

# *Sugammadex: A Revolutionary Approach to Neuromuscular Antagonism*

Pr Christophe Baillard  
Service Anesthésie-réanimation  
CHU Avicenne Bobigny, France



Pourquoi antagoniser la curarisation?

## Incidence en France de la curarisation résiduelle

British Journal of Anaesthesia 84 (3): 394-5 (2000)

BJA

### SHORT COMMUNICATIONS

#### Residual curarization in the recovery room after vecuronium†

C. Baillard<sup>1\*</sup>, G. Gehan<sup>1</sup>, J. Reboul-Marty<sup>2</sup>, P. Larmignat<sup>1</sup>, C. M. Samama<sup>1</sup> and M. Cupa<sup>1</sup>

568 patients consécutifs sur période de 3 mois

extubation au bloc = 435

$T_4/T_1 < 0,7$  en SSPI → 145 (33%)

$T_4/T_1 < 0,9$  en SSPI → 271 (62%)

## Incidence en France de la curarisation résiduelle

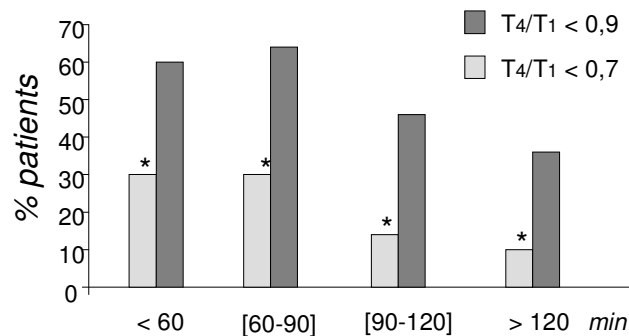
Anesthesiology 2003; 98:1042-8

© 2003 American Society of Anesthesiologists, Inc. Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

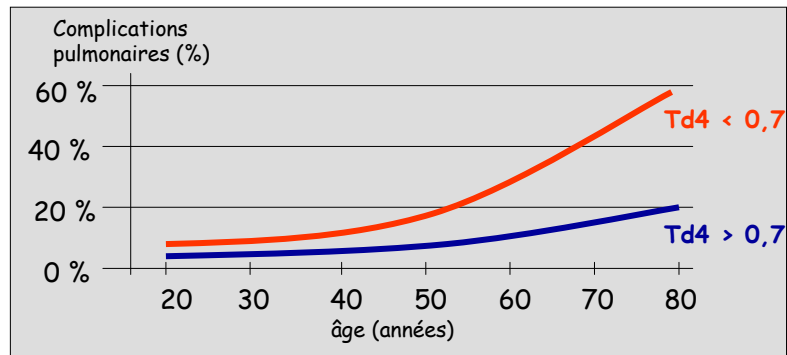
#### Residual Paralysis in the PACU after a Single Intubating Dose of Nondepolarizing Muscle Relaxant with an Intermediate Duration of Action

Bertrand Debaene, M.D.,\* Benoit Plaud, M.D.,† Marie-Pierre Dilly, M.D.,‡ François Donati, Ph.D., M.D., F.R.C.P.C.§

526 patients consécutifs sur période de 8 mois



La curarisation résiduelle est un facteur de risque indépendant de complications respiratoires post-opératoires.



Berg, H., et al., *Residual neuromuscular block is a risk factor for postoperative pulmonary complications ... Acta Anaesthesiol Scand*, 1997

Peut on éviter  
la curarisation résiduelle ?

« Les tests cliniques ne suffisent pas à garantir l'absence de curarisation résiduelle ; le monitoring instrumental constitue l'élément principal du suivi de la décurarisation »

Conférence de consensus : (1999)  
Indications de la curarisation en anesthésie

Peut on éviter  
la curarisation résiduelle ?

« La décurarisation pharmacologique est recommandée si la décurarisation complète ne peut être affirmée. Il n'existe pas de contre-indication à la décurarisation pharmacologique, en dehors de circonstances exceptionnelles »

Conférence de consensus : (1999)  
Indications de la curarisation en anesthésie

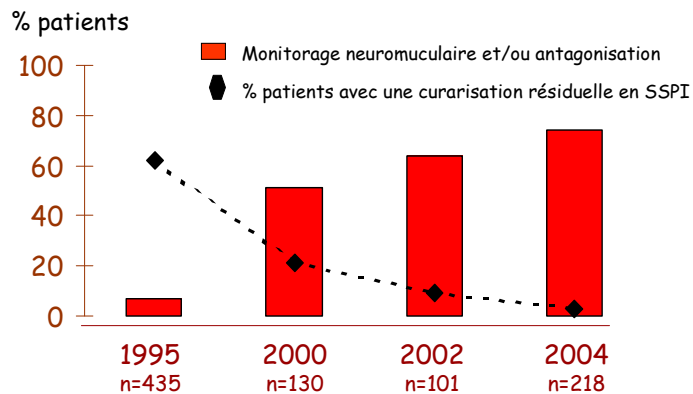
*Incidence en France de la curarisation résiduelle*

British Journal of Anaesthesia Page 1 of 5  
doi:10.1093/bja/aa240

BJA

Postoperative residual neuromuscular block: a survey of management

C. Baillard\*, C. Clec'h, J. Catineau, F. Salhi, G. Gehan, M. Cupa and C. M. Samama



## Antagonistes des myorelaxants

Objectif :

- Accélérer la vitesse de décurarisation afin d'
- Eviter la présence d'une curarisation résiduelle postopératoire, source de complications respiratoires.

Molécule utilisée en France : Prostigmine (Néostigmine®)

Mécanisme d'action : Inhibition de l'acétylcholinestérase

↑ Acétylcholine fente synaptique

↑ compétition avec les myorelaxants au niveau des récepteurs cholinergiques

## Antagonistes des myorelaxants

Prostigmine (Néostigmine®)

Mécanisme d'action : Inhibition de l'acétylcholinestérase

- ≠ de la notion habituelle d'antagoniste (BZD- opioïdes)
- Délai d'action <sup>+++</sup> (effet non immédiat) : 7-11 minutes
- ↑ de l'Ach disponible au niveau des récepteurs nicotiniques (objectif recherché)
- ↑ de l'Ach disponible au niveau des récepteurs muscariniques (à l'origine des effets indésirables)

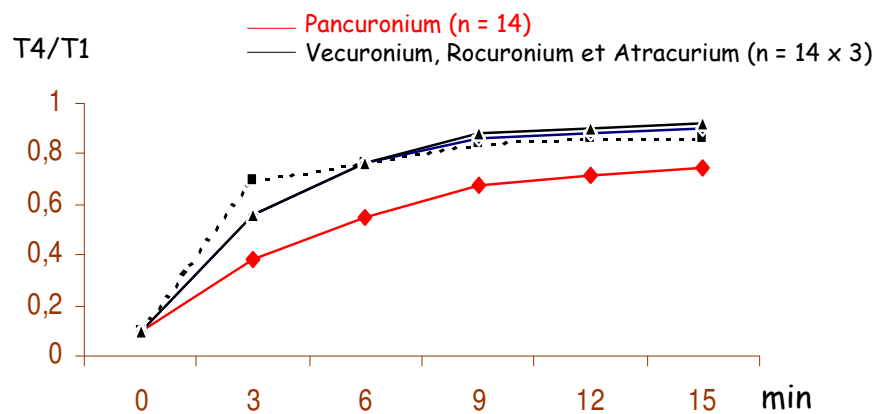
## Antagonistes des myorelaxants

Prostigmine (Néostigmine®)

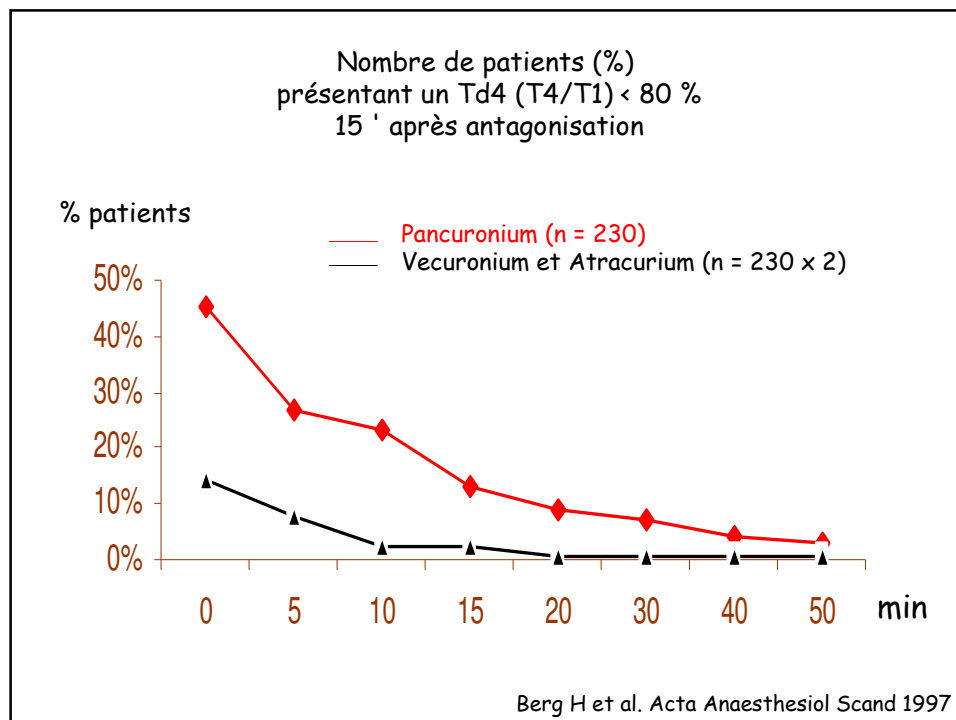
→ Délai d'action dépend de :

- La profondeur du bloc au moment de l'antagonisation
- La dose de l'antagoniste
- La durée d'action du myorelaxant
- La présence ou non d'un halogéné
- De l'antagoniste

## Evolution du Td4 (T4/T1) Après antagonisation



Baurain MJ et al. BJA 1996



**Antagonistes des myorelaxants**  
Prostigmine (Néostigmine®)

**Effets indésirables**

→ Effets muscariniques

Cardiaques : Bradycardie → Pause  
Rythme d'échappement jonctionnel  
Extra-systole ventriculaire  
Asystolie

Digestifs : ↑ sécrétion et de la mobilité digestive  
↑ nausées-vomissements

Respiratoire : Bronchoconstriction

**Contre-Indications :** Hyper réactivité bronchique instable  
Trouble de la conduction instable

} ↓ Atropine

## Antagonistes des myorelaxants

Prostigmine (Néostigmine®)

Modalités d'administration :

→ L'antagonisation accélère la décurarisation ⇒

il faut vérifier la présence d'une décurarisation spontanée :

- Deux réponses au Td4 (curares de durée d'action intermédiaire)
- Quatre réponses au Td4 (curares de durée d'action longue)

→ Posologie : - 40  $\mu\text{g}/\text{kg}$   
- 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  si T4/T1  $\approx \geq 40\%$

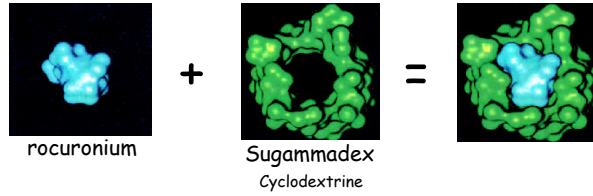
Associée à l'Atropine, 15  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (bloquer les effets muscariniques)

→ Ne pas oublier le délai d'action

Sugammadex

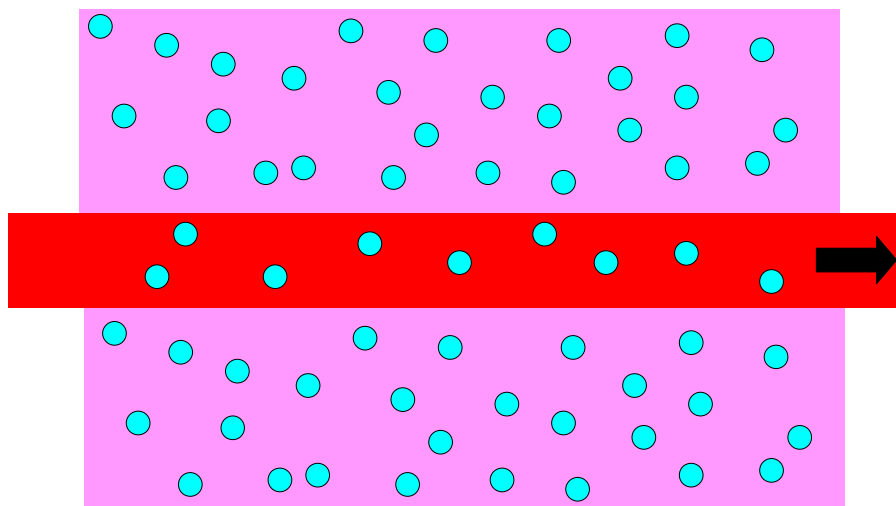


# Sugammadex

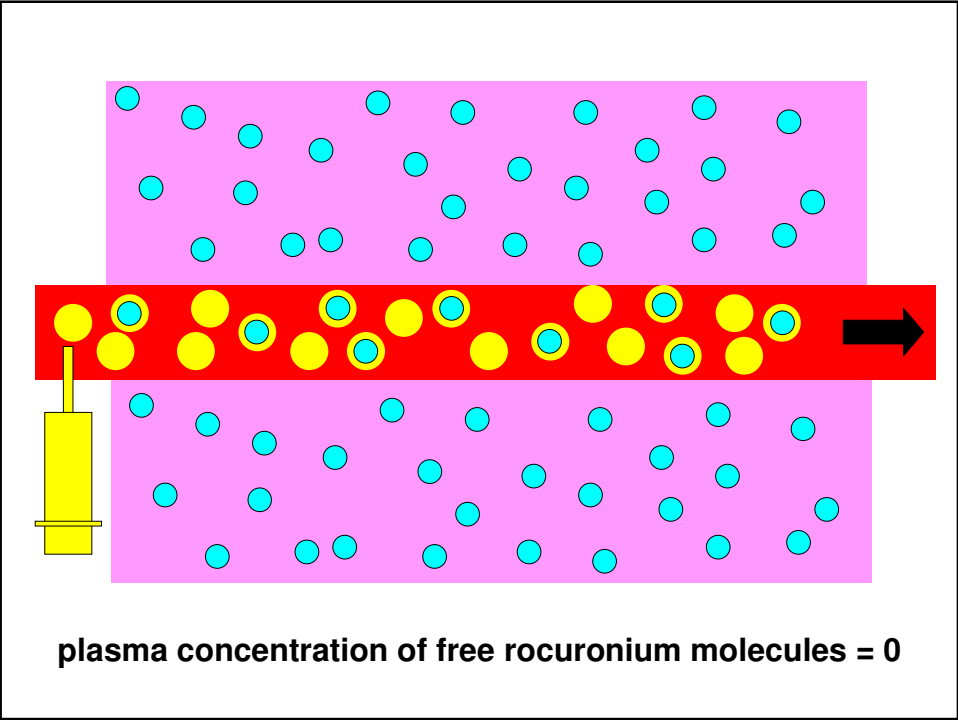
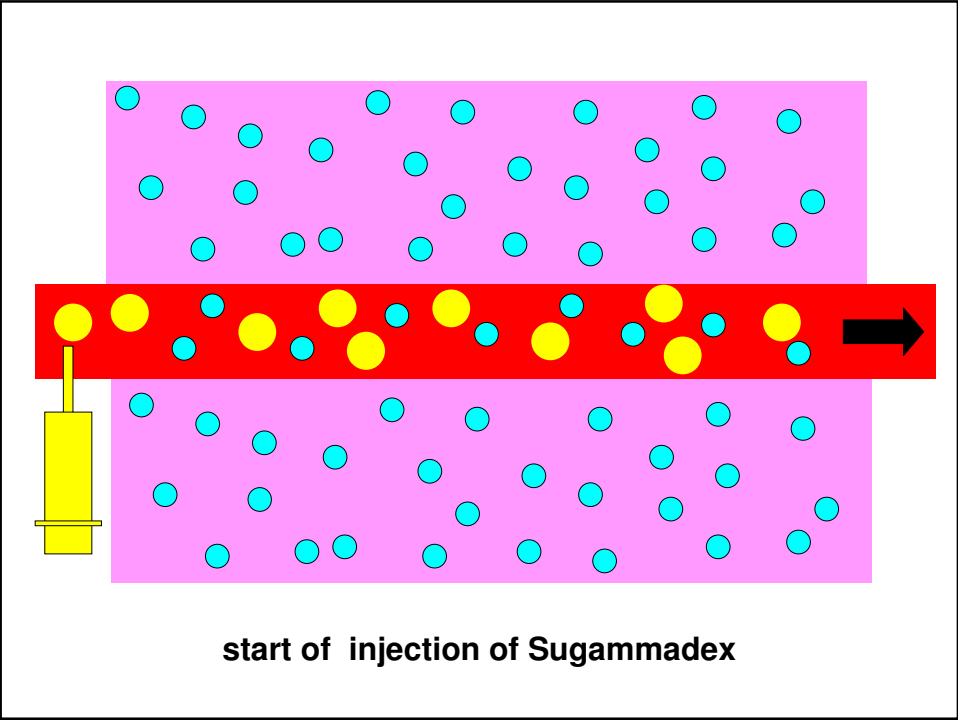


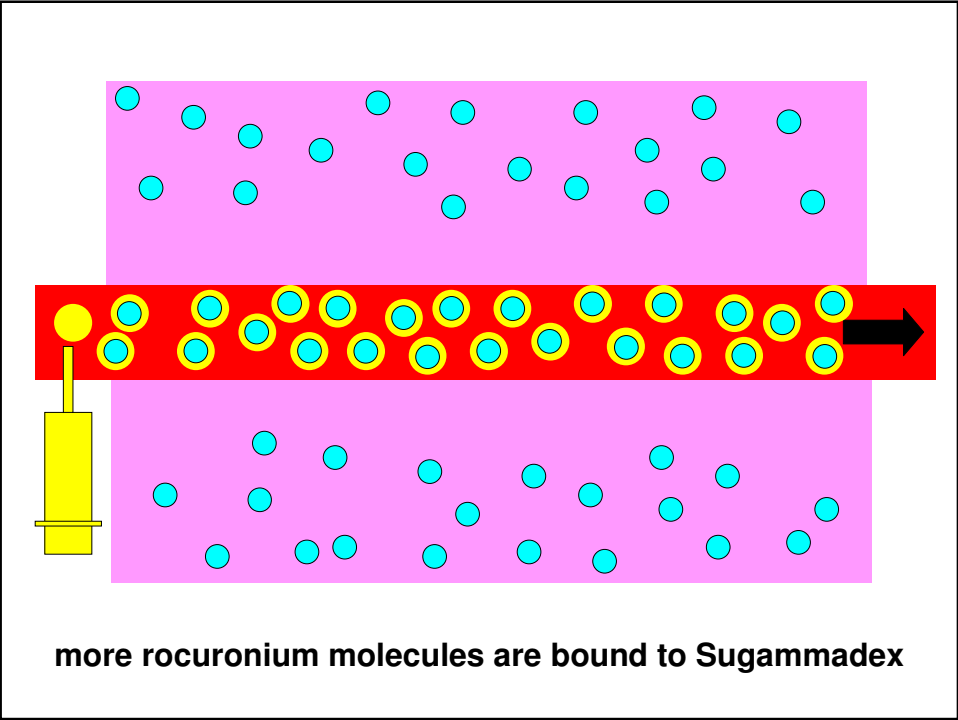
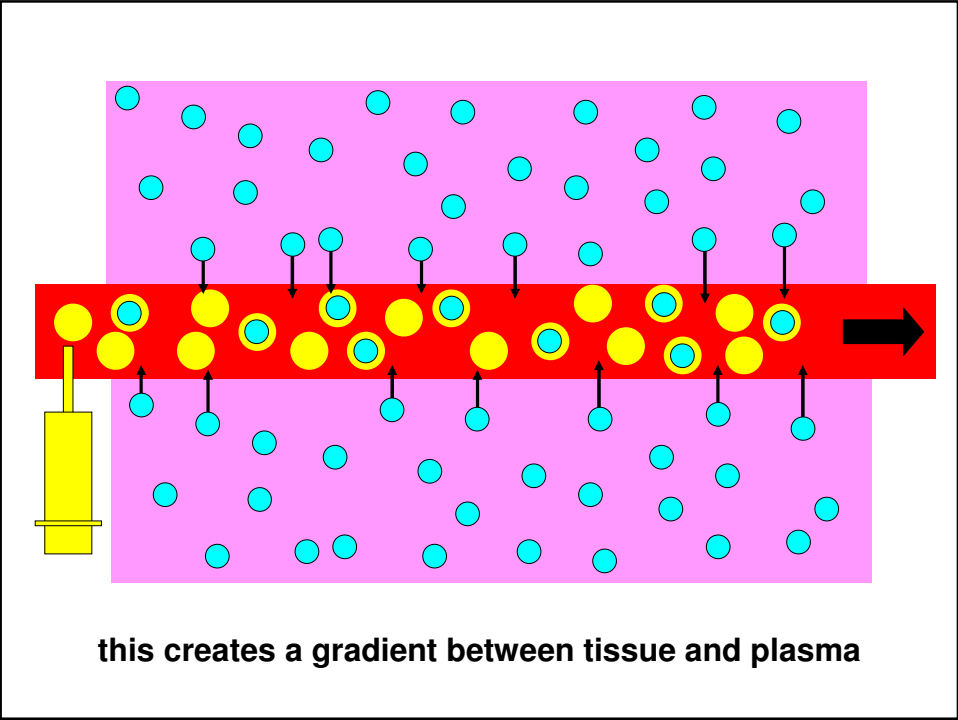
- Injecté dans la circulation, le Sugammadex capture les molécules de rocuroonium et crée un gradient de concentration entre la jonction neuromusculaire et le plasma provoquant un retour massif du curare vers le plasma à son tour capturé par l'antagoniste.

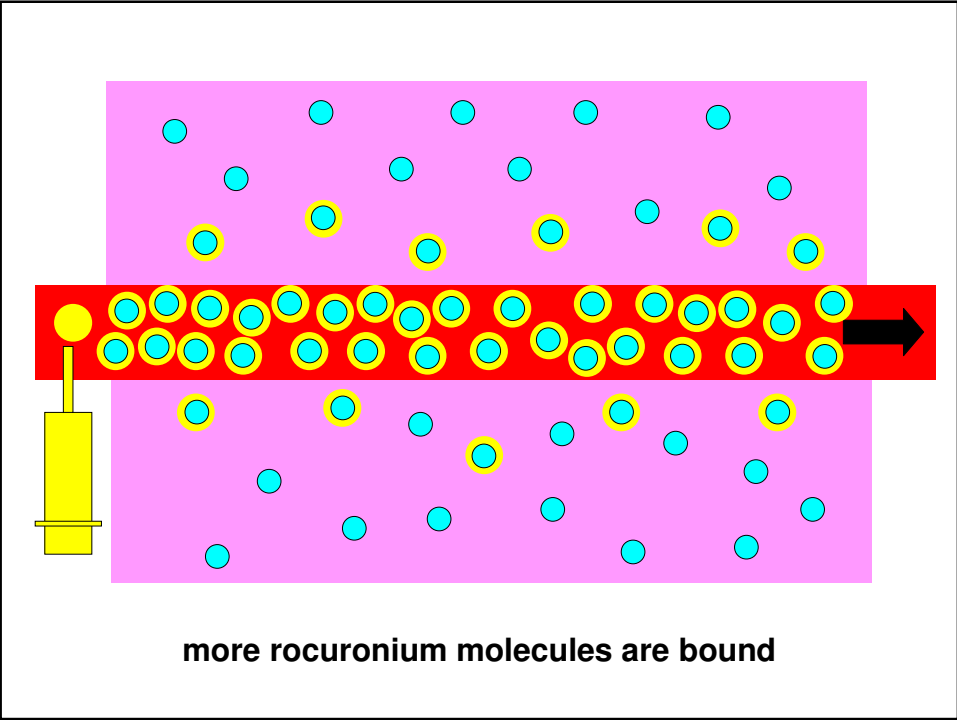
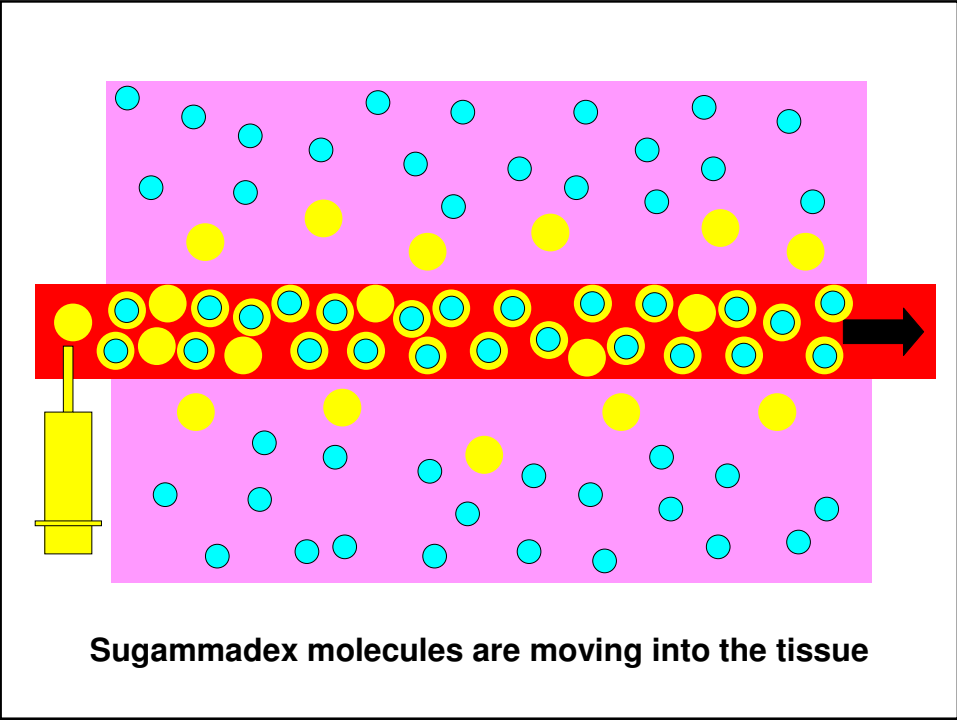
- Le Sugammadex est ensuite rapidement éliminé par le rein, en y emmenant la molécule de rocuroonium ainsi capturée, prévenant toute recurarisation secondaire.



plasma rocuroonium in equilibrium with tissue







## Reversal of Neuromuscular Blockade and Simultaneous Increase in Plasma Rocuronium Concentration after the Intravenous Infusion of the Novel Reversal Agent Org 25969

Ola Epemolu, Ph.D.,\* Anton Bom, M.D., Ph.D.,† Frank Hope, B.Sc.,‡ Rona Mason, H.N.Cert.‡

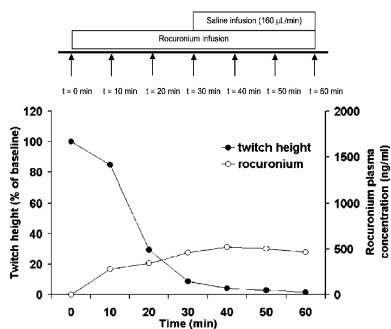


Fig. 5. Relationship between rocuronium plasma concentration and twitch height for the saline-treated group.

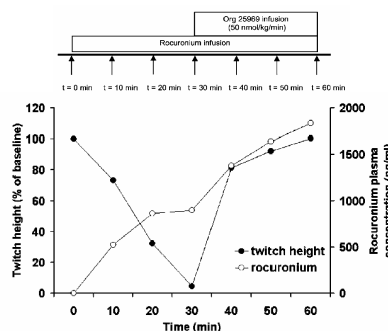
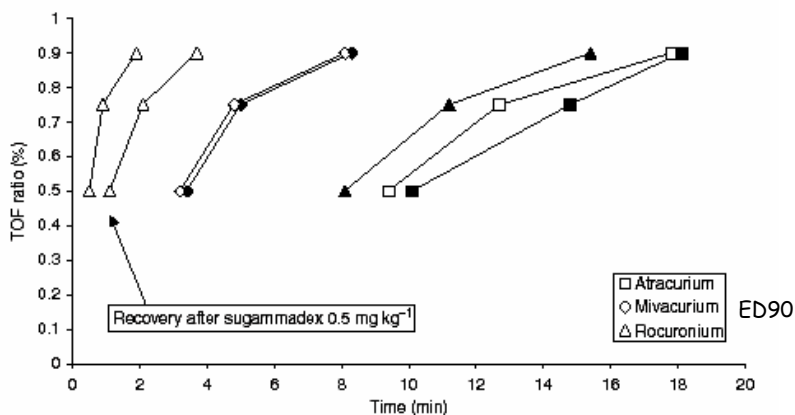


Fig. 6. Relationship between rocuronium plasma concentration and twitch height for the Org 25969-treated group.

Avril 2006

## Sugammadex, a new reversal agent for neuromuscular block induced by rocuronium in the anaesthetized Rhesus monkey†

H. D. de Boer<sup>1</sup>\*, J. van Egmond<sup>1</sup>, F. van de Pol<sup>1</sup>, A. Bom<sup>2</sup> and L. H. D. J. Booij<sup>1</sup>



# Sugammadex et bloc modéré

Janvier 2006

*British Journal of Anaesthesia* 96 (1): 36–43 (2006)  
doi:10.1093/bja/aei314 Advance Access publication November 25, 2005

BJA

## CLINICAL PRACTICE

### Org 25969 (sugammadex), a selective relaxant binding agent for antagonism of prolonged rocuronium-induced neuromuscular block

M. Shields<sup>1</sup>, M. Giovannelli<sup>2</sup>, R. K. Mirakhor<sup>1\*</sup>, I. Moppett<sup>2</sup>, J. Adams<sup>1</sup> and Y. Hermens<sup>3</sup>

Org 25969 dose group (mg kg<sup>-1</sup>)

	0.5	1.0	2.0	4.0	6.0
<i>N</i>	4*	4 <sup>†</sup>	6	6	4*
Mean (SD)	6:49 (3:06)	2:43 (0:59)	1:46 (0:37)	1:22 (0:35)	2:37 (1:15)
Median	5:29	2:42	1:46	1:04	2:41
Min–max	4:50–11:26	1:49–3:40	1:00–2:31	0:57–2:19	1:08–3:56

Délai de récupération (rocu 0,6 mg/kg) d'un T4/T1 > 0,9 après injection de Org 25969 à la réapparition de la 2ème réponse au Td4

April 2006

## Reversal of Rocuronium-induced Neuromuscular Block by the Selective Relaxant Binding Agent Sugammadex

### A Dose-finding and Safety Study

Iben F. Sorgenfrei, M.D.,\* Kathrine Nomild, M.D.,\* Per Bo Larsen, M.D.,† Jakob Stensballe, M.D.,\* Doris Ostergaard, M.D.,† Martine E. Prins, M.Sc.,‡ Jørgen Viby-Mogensen, M.D., D.M.Sc., F.R.C.A.§

**Table 1. Time from Start of Administration of Sugammadex or Placebo at Reappearance of  $T_2$  to Recovery of the TOF Ratio to 0.9, 0.8, and 0.7: Per-Protocol Population**

	Placebo	Sugammadex Dose Group				
		0.5 mg/kg	1.0 mg/kg	2.0 mg/kg	3.0 mg/kg	4.0 mg/kg
<b>TOF 0.9</b>						
n	4	5	4	3	5	3
Median	21.0	4.3	3.3*	1.3	1.2	1.1
Range (min-max)	(15.0-35.4)	(1.3-8.5)	(1.4-4.9)	(0.9-1.7)	(0.7-3.2)	(1.0-1.4)
<b>TOF 0.8</b>						
n	3	5	5	3	5	3
Median	15.8*	3.7	1.7	1.1	1.2	1.1
Range (min-max)	(13.0-16.7)	(1.1-7.5)	(1.1-2.6)	(0.9-1.5)	(0.7-2.4)	(0.7-1.1)
<b>TOF 0.7</b>						
n	4	5	5	3	5	3
Median	14.8	2.8	1.4	0.9	1.0	0.9
Range (min-max)	(11.5-26.4)	(1.1-5.7)	(1.1-1.8)	(0.8-1.5)	(0.7-2.2)	(0.7-1.1)

## Reversal of Rocuronium-induced Neuromuscular Block by the Selective Relaxant Binding Agent Sugammadex

### A Dose-finding and Safety Study

Iben F. Sorgenfrei, M.D.,\* Kathrine Nomild, M.D.,\* Per Bo Larsen, M.D.,† Jakob Stensballe, M.D.,\* Doris Ostergaard, M.D.,† Martine E. Prins, M.Sc.,‡ Jørgen Viby-Mogensen, M.D., D.M.Sc., F.R.C.A.§

**Table 2. Urinary Excretion of Sugammadex**

Collection Interval	Sugammadex Dose Group				
	0.5 mg/kg	1.0 mg/kg	2.0 mg/kg	3.0 mg/kg	4.0 mg/kg
<b>0-4 h, n</b>	4	3	2	3	3
	36.8	42.7	42.0	52.9	20.5
	(0-51.9)	(22.6-43.1)	(34.9-49.0)	(50.0-87.3)	(0-32.3)
<b>4-8 h, n</b>	3	2	2	3	3
	71.5	53.3	67.2	66.7	71.7
	(62.6-79.2)	(27.1-79.4)	(46.0-89.3)	(62.0-89.9)	(36.7-86.4)
<b>8-12 h, n</b>	3	2	2	3	3
	73.8	58.1	73.5	69.4	72.2
	(66.0-83.7)	(28.6-87.5)	(49.7-97.4)	(68.0-92.5)	(38.9-92.2)
<b>12-16 h, n</b>	3	2	2	3	3
	76.3	59.1	76.5	71.3	72.4
	(69.8-93.1)	(28.6-89.5)	(50.7-102)	(69.3-93.8)	(39.5-94.6)
<b>16-24 h, n</b>	2	2	1	2	1
	75.4	60.1	52.1	70.7	39.9
	(70.7-80.2)	(29.6-90.6)	—	(69.9-71.5)	—

The cumulative amount excreted is given as percentage of dose. Medians and ranges are given.

Fev 2007

## Effective Reversal of Moderate Rocuronium- or Vecuronium-induced Neuromuscular Block with Sugammadex, a Selective Relaxant Binding Agent

Koen Suy, M.D.,\* Karl Morias, M.D.,\* Guy Cammu, M.D., Ph.D.,\* Pol Hans, M.D.,† Wilbert G. F. van Duijnhoven, M.Sc.,‡ Marten Heeringa, Ph.D.,§ Ignace Demeyer, M.D.\*

**Table 2. Summary of Mean (SD) Recovery Times (in Minutes) for the T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub> Ratios after Sugammadex Administration: Per-protocol Population**

NMBA Group	Placebo	Sugammadex					
		0.5 mg/kg	1.0 mg/kg	2.0 mg/kg	3.0 mg/kg	4.0 mg/kg	8.0 mg/kg
Rocuronium (0.60 mg/kg), n	3	8	7	8	3	8	—
T <sub>4</sub> /T <sub>1</sub> ratio to 0.9	31.8 (21.0)*	3.7 (1.0)	2.3 (0.6)	1.7 (0.6)	1.9 (1.2)	1.1 (0.3)	—
T <sub>4</sub> /T <sub>1</sub> ratio to 0.8	26.8 (17.5)*	2.7 (0.5)	1.8 (0.6)	1.4 (0.4)	1.6 (1.0)	1.0 (0.2)	—
T <sub>4</sub> /T <sub>1</sub> ratio to 0.7	21.8 (12.9)*	2.3 (0.5)	1.5 (0.4)	1.4 (0.4)	1.4 (0.9)	1.0 (0.2)	—
Vecuronium (0.10 mg/kg), n	4	7	8	8	—	7	4
T <sub>4</sub> /T <sub>1</sub> ratio to 0.9	48.8 (27.9)	7.7 (2.6)†	2.5 (0.8)	2.3 (0.8)	—	1.5 (0.5)	1.4 (0.6)
T <sub>4</sub> /T <sub>1</sub> ratio to 0.8	44.8 (28.2)	5.3 (1.8)†	1.9 (0.5)	1.7 (0.4)	—	1.3 (0.5)	1.3 (0.6)
T <sub>4</sub> /T <sub>1</sub> ratio to 0.7	33.7 (16.7)	3.7 (1.0)	1.7 (0.4)	1.5 (0.3)	—	1.2 (0.5)	1.2 (0.3)

2 réponses au Td4

## Reversal of Rocuronium-Induced Neuromuscular Block with the Novel Drug Sugammadex Is Equally Effective Under Maintenance Anesthesia with Propofol or Sevoflurane

(Anesth Analg 2007;104:563-8)

Mars 2007

**Table 2. Time (min) From Start of Administration of Rocuronium (0.6 mg/kg) to Reappearance of the Second Twitch (T<sub>2</sub>): Per Protocol Population**

	Treatment group	
	Propofol (n = 21)	Sevoflurane (n = 20)
Mean (SD)	33.0 (8.8)	51.8 (22.7)*
Range	18.1-51.6	23.8-111.3

\* P = 0.002 versus propofol (Student's t-test).

**Table 3. Time (min) From Administration of Sugammadex (2.0 mg/kg) to Recovery of the Train-of-Four (TOF) Ratio (Per Protocol Population)**

	Treatment group	
	Propofol (n = 21)	Sevoflurane (n = 20)
Time to recovery of TOF ratio to 0.9	1.8 (0.7) [0.9-3.4]*	1.8 (0.7) [1.1-4.5]
Time to recovery of TOF ratio to 0.8	1.5 (0.5) [0.9-2.9]	1.5 (0.3) [1.1-2.1]
Time to recovery of TOF ratio to 0.7	1.3 (0.5) [0.8-2.4]	1.3 (0.3) [0.7-1.9]



## Sugammadex Reversal of Rocuronium-Induced Neuromuscular Blockade: A Comparison with Neostigmine-Glycopyrrolate and Edrophonium-Atropin

Mars 2007

Time to administering reversal after last bolus of rocuronium (min)	40 ± 16	35 ± 18	41 ± 19
Initial twitch height in TOF when reversal drug was administered (%)	12 ± 8	12 ± 14	6 ± 7

**Table 2.** The Times from Reversal Administration to Achieve a Train-of-Four (TOF) Ratio of 0.7, 0.8, and 0.9, as well as the Percentage of Patients who Achieved a TOF of 0.9 in ≤2 min and ≤5 min in the 3 Reversal Groups

	Edrophonium (n = 20)	Neostigmine (n = 20)	Sugammadex (n = 20)
Time to achieve TOF ratio (s)*			
0.7	202 ± 171*	625 ± 341*	71 ± 25
0.8	248 ± 132*	990 ± 456*	79 ± 33
0.9	331 ± 27*	1044 ± 590*	107 ± 61
No. of patients achieved TOF ratio			
0.7	7	9	20
0.8	5	5	20
0.9	2	5	20
No. of patients achieved TOF ratio of 0.9			
≤2 min	0 (0%)*	0 (0%)*	15 (75%)
≤5 min	0 (0%)*	1 (5%)*	20 (100%)

\* Values are expressed as means ± so.

\* P < 0.05 when compared with sugammadex group.  
4mg/kg

Sugammadex  
et bloc profond

Mars 2007

## A Randomized, Dose-Finding, Phase II Study of the Selective Relaxant Binding Drug, Sugammadex, Capable of Safely Reversing Profound Rocuronium-Induced Neuromuscular Block

Variabilité si <4mg/Kg

Table 2. Time from Start of Administration of Sugammadex to Recovery of the Train-of-Four (TOF) Ratio to 0.9 by Dose Group (Per-Protocol Population)

	Time to recovery of TOF ratio to 0.9 (min)				
	Sugammadex dose group (mg/kg)				
	0.5	1.0	2.0	4.0	8.0
Rocuronium 0.6 mg/kg					
n	3	2	5	2	4
Mean ± sd	44.2 ± 34.6	19.1 ± 20.0	5.4 ± 5.7	3.3 ± 1.6	1.5 ± 0.6
Range	22.4-84.1	5.0-33.2	1.8-15.2	2.2-4.7	1.0-2.1
Rocuronium 1.2 mg/kg					
n	1	3	3	2	4
Mean ± sd	20.6 ± 0.0	11.5 ± 11.6	4.3 ± 0.5	1.9 ± 0.7	1.0 ± 0.2
Range		4.5-25.0	3.8-4.8	1.5-2.4	0.8-1.3

PTC:1-2

Mai 2007

## Early Reversal of Profound Rocuronium-induced Neuromuscular Blockade by Sugammadex in a Randomized Multicenter Study

### Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics

Harald J. Sparr, M.D.,\* Karel M. Vermeyen, M.D.,† Anton M. Beaufort, M.D.,‡ Henk Rietbergen, M.Sc.,§ Johannes H. Proost, Pharm.D.,|| Vera Saldien, M.D.,# Corinna Velik-Salchner, M.D.,\*\* J. Mark K. H. Wierda, M.D.††

Table 2. Time Interval (Minutes) from Administration of Sugammadex or Placebo to a Train-of-four Ratio of 0.7, 0.8, and 0.9 for the Various Time and Dose Groups (Per-protocol Population)

Time of Administration of Sugammadex or Placebo	Time to Train-of-four Ratio	Placebo	Sugammadex Dose Group, mg/kg				
		(n = 3)	1.0 (n = 6)	2.0 (n = 6)	4.0 (n = 6)	6.0 (n = 6)	8.0 (n = 6)
3 min	0.7	46.0 (8.0)	17.8 (8.8)	4.1 (1.3)*	2.1 (0.5)	1.3 (0.5)†	1.2 (0.3)‡
	0.8	48.2 (8.0)	20.0 (10.7)	4.5 (1.5)*	2.3 (0.6)	1.6 (0.5)†	1.2 (0.4)‡
	0.9	52.1 (8.8)	22.7 (11.6)	4.9 (1.3)*	6.3 (9.0)	1.9 (0.6)†	1.8 (0.9)‡
5 min	0.7	45.2 (7.8)	22.8 (5.9)	4.8 (1.3)	1.8 (0.7)	1.4 (0.5)	1.1 (0.3)
	0.8	46.8 (8.4)	24.8 (5.7)	6.4 (3.1)	2.0 (0.7)	1.7 (0.7)	1.1 (0.3)
	0.9	51.7 (13.1)	27.4 (6.4)	8.9 (7.8)	2.3 (0.7)	2.1 (0.9)	1.5 (0.6)
15 min	0.7	31.2 (6.6)	4.7 (1.3)	2.2 (0.6)	1.2 (0.3)‡	1.1 (0.5)	1.1 (0.1)
	0.8	33.4 (8.1)	5.5 (1.4)	2.4 (0.7)	1.3 (0.5)‡	1.2 (0.5)	1.2 (0.2)
	0.9	35.6 (9.1)	6.5 (1.7)	2.7 (0.7)	2.1 (1.2)	2.1 (2.0)	1.4 (0.2)

Rocuronium 0,6mg/kg

**First Human Exposure of Org 25969, a Novel Agent to Reverse the Action of Rocuronium Bromide**

Francois Gijzenbergh, M.D.,\* Steven Ramael, M.D.,† Natalie Houwing, M.Sc.,‡ Thijs van Iersel, M.D.§

Effet

**Table 9. Time between Administration of Org 25969 and a TOF Ratio of 0.9 in 10 Subjects Participating in Part 2**

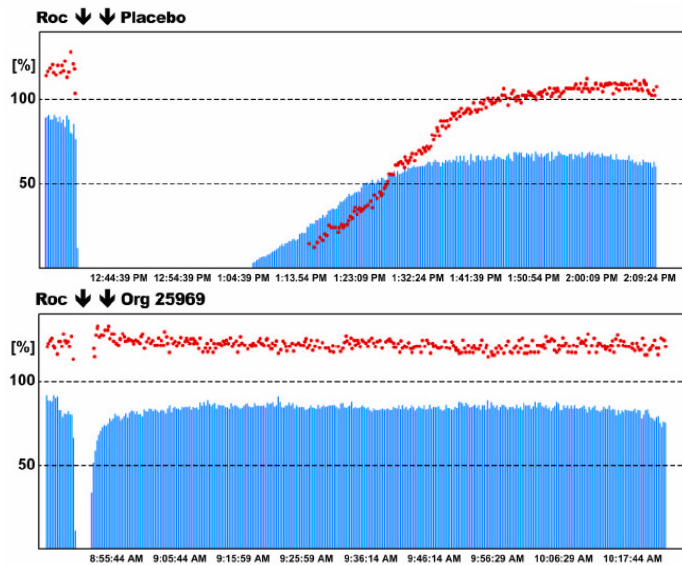
	Org 25969 Dose Group									
	0.1 mg/kg	0.5 mg/kg	1.0 mg/kg	1.0 mg/kg	2.0 mg/kg	2.0 mg/kg	4.0 mg/kg	4.0 mg/kg	8.0 mg/kg	8.0 mg/kg
Time to TOF ratio of 0.9 after placebo, min	*	64	46	43	60	56	47	69	58†	36
Time to TOF ratio of 0.9 after Org 25969, min	43	71	31	23	13	17	2.6	3.3	1.0†	1.2

Org 25969 was given at 3 min after 0.6 mg/kg rocuronium bromide.

**First Human Exposure of Org 25969, a Novel Agent to Reverse the Action of Rocuronium Bromide**

Francois Gijzenbergh, M.D.,\* Steven Ramael, M.D.,† Natalie Houwing, M.Sc.,‡ Thijs van Iersel, M.D.§

Effet



Octobre 2005

### First Human Exposure of Org 25969, a Novel Agent to Reverse the Action of Rocuronium Bromide

Francois Gijssenbergh, M.D.,\* Steven Ramael, M.D.,† Natalie Houwing, M.Sc.,‡ Thijs van Iersel, M.D.§

#### Pharmacocinétique

- Linéaire
- Clearance P. : 120ml/min
- V distribution : 18 L
- $\frac{1}{2}$  vie élim. : 100 min

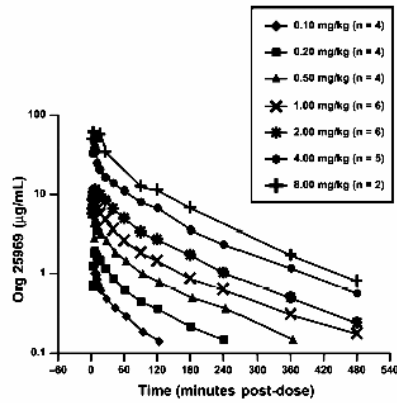


Fig. 2. Org 25969 mean plasma concentration-versus-time curves in healthy volunteers receiving single doses of Org 25969 (0.1–8.0 mg/kg).

Sugammadex  
conclusion

### ***Sugammadex: A Revolutionary Approach to Neuromuscular Antagonism***

- Le Sugammadex est un nouvel antagoniste de la curarisation apparu au début des années 2000.
- Plus qu'un nouveau produit, il s'agit d'un nouveau concept d'antagonisation qui ne concerne que les blocs induits par les curares stéroïdes.
- Il permet d'antagoniser un bloc neuromusculaire même intense produit par le rocuronium ou le vécuronium dans un délai très bref et sans risque de recurarisation secondaire

### ***Sugammadex: A Revolutionary Approach to Neuromuscular Antagonism***

- L'efficacité du Sugammadex n'est pas modifiée sous sévoflurane.
- L'efficacité du Sugammadex est supérieure à la prostigmine en terme de délai d'action, de maniabilité (profondeur du bloc NM), et d'effets indésirables.
- Les effets indésirables possibles du Sugammadex sont encore insuffisamment évalués (phase II).

***Sugammadex: A Revolutionary Approach to Neuromuscular Antagonism***

**Hypothèse à confirmer pour le futur proche (2009?)**

- Le Sugammadex sera l'antagoniste de choix des curares stéroïdes.
- L'association rocuronium (dose élevée) sugammadex pourrait être une alternative à la célocurine chez l'estomac plein en cas de contre indication.

Merci de votre attention