The impact of changes in drug availability for hemodynamic management in pheochromocytoma: prêt-à-porter or tailor-made?

Michael James, MBChB, PhD

Received: 17 August 2015 / Accepted: 1 September 2015 / Published online: 11 September 2015
© Canadian Anesthesiologists' Society 2015

Many aspects of the perioperative management of pheochromocytomas and paragangliomas remain contentious, largely because randomized-controlled trials of various therapeutic options are simply not possible in these relatively rare conditions. The situation is rendered even less amenable to scientific endeavour by the fact that the presentation of these tumours may vary greatly. No tumour or disease process is capable of causing a more diversified constellation of manifestations than pheochromocytoma and its associated pathologic entities.¹ Much of this heterogeneity is due to wide-ranging variations in the types and relative amounts of catecholamines produced.² The best approach we can foresee is to rely on case reports and case series in which various therapeutic options have been tried and use these as precedents to guide management.

Careful preoperative evaluation and management of these patients are regarded as substantial contributors to the remarkable reduction in perioperative mortality that has been achieved in the last 60 years. From being a very high-risk procedure, the surgical mortality associated with catecholamine-secreting tumours is now of the order of 0–3%. Our experience of over 120 cases suggests that mortality is more associated with inoperable tumours rather than hemodynamic catastrophes, although morbidity may be associated to some degree with hemodynamic disturbances as well as technical surgical difficulties.³ One of the factors to which this marked improvement has been attributed is preoperative alpha-adrenergic blockade

which has been the mainstay of preoperative preparation. Indeed, this treatment has a long track record of safe use,⁴ providing preoperative blood pressure control and the potential for plasma volume expansion prior to surgery that may lead to better control of post-excision hypotension. Nevertheless, these approaches have not been conclusively shown to alter outcomes.

Phenoxybenzamine has been the standard drug used on the basis of its non-competitive alpha-blocking abilities that limit the risk of breakthrough hypertensive episodes during surges of catecholamine release. Unfortunately, this agent has almost no other current clinical application and is therefore gradually disappearing from the marketplace throughout the world. In South Africa, phenoxybenzamine has not been available for the last 20 years. Recently, phenoxybenzamine has also become unavailable in Canada, and its absence has raised the issue of alternative approaches to the preoperative and intraoperative management of pheochromocytoma patients.

In this edition of the *Journal*, Thanapaalasingham *et al.* report the use of metyrosine as an alternative to phenoxybenzamine for the preoperative preparation of a patient with an adrenal pheochromocytoma.⁵ In order to examine the comparative efficacy of metyrosine against phenoxybenzamine as a single agent, they withdrew the existing alpha blockade prior to establishing treatment with metyrosine. Labetalol was briefly introduced in the 24 hr prior to surgery. Blood pressure control during the preoperative period and intraoperative hemodynamic stability were regarded as less than satisfactory, and the authors concluded that metyrosine was not a suitable singular agent for preoperative preparation of these patients.

Metyrosine is an inhibitor of tyrosine hydroxylase, the rate-limiting enzyme in catecholamine synthesis. As

M. James, MBChB, PhD (✉)
Department of Anaesthesia, University of Cape Town, Anzio
Road, Observatory, Cape Town 7925, South Africa
e-mail: mike.james@uct.ac.za

levels of this enzyme are increased in adrenal pheochromocytomas, it would appear to be a reasonably sound choice for limiting the levels of catecholamines in these patients. Nevertheless, the drug has an array of adverse side effects that have limited its routine use, including sedation, depression, extrapyramidal side effects, negative inotropic properties, and galactorrhea. Currently, metyrosine is mainly restricted to use in combination with alpha-adrenergic blocking agents in the management of unresectable malignant catecholamine-secreting tumours.⁶

A variety of alternative approaches have been suggested in the absence of phenoxybenzamine, and there is no universally accepted method of preoperative blood pressure control.⁷ The most logical replacement for phenoxybenzamine is another alpha-blocking drug, but the alternatives (prazosin, terazosin, and doxazosin) are competitive antagonists that will allow breakthrough hypertensive episodes and possibly greater intraoperative hemodynamic instability. Certainly, my own experience using doxazosin as the primary alpha blocker preoperatively strongly suggests that intraoperative hemodynamic stability was greater when phenoxybenzamine was available. A more recent alpha₁ antagonist, urapidil, has also been favorably reviewed.⁸ In addition, various calcium channel blocking drugs have also been suggested, including nicardipine.⁹ Other authors have questioned the need for routine preoperative preparation of any kind except for the management of severe hypertension and cardiac dysfunction.¹⁰

The loss of phenoxybenzamine to Canadian practice need not be regarded as a crisis, as there are numerous alternatives available and a lack of solid scientific evidence to support phenoxybenzamine over its alternatives. Indeed, this forced change in practice may be regarded as an opportunity to develop new strategies and establish new standards. Similar exigent circumstances led to the discovery of magnesium sulfate's usefulness as an agent in the management of pheochromocytoma when the other available drugs had failed to provide adequate hemodynamic control.¹¹

In view of the controversies surrounding preoperative preparation for these patients, perhaps the best course of action is not to adopt a rigid protocol but rather to use a more tailored preoperative management strategy to suit the individual needs of each patient. Thus, in a patient with an asymptomatic catecholamine-secreting tumour, it may well be justified to use no preoperative preparation and instead to plan only for careful hemodynamic control for the intraoperative period. Symptomatic patients clearly do need preoperative management, and this should be based on their need for blood pressure control and alleviation of symptoms. Careful preoperative management is also indicated in patients with catecholamine-associated

cardiac abnormalities, particularly cardiomyopathies, and such patients may require preoperative critical care admission in order to stabilize their hemodynamic state.¹² Our own current practice is the graded administration of doxazosin in order to achieve appropriate blood pressure control and symptomatic relief. We do not administer any beta-blockade unless specifically indicated by the presence of myocardial ischemia or uncontrollable tachycardia. In addition, variable periods of preparation are suggested, and our practice is to spend little more than one week readying the patients. Other preparations, such as high-quality imaging to assist the operation, may be performed during this period. There appears to be little justification for prolonged delay in performing surgery solely for the purpose of institution of alpha-adrenergic blockade. Furthermore, clinically relevant plasma volume expansion does not seem to occur to any great extent¹⁰ except in acute crisis management.¹²

The withdrawal of phenoxybenzamine from Canadian practice clearly requires those practitioners involved in the management of pheochromocytomas to rethink their strategies. Indeed, the variety of alternative approaches available, coupled with insufficient evidence to mandate any one particular approach, allows for a more tailor-made strategy in the management of pheochromocytoma.

L'impact de la disponibilité variable des médicaments pour la gestion hémodynamique du phéochromocytome: prêt-à-porter ou sur mesure?

De nombreux aspects de la gestion péri-opératoire des phéochromocytomes et des paragangliomes font encore débat, largement parce qu'il n'est simplement pas possible de mener des essais randomisés contrôlés avec les différentes options thérapeutiques sur ces affections relativement rares. Cette situation est rendue d'autant moins ouverte à une investigation scientifique que le tableau clinique de ces tumeurs est très variable. Aucune tumeur ou maladie, autre que le phéochromocytome et les entités pathologiques qui lui sont associées, n'est capable d'entraîner une telle constellation de manifestations différentes.¹ Une grande partie de cette hétérogénéité est liée à l'étendue et aux importantes variations quantitatives et qualitatives de catécholamines produites.² La meilleure approche que nous pouvons entrevoir est de se fier aux

rapports et aux séries de cas dans lesquelles différentes options thérapeutiques ont été essayées et de les utiliser comme précédents pour guider leur gestion.

Une évaluation préopératoire et une prise en charge prudentes de ces patients sont vues comme les facteurs contributifs majeurs de la remarquable réduction de la mortalité péri-opératoire obtenue au cours de 60 dernières années. Considérée initialement comme une intervention à très haut risque, la mortalité chirurgicale associée aux tumeurs sécrétant des catécholamines est maintenant de l'ordre de 0 % à 3 %. Notre expérience sur plus de 120 cas suggère que la mortalité est davantage associée au caractère inopérable de certaines tumeurs, plutôt qu'à des catastrophes hémodynamiques, bien que la morbidité puisse être associée dans une certaine mesure avec des perturbations hémodynamiques ou des difficultés techniques au cours de l'intervention.³ L'un des facteurs auquel cette amélioration marquée a été attribuée est le blocage alpha adrénergique préopératoire qui est le pilier de la préparation préopératoire. De fait, ce traitement est déjà utilisé depuis longtemps de manière sécuritaire,⁴ permettant un contrôle préopératoire de la pression artérielle et la possibilité d'une expansion du volume plasmatique avant la chirurgie pouvant conduire à un meilleur contrôle de l'hypotension post résection. Toutefois, ces démarches n'ont pas modifié les résultats de manière décisive.

La phénoxybenzamine a été le médicament de référence utilisé sur la base de ses capacités alpha-bloquantes non compétitives qui limitent le risque d'épisodes hypertensifs soudains liés à la libération brutale de catécholamines. Malheureusement, ce médicament n'a pratiquement aucune autre application clinique et disparaît graduellement du marché à travers le monde. La phénoxybenzamine n'est plus disponible en Afrique du Sud depuis vingt ans. Récemment, la phénoxybenzamine est également devenue indisponible au Canada et son absence a soulevé la question des solutions de substitution pour la gestion préopératoire et peropératoire des patients atteints de phéochromocytome.

Dans ce numéro du *Journal*, Thanapaalasingham *et coll.* décrivent l'utilisation de la métyrosine en remplacement de la phénoxybenzamine pour la préparation préopératoire d'un patient ayant un phéochromocytome corticosurrénalien.⁵ Afin d'étudier l'efficacité comparée de la métyrosine et de la phénoxybenzamine en monothérapie, ils ont arrêté le traitement alpha-bloquant en place avant de commencer le traitement par la métyrosine. Du labetalol a été brièvement introduit dans les 24 heures précédant la chirurgie. Le contrôle de la pression artérielle pendant la période préopératoire et la stabilité hémodynamique dans la période peropératoire ont été jugés moins que satisfaisants et les auteurs en ont conclu que la métyrosine

n'était pas un produit adapté pour une monothérapie de préparation préopératoire chez ces patients.

La métyrosine est un inhibiteur de la tyrosine hydroxylase, enzyme limitant du taux de synthèse des catécholamines. La concentration de cet enzyme augmente dans les phéochromocytomes corticosurrénaliens et il semble donc raisonnablement justifié de le cibler pour limiter les taux de catécholamines chez ces patients. Néanmoins, le médicament entraîne une série d'effets secondaires nocifs qui ont limité son utilisation régulière; il s'agit notamment de sédation, dépression, effets indésirables extrapyramidaux, propriétés inotropes négatives et galactorrhée. Actuellement, l'utilisation de la métyrosine est surtout restreinte à une association avec des alpha bloqueurs dans la gestion des tumeurs malignes inopérables sécrétant des catécholamines.⁶

Différentes approches de substitution ont été proposées en l'absence de phénoxybenzamine, mais il n'existe aucune méthode universellement acceptée de contrôle de la pression artérielle préopératoire.⁷ Le produit de substitution de la phénoxybenzamine le plus logique est un autre alpha-bloqueur, mais les possibilités (prazosine, térazosine et doxazosine) sont des antagonistes compétitifs qui permettront des épisodes hypertensifs aigus et une plus grande possibilité d'instabilité hémodynamique peropératoire. Mon expérience personnelle de l'utilisation de la doxazosine comme principal alpha-bloqueur en préopératoire me laisse fortement penser qu'une plus grande stabilité hémodynamique peropératoire était obtenue lorsque la phénoxybenzamine était disponible. Un alpha-bloqueur plus récent, l'uradipil, a également reçu des commentaires favorables.⁸ De plus, différents bloqueurs des canaux calciques ont été également proposés, dont la nicardipine.⁹ D'autres auteurs ont remis en question le besoin d'une préparation préopératoire systématique de tout type, hormis pour la gestion de l'hypertension sévère et des troubles graves de la fonction cardiaque.¹⁰

Il ne faut pas considérer la perte de la phénoxybenzamine au Canada comme une crise, car nous disposons de nombreuses autres possibilités et il y a un manque de données scientifiques probantes solides en faveur de la phénoxybenzamine par rapport à ces autres possibilités. En fait, ce changement forcé dans la pratique peut être vu comme une occasion de développer de nouvelles stratégies et d'établir de nouvelles normes. Des circonstances incontournables similaires ont conduit à la découverte de l'utilité du sulfate de magnésium dans la gestion du phéochromocytome quand aucun autre médicament disponible n'avait permis d'obtenir un contrôle hémodynamique satisfaisant.¹¹

Compte tenu des controverses entourant la préparation préopératoire de ces patients, la meilleure conduite à tenir

n'est peut-être pas d'adopter un protocole rigide mais plutôt d'utiliser une stratégie de gestion préopératoire davantage personnalisée pour répondre aux besoins individuels de chaque patient. Ainsi, chez un patient ayant une tumeur sécrétrice de catécholamines asymptomatique, il peut être tout à fait justifié de ne pas utiliser de préparation préopératoire mais de prévoir uniquement un contrôle hémodynamique soigneux pour la période peropératoire. Les patients symptomatiques nécessitent indiscutablement une prise en charge préopératoire et celle-ci doit se baser sur le besoin de contrôler leur pression artérielle et de soulager leurs symptômes. Une gestion préopératoire soignée est aussi indiquée chez les patients ayant des anomalies cardiaques associées aux catécholamines, notamment les cardiomyopathies, et ces patients peuvent nécessiter une hospitalisation préopératoire en unité de soins intensifs afin de stabiliser leur état hémodynamique.¹² Notre propre pratique actuelle comporte une administration graduelle de doxazosine afin d'obtenir un contrôle adéquat de la pression artérielle et un soulagement des symptômes. Nous n'administrons aucun bêta-bloquant hormis en cas d'indication spécifique, telle que l'existence d'une ischémie myocardique ou une tachycardie incontrôlable. De plus, la période de préparation suggérée est variable et notre pratique est de passer un peu plus d'une semaine à la préparation des patients. D'autres préparatifs, tels qu'une imagerie de haute qualité pouvant contribuer à l'intervention, sont effectués au cours de cette période. Il semble y avoir peu de justification à retarder l'intervention chirurgicale dans le seul but d'instaurer un blocage alpha adrénergique. En outre, une expansion du volume plasmatique cliniquement pertinente ne semble pas se produire dans une grande mesure¹⁰ hormis en cas de gestion de crise aiguë.¹²

Manifestement, le retrait de la phénoxybenzamine de la pharmacopée canadienne demande aux praticiens impliqués dans la gestion des phéochromocytomes de repenser leurs stratégies. Différentes approches de substitution sont effectivement disponibles, couplées à des données probantes insuffisantes pour soutenir clairement l'une d'entre elles en particulier; cela permet

d'adopter une stratégie plus personnalisée de la gestion du phéochromocytome.

Conflicts of interest None declared.

Conflits d'intérêts Aucun déclaré.

References

1. *Manger WM*. The protean manifestations of pheochromocytoma. *Horm Metab Res* 2009; 41: 658-63.
2. *Eisenhofer G, Pacak K, Huynh TT, et al*. Catecholamine metabolomic and secretory phenotypes in phaeochromocytoma. *Endocr Relat Cancer* 2011; 18: 97-111.
3. *Plouin PF, Duclos JM, Soppelsa F, Boulil G, Chatellier G*. Factors associated with perioperative morbidity and mortality in patients with pheochromocytoma: analysis of 165 operations at a single center. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1480-6.
4. *Ramakrishna H*. Pheochromocytoma resection: Current concepts in anesthetic management. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2015; 31: 317-23.
5. *Thanapaalasingham K, Pollmann AS, Schelew B*. Failure of metyrosine therapy for preoperative management of pheochromocytoma: a case report. *Can J Anesth* 2015; 62: this issue. DOI: [10.1007/s12630-015-0480-2](https://doi.org/10.1007/s12630-015-0480-2)
6. *Ahmed I, Jepegnanam C*. Recognition and management of phaeochromocytoma. *Anaesth Intensive Care Med* 2014; 15: 465-9.
7. *Mazza A, Armigliato M, Marzola MC, et al*. Anti-hypertensive treatment in pheochromocytoma and paraganglioma: current management and therapeutic features. *Endocrine* 2014; 45: 469-78.
8. *Habbe N, Ruger F, Bojunga J, Bechstein WO, Holzer K*. Urapidil in the preoperative treatment of pheochromocytomas: a safe and cost-effective method. *World J Surg* 2013; 37: 1141-6.
9. *Siddiqi HK, Yang HY, Laird AM, et al*. Utility of oral nicardipine and magnesium sulfate infusion during preparation and resection of pheochromocytomas. *Surgery* 2012; 152: 1027-36.
10. *Lentschener C, Gaujoux S, Tesniere A, Dousset B*. Point of controversy: perioperative care of patients undergoing pheochromocytoma removal-time for a reappraisal? *Eur J Endocrinol* 2011; 165: 365-73.
11. *James MF*. The use of magnesium sulfate in the anesthetic management of pheochromocytoma. *Anesthesiology* 1985; 62: 188-90.
12. *James MF, Cronje L*. Pheochromocytoma crisis: the use of magnesium sulfate. *Anesth Analg* 2004; 99: 680-6.