

Handlungsempfehlung zur Anästhesie bei **Maligne Hyperthermie**

Erkrankung: Maligne Hyperthermie

ICD 10: T88.3

Synonyme: Maligne Hyperpyrexie, MH

Übersicht: Die maligne Hyperthermie (MH) ist eine seltene, erbliche, potenziell tödliche pharmakogenetische Störung der Skelettmuskulatur, die durch alle volatilen Anästhetika (wie Isofluran, Sevofluran, Halothan und Desfluran) und/oder depolarisierende Muskelrelaxanzien (z. B. Succinylcholin) ausgelöst wird. Darüber hinaus kann das MH-Syndrom in seltenen Fällen auch durch starke körperliche Belastung und/oder Hitzeeinwirkung ausgelöst werden.

Die klinische Inzidenz der MH scheint niedrig zu sein und liegt zwischen 1:5.000 und 1:100.000. Die Häufigkeit hat jedoch in den letzten Jahren zugenommen, und die Krankenhaussterblichkeit bei MH ist auch heute noch erhöht und höher als bislang berechnet (bis zu 12 % aller MH-Fälle). Aufgrund des autosomal-dominanten Erbgangs beim Menschen kann die Prävalenz zudem auf bis zu 1:3.000 geschätzt werden.

Die MH wird durch eine abnorme Regulierung des Kalziumstoffwechsels in der Skelettmuskelzelle verursacht, höchstwahrscheinlich aufgrund eines defekten Kalziumfreisetzungskanals oder sogenannten Ryanodinrezeptors (RYR1) am sarkoplasmatischen Retikulum (SR). Sobald eine MH ausgelöst wird, kommt es zu einer schnellen und unkontrollierten Freisetzung von Kalzium aus dem SR in das Myoplasma. Dies führt zu einem hypermetabolischen Zustand, der die typischen klinischen Symptome wie Tachykardie, Muskelsteifheit, Hyperkapnie, Rhabdomyolyse, Hypoxämie und die namensgebende Hyperthermie hervorruft.

Der menschliche Skelettmuskel-Ryanodinrezeptor ist in der Region q13.1-13.2 auf Chromosom 19 kodiert. Molekulargenetische Studien ergaben, dass in bis zu 70 % der Familien mit einer Veranlagung zur MH der Ryanodinrezeptor-Locus mit dem MH-Phänotyp gekoppelt ist. Bis heute wurden mehr als 300 RYR1-Varianten beschrieben, die mit der MH und/oder der Central Core Myopathie einhergehen. Darüber hinaus wurden fünf weitere Loci durch Kopplungsanalysen identifiziert, und auf Chromosom 1 wurden Mutationen im CACN1AS-Gen gefunden, das die Hauptuntereinheit des Dihydropyridinrezeptors kodiert. Es ist jedoch nicht bekannt, wie viele dieser Mutationen tatsächlich ursächlich für die MH sind. Eine Liste der tatsächlich nachgewiesenen ursächlichen Mutationen ist auf der Homepage der European MH Group (www.emhg.org) veröffentlicht.

Die Behandlung einer MH-Krise besteht aus symptomatischen sowie spezifischen Maßnahmen mit dem Antidot Dantrolen gemäß den Leitlinien der anästhesiologischen Fachgesellschaften. Anästhesien bei Patienten mit Disposition zur MH können unter sicheren Bedingungen mit einem dekontaminierten Narkosegerät, Vermeidung von Triggersubstanzen und sofortiger Verfügbarkeit von Dantrolen durchgeführt werden.

Medizinisches Wissen entwickelt sich kontinuierlich weiter. Neue Erkenntnisse sind in diesem Text eventuell nicht abgebildet.



Empfehlungen sind keine Regeln oder Gesetze; sie stellen das Rahmenwerk der klinischen Entscheidungsfindung dar.

Jeder Patient ist einzigartig; die klinische Betreuung muss sich nach den individuellen Gegebenheiten richten.

Die Diagnose könnte falsch sein; wo Zweifel bestehen, sollte sie nochmals überprüft werden.



Mehr über die Erkrankung, Referenzzentren und Patientenorganisationen finden Sie auf Orphanet: www.orpha.net

Typische operative Eingriffe

Muskelbiopsie für In-vitro-Kontraktionstests, außerdem alle Arten von Operationen.

Anästhesieverfahren

Es können sowohl eine Allgemeinanästhesie als auch Regionalanästhesieverfahren und auch eine Kombination aus beiden angewandt werden. Auch Lokalanästhesie kann eingesetzt werden. Eine Allgemeinanästhesie muss jedoch "triggerfrei" durchgeführt werden, d. h. die Gabe von volatilen Anästhetika sowie von Succinylcholin muss bei Patienten mit MH in der Anamnese strikt vermieden werden. Alle anderen pharmakologischen Präparate wie Propofol, nicht depolarisierende Muskelrelaxantien, Lokalanästhetika, Lachgas, Xenon usw. können sicher verwendet werden.

Notwendige ergänzende Diagnostik (neben der Regelversorgung)

Die präoperative Untersuchung und Vorbereitung eines Patienten mit Disposition zur MH erfolgt nach den Standardverfahren, die von den anästhesiologischen Fachgesellschaften wie der European Society of Anaesthesiology empfohlen werden. Weitere Untersuchungen wie Blutentnahmen, EKG und/oder Röntgenaufnahmen des Thorax sind bei dieser Patientengruppe nicht erforderlich.

Bei Patienten mit unklaren neuromuskulären Erkrankungen sollte der neurologische Status beurteilt werden. Zudem sollte geprüft werden, ob Spezialisten für Genetik, Pädiatrie und Neurologie hinzugezogen werden sollten, um Erkrankung und Schweregrad des Patienten abzuklären. Danach ist zu entscheiden, ob zusätzliche Untersuchungen (z. B. Kreatinkinasewerte, Blutgasanalyse) bei dieser speziellen Patientengruppe erforderlich sind.

Besondere Vorbereitung des Atemwegsmanagements

Es gibt keine Indikation zur besonderen Vorbereitung im Hinblick auf das Atemwegsmanagements.

Besondere Vorbereitungen für Transfusionen oder Gabe von Blutprodukten

Es werden keine Empfehlungen gegeben.

Besondere Vorbereitungen bezüglich der Antikoagulation

Es werden keine Empfehlungen gegeben.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei Lagerung, Transport und Mobilisierung

In sehr seltenen Fällen kann eine MH durch Stress getriggert werden, z. B. durch Hitze und körperliche Belastung. Es wird daher empfohlen, eine ausreichende Prämedikation durchzuführen, um Stresssituationen zu vermeiden.

Interaktion von chronischer Erkrankung und Anästhetika

Es werden keine Empfehlungen gegeben.

Anästhesiologisches Vorgehen

Die Identifizierung von Patienten mit einem Risiko zur Entwicklung einer malignen Hyperthermie ist der erste Schritt für ein sicheres perioperatives Management. Daher sollten alle Patienten einer strukturierten Befragung unterzogen werden, die sowohl ihre eigene als auch die Krankengeschichte der Familie betrifft. Patienten, die über ein MH-Ereignis oder entsprechenden Komplikationen während einer Anästhesie berichten, sollten, wenn möglich, zur weiteren Diagnostik an ein MH-Zentrum überwiesen werden. Aus Sicherheitsgründen sollten Patienten, die eine MH-Diagnostik ablehnen, wie Patienten mit einer definitiven Diagnose behandelt werden.

Neben den Patienten mit einer MH in der Vorgeschichte haben Patienten mit spezifischen Muskelkrankheiten wie der Central-Core-Myopathie, der Multiminicore-Myopathie und der Nemalin-Myopathie ein erhöhtes MH-Risiko im Zusammenhang mit Mutationen im Gen, das für den Ryanodinrezeptor kodiert. Auch Patienten mit hypokaliämischer periodischer Paralyse und solche mit einem King-Denborough-Syndrom können ein erhöhtes Risiko für eine MH haben.

Bei Patienten mit Muskeldystrophien (z.B. Duchenne oder Becker) wurde der klinische Verdacht auf eine MH während und nach Allgemeinanästhesien mit MH-auslösenden Substanzen gemeldet. Das klinische Bild umfasst Rhabdomyolyse, schwere Herzrhythmusstörungen, Azidose, Fieber etc., und lange Zeit wurde angenommen, dass es sich dabei um eine "echte" MH handeln könnte. Trotz eines erhöhten Risikos während der Anästhesie durch volatile Anästhetika und/oder Succinylcholin konnte jedoch kein genetischer Zusammenhang mit einer Disposition zu MH festgestellt werden. Diese unerwünschten Ereignisse sind mit einer ausgeprägten Hyperkaliämie verbunden, die eine entsprechende Notfallbehandlung in üblicher Weise erfordert.

In seltenen Fällen wurden sogenannte MH-Episoden während emotionaler und physischer Stresssituationen ohne Verabreichung von Anästhetika berichtet. Bei einigen dieser Patienten wurden RYR 1-Varianten gefunden, die als kausal für eine MH gelten. Bislang ist jedoch nicht bekannt, ob diese Patienten auch ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer MH nach Verabreichung von Triggersubstanzen haben. Obwohl es an Evidenz mangelt, um in diesen Fällen klare Empfehlungen zu geben, könnte es ratsam sein, bei dieser Patientengruppe nicht-triggernde Anästhetika zu verwenden.

Das Anästhesiegerät muss vor der Anästhesie von volatilen Anästhetika dekontaminiert werden, wie in den Leitlinien der European MH Group (EMHG) und der MH Association of the United States (MHAUS) empfohlen. Alle Teile des Anästhesiegeräts, die mit volatilen Anästhetika in Berührung gekommen sein könnten, müssen ausgetauscht und das Kreisteil mindestens 10 Minuten lang mit einem Frischgasfluss von 10l/min gespült werden. Bei

neueren Anästhesiearbeitsplätzen kann die Spülung des Geräts jedoch wesentlich länger dauern. Die Verwendung eines Aktivkohlefiltersystems kann die Konzentration volatiler Anästhetika ebenfalls auf ein sehr niedriges Niveau senken.

Zusätzlich sollte der Verdampfer entfernt werden, um eine versehentliche Verabreichung von volatilen Anästhetika zu vermeiden. Außerdem muss Dantrolen in ausreichender Dosierung (mindestens 10 mg/kg Körpergewicht) für den unwahrscheinlichen Fall eines MH-Ereignisses sofort verfügbar sein.

Die Prämedikation der Patienten kann wie gewohnt erfolgen (z.B. Benzodiazepine), die prophylaktische Gabe von Dantrolen ist obsolet.

Prinzipiell können alle Anästhesieformen eingesetzt werden (d.h. Regional- und Allgemein-anästhesie sowie eine Kombination aus beiden). Wenn eine Allgemeinanästhesie durchgeführt werden soll, müssen alle auslösenden Substanzen (siehe oben) strikt vermieden werden. Die intravenöse Allgemeinanästhesie mit Propofol, Opioiden (z. B. Sufentanil, Morphin, Remifentanil) und nicht depolarisierenden Muskelrelaxantien (z. B. Rocuronium, Vecuronium, Cisatracurium) kann sicher und ohne MH-spezifische Komplikationen durchgeführt werden. Bei für eine MH anfälligen Schweinen löste die Verabreichung von Xenon keine MH aus, Studien am Menschen fehlen jedoch. Im Rahmen von Regionalanästhesien können alle Arten von Lokalanästhetika (d. h. sowohl Ester- als auch Amidpräparate) verwendet werden.

Die Narkoseausleitung sollte in einer entspannten und ruhigen Atmosphäre erfolgen, um Stresssituationen für den Patienten zu vermeiden. Bei Bedarf ist die Gabe von Antagonisten wie Neostigmin oder Naloxon möglich.

Besonderes oder zusätzliches Monitoring

Die Überwachung sollte dem üblichen Standard entsprechen und mindestens EKG, Blutdruck, Pulsoximetrie und kontinuierliche Messung der Körpertemperatur sowie Kapnometrie bei beatmeten Patienten umfassen.

Um Laborparameter untersuchen zu können, sollten großlumige Gefäßzugänge gelegt werden. Die invasive Überwachung von Vitalparametern sollte dem körperlichen Zustand des Patienten und dem Ausmaß des chirurgischen Eingriffs angepasst sein.

Mögliche Komplikationen

Patienten sind gefährdet, eine MH zu entwickeln, wenn Triggersubstanzen verabreicht werden. Daher müssen bei Patienten mit bekannter MH-Disposition alle Triggersubstanzen strikt vermieden werden.

Bei Patienten mit Erstmanifestation einer MH können alle typischen Anzeichen auftreten. Das Syndrom ist gekennzeichnet durch einen Hypermetabolismus aufgrund einer massiven Überflutung des Myoplasmas mit Kalzium. Dies führt zu Tachykardie, Hyperkapnie, Hypoxämie, Muskelrigidität und Spasmen des M. Masseter, Hyperthermie, Rhabdomyolyse und metabolischer sowie respiratorischer Azidose.

Durch Hypermetabolismus verursachte Permeabilitätsstörungen in den Skelettmuskelzellen können zu erhöhten Ca²⁺- und K⁺-Spiegeln führen, die schwere Herzrhythmusstörungen

verursachen können. Es können auch drastisch erhöhte Konzentrationen der Creatin-Phosphokinase (CK) von mehr als 100.000 U/l im Serum gemessen werden. Die CK-Werte beginnen 2–4 Stunden nach Beginn der MH anzusteigen und erreichen nach etwa 24–36 Stunden ein Maximum. Bei einer schweren Schädigung der Skelettmuskelzellen kann Myoglobin in Blut und Urin nachgewiesen werden.

Im Endstadium der MH können ein Lungenödem und eine disseminierte intravasale Gerinnung auftreten. Rhabdomyolyse und Myoglobinurie können zu akutem Nierenversagen führen. Auch neurologische Störungen und Hirnödeme wurden beschrieben. Unzureichende oder verspätete therapeutische Maßnahmen können aufgrund von Bradykardie oder Herzstillstand tödlich sein.

Postoperative Versorgung

Nach erfolgreicher Behandlung der MH kann bei einigen Patienten ein Wiederauftreten der Symptome beobachtet werden. Eine Analyse des nordamerikanischen MH-Registers ergab, dass bei etwa 20 % der Patienten ein Rezidiv auftrat. Die mittlere Zeit von der ersten Reaktion bis zum Rezidiv betrug 13 Stunden. Eine multivariate Analyse ergab, dass der muskuläre Körpertyp, ein Temperaturanstieg und eine längere Zeitspanne zwischen der Induktion und der Diagnose der ersten MH-Reaktion mit dem Auftreten von Rezidiven verbunden waren.

Daher sollten Patienten, die eine MH-Krise erleiden, mindestens 24 Stunden lang auf einer Intensiv- oder Intermediate-Care-Station überwacht werden, einschließlich der Messung aller relevanten Parameter (z. B. Herz-Kreislauf-, Lungen- und Nierenfunktion).

Bei Patienten mit einer MH-Disposition, die sich einer triggerfreien und ereignislosen Anästhesie unterzogen haben, wird eine postoperative Überwachung von 1,5 Stunden als sicher angesehen. In diesen Fällen sollte sich die Dauer der Überwachung im Aufwachraum in erster Linie nach dem körperlichen Zustand des Patienten und der Art des Eingriffs richten.

Krankheitsassoziierte Notfälle und Auswirkungen auf Anästhesie und Erholung

Krankheitsbedingte notfallähnliche Situationen abseits einer Narkose mit Triggersubstanzen sind nicht häufig. In seltenen Fällen wurden jedoch MH-ähnliche Symptome und Rhabdomyolyse in Verbindung mit Hitze und körperlicher Belastung beobachtet.

Ambulante Anästhesie

Eine ambulante Anästhesie bei Patienten mit MH-Disposition ist möglich, was in den letzten Jahrzehnten in mehreren MH-Zentren gezeigt wurde. Darüber hinaus hat ein Audit gezeigt, dass diese Patienten sicher und ohne MH-ähnliche Reaktionen in einer Tagesklinik behandelt werden können. Dabei ist jedoch zu bedenken, dass dies eine Behandlung in geeigneten Einrichtungen erfordert, einschließlich einer angemessenen postoperativen Versorgung und der Verfügbarkeit von Dantrolen.

Geburtshilfliche Anästhesie

Die geburtshilfliche Anästhesie folgt den gleichen Konzepten wie oben dargestellt.

Literatur

1. Wappler F. Malignant hyperthermia. *Eur J Anaesthesiol* 2001;18:632–652
2. Dexter F, Epstein RH, Wachtel RE, Rosenberg H. Estimate of the relative risk of succinylcholine for triggering malignant hyperthermia. *Anesth Analg* 2013;116:118–122
3. Riazi S, Larach MG, Hu C, et al. Malignant hyperthermia in Canada: characteristics of index anaesthetics in 129 malignant hyperthermia susceptible probands. *Anesth Analg* 2013: published online 10 July 2013, PMID: 23842196
4. Wappler F, Fiege M, Steinfath M, et al. Evidence for susceptibility to malignant hyperthermia in patients with stress-induced rhabdomyolysis. *Anesthesiology* 2001;94:95–100
5. Capacchione JF, Muldoon SM. The relationship between exertional heat illness, exertional rhabdomyolysis, and malignant hyperthermia. *Anesth Analg* 2009;109:1065–1069
6. Pessah IN, Lynch C, Gronert GA. Complex pharmacology of malignant hyperthermia. *Anesthesiology* 1996;84:1275–1279
7. Rosenberg H, Davis M, James D, et al. Malignant hyperthermia. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2: 21
8. Rosero EB, Adesanya AO, Timaran CH, Joshi GP. Trends and outcomes of malignant hyperthermia in the United States, 2000 to 2005. *Anesthesiology* 2009;110:89–94
9. Glahn K, Ellis Fr, Halsall PJ, et al. Recognizing and managing a malignant hyperthermia crisis: guidelines from the European Malignant Hyperthermia Group. *Brit J Anaesth* 2010;105:417–20
10. Brandom BW, Muldoon SM. *Paediatr Anaesth*. 2013;23:851–854
11. Krause T, Gerbershagen MU, Fiege M, et al. Dantrolene – a review of its pharmacology, therapeutic use and new developments. *Anaesthesia* 2004;59:364–373
12. Eltit JM, Ding X, Pessah IN, et al. Nonspecific sarcolemmal cation channels are critical for the pathogenesis of malignant hyperthermia. *FASEB J* 2013;27:991–100
13. Klingler W, Rueffert H, Lehmann-Horn F, et al. Core myopathies and risk of malignant hyperthermia. *Anesth Analg* 2009;109:1167–1173
14. Kraeva N, Zvaritch E, Rossi AE, et al. Novel excitation-contraction uncoupled RYR1 mutations in patients with central core disease. *Neuromuscul Disord* 2013;23:120–132
15. De Hert SG, Imberger G, Carlisle J, et al. Preoperative evaluation of the adult patient undergoing non-cardiac surgery: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2011;28:684–722
16. Gurnaney H, Brown A, Litman RS. Malignant hyperthermia and muscular dystrophies. *Anesth Analg* 2009;109:1043–1048
17. Wappler F. Anaesthesia for patients with history of malignant hyperthermia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2010;23:417–422
18. Murray C, Sasaki SS, Berg D. Local anesthesia and malignant hyperthermia. *Dermatol Surg* 1999;25:626–230
19. Froeba G, Mary T, Pazhur J, et al. Xenon does not trigger malignant hyperthermia in susceptible swine. *Anesthesiology* 1999;91:1047–1052
20. Kim TW, Nemergut ME. Preparation of modern anesthesia workstations for malignant hyperthermia susceptible patients. *Anesthesiology* 2011;114:205–212
21. Birgenheier H, Stoker R, Westenskow D, Orr J. Activated charcoal effectively removes inhaled anesthetics from modern anesthesia machines. *Anesth Analg* 2011;112:1363–1370
22. Hopkins PM. Malignant hyperthermia: advances in clinical management and diagnosis. *Brit J Anaesth* 2000;85:118–128
23. Pollock N, Langton E, Stowell K, et al. Safe duration of postoperative monitoring for malignant hyperthermia susceptible patients. *Anaesth Intensive Care* 2004;32:502–509
24. Pollock N, Langton E, MacDonnell N, et al. Malignant hyperthermia and day stay surgery. *Anaesth Intensive Care* 2006;34:40–45
25. MacLennan DH, Duff C, Zorzato F, et al. Ryanodine receptor gene is a candidate for predisposition to malignant hyperthermia. *Nature* 1990;343:559–561

26. Lerman J. Perioperative management of the paediatric patient with coexisting neuromuscular disease. *Brit J Anaesth* 2011;107:i79–i89
27. Brandom BW, Larach MG, Chen MSA, Young MC. Complications associated with the administration of dantrolene 1987 to 2006: a report from the North American Malignant Hyperthermia Registry of the Malignant Hyperthermia Association of the United States. *Anesth Analg* 2011;112:1115–1123
28. Burkman JM, Posner KL, Domino KB. Analysis of the clinical variables associated with recrudescence after malignant hyperthermia reactions. *Anesthesiology* 2007;106:901–906
29. Dirksen SJH, Larach MG, Rosenberg H, et al. Future directions in malignant hyperthermia and patient care. *Anesth Analg* 2011;113:1108–1019.

Letzte Änderung: Februar 2014, inhaltlich bestätigt 2019

Diese Handlungsempfehlung wurde erstellt von:

Frank Wappler, Anästhesist, Krankenhaus Köln-Merheim, Köln, Deutschland
Frank.Wappler@uni-wh.de

Erklärung zu Interessenkonflikten: Der Autor erklärt hiermit, keine finanziellen oder anderweitige Interessenkonflikte zu haben. Die Handlungsempfehlung wurde nicht gesponsert.

Reviews erfolgten durch:

Albert Urwyler, Anästhesist, Universitätsspital Basel, Basel, Schweiz
Albert.Urwyler@usb.ch

Henry Rosenberg, Malignant Hyperthermia Association of the USA, Sherburne, NY, USA
henryrosenberg@yahoo.com

Erklärung zu Interessenkonflikten: Die Reviewer erklären hiermit, keine finanziellen oder anderweitige Interessenkonflikte zu haben.

Übersetzung (EN-DE)

Christoph Geier, Anästhesist, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland
christoph.geier@medizin.uni-leipzig.de
