendant l'anesthésie générale. Depuis 1984, les relaxants musculaires ont été responsables de 60 à 80% des réactions anaphylactiques rapportées en France. ⁴ Alors que l'incidence des réactions causées par les myorelaxants a diminué de 81% en 1984-9 à 62% en 1997, les réactions au latex augmentaient de 0,5 à 17%. En proportion avec sa part importante du marché, le vécuronium était responsable de la plus grande partie (un tiers) des réactions, suivi de la succinylcholine et de l'atracurium. Cependant, en France, on utilise moins la succinylcholine qui ne représente maintenant que 5% de tous les myorelaxants administrés. Néanmoins, la succinylcholine demeure responsable de 30% de toutes les réactions anaphylactiques.

Le Dr Laxenaire propose d'explorer sans tarder toute réaction anaphylactique. Au départ, il faudrait prélever du sang dans les deux heures pour le dosage des concentrations plasmatiques d'histamine et de trypsine et pour le titrage sérique de l'IgE en présence de composés ammonium tertiaire. Quatre ou six semaines plus tard, les épreuves cutanées (piqûre et intradermoréaction) devraient suivre. Comme 75% des patients étudiés sont sujets à une sensibilité croisée, tout test cutané positif devrait être répété avec chacun des myorelaxants. Aucune prémédication (inhibiteurs H₁ et H₂, stéroïdes) ne peut prévenir le choc anaphylactique. Pour les patients connus comme sensibles, la seule prévention efficace consiste à éviter tout contact avec l'allergène en cause et pour toujours.

À notre grande surprise, un seul nouveau relaxant musculaire a été présenté à Paris. Il s'agit d'un aminostéroïde expérimental de faible puissance (ED₉₅ 1 mg.kg⁻¹) d'installation rapide et de courte durée d'action. Les conditions d'intubation sont de bonnes à excellentes 60 s après l'administration de 1,5 mg.kg⁻¹ et la curarisation ne dure que de 15 à 20 min. Avec des doses plus importantes ou répétées, l'index de récupération augmente graduellement, résultat probable de l'accumulation du métabolite 3-OH dont l'élimination est plus lente que le produit original. Une récupération précoce peut survenir si on administre de la néostigmine 2 à 5 min après le relaxant. ⁵ Une étude antérieure avait en effet suggéré que lorsque la néostigmine était administrée 5 min après 1,3 mg.kg⁻¹ d'ORG 9487, le TOF remontait

à 0,7 en moins de 10 min. ⁶ Cependant, à Paris, Mills *et al.* (Liverpool, Angleterre) ont été incapables de confirmer cette observation. ⁶ Une réversibilité précoce pourrait procurer un avantage considérable dans les situations où la récupération s'impose après un simple bolus. ⁵ L'association installation et récupération rapides, cette dernière spontanée ou assistée, désigne cet agent non dépolarisant comme candidat potentiel pour le remplacement de la succinylcholine.

Dans le numéro présent du *Journal Canadien d'Anesthésie*, Schiere *et al.* ont comparé des doses équipotentes d'ORG 9487 et de vécuronium et ont montré comme prévu que l'ORG 9487 avait un début et une durée d'action plus courts que le vécuronium. En outre, les doses d'entretien de l'ORG 9487 agissent moins longtemps que celles du vécuronium qu'elles soient précédées de l'ORG 9487 ou du vécuronium. ⁷ L'ORG 9487 semble donc qu'offrir certains avantages sur les relaxants déjà en usage. Cependant, son délai d'installation n'est que légèrement plus court que celui du rocuronium. Il sera nécessaire de réaliser des études ultérieures pour confirmer la rapidité de sa réversibilité et son innocuité cardiovasculaire et évaluer son comportement sous différentes conditions avant de l'introduire en clinique.

References

- 1 Viby-Mogensen J, Berg H, Roed J, Mortensen CR, Engbak J, Skovgaard LT, Krintel JJ. Residual neuromuscular block is a risk factor for postoperative pulmonary complications. *Acta Anaesthesiol Scand* (in press).
- 2 Viby-Mogensen J, Jorgensen BC, Ording H. Residual curarization in the recovery room. *Anesthesiology* 1979; 50: 539-41.
- 3 Lubarsky DA, Glass PSA, Ginsberg B, *et al.* The successful implementation of pharmaceutical practice guidelines. *Anesthesiology* 1997; 86: 1145-60.
- 4 Laxenaire MC *et le groupe d'étude des réactions anaphylactiques peranesthésiques*. Troisième enquête multicentrique française (1992-1994). *Ann Fr Anesth Réanim* 1996; 15: 1211-8.
- 5 Wierda JMKH, Van den Broek L, Proost JH, Verbaan BW, Hennis PJ. Time course of action and endotracheal intubating conditions of Org 9487, a new short-acting steroidal muscle relaxant; a comparison with succinylcholine *Anesth Analg* 1993; 77: 579-84.
- 6 Mills KG, Scott JM, Parker CJR, Hunter JM. Reversal of single and incremental doses of Org 9487. *Eur J Anaesthesiol* 1997; 14(Suppl 16): 30-1.
- 7 Scar S, van den Broek L, Proost JH, Molenbuur B, Wierda JMKH. Comparison of vecuronium with ORG 9487 and their interaction. *Can J Anaesth* 1997; 44: 1138-43.