

# Maligne Hyperthermie in Deutschland

– Ergebnisse einer retrospektiven Erhebung bei stationär und ambulant tätigen Anästhesisten –

Malignant hyperthermia in Germany – Results of a survey of hospital-based and day surgery centre-based anaesthetists

W. Olbrisch<sup>1</sup>, W. Möhrke<sup>2</sup> und U. Schulte-Sasse<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinik für Anaesthesie und Operative Intensivmedizin, Klinikum Heilbronn (Direktor: Prof. Dr. U. Schulte-Sasse)

<sup>2</sup> Procter & Gamble Pharmaceuticals – Germany, Medical Department, Weiterstadt

**Zusammenfassung:** Die Erfassung der malignen Hyperthermie (MH) in Deutschland erfolgt wegen des Fehlens eines nationalen Registers nicht vollständig. Daher wurde in einer Erhebung untersucht, ob Verdachtsfälle und Begleitumstände der malignen Hyperthermie über einen Zeitraum von fünf Jahren mit einem Fragebogen bei niedergelassenen und stationär tätigen Anästhesisten erfasst werden können. Die Auswertung der Fragebogen erfolgte deskriptiv. Der Untersuchungsplan wurde von der zuständigen Ethik-Kommission befürwortet.

Insgesamt wurden 1080 (Rücklaufquote 33%) Fragebogen zurückgesandt, davon 560 (29%) aus dem ambulanten und 520 (40%) aus dem stationären Bereich. In 99 Fällen wurde ein MH-Verdachtsfall angegeben, davon 26 Fälle aus dem ambulanten und 73 Fälle aus dem stationären Bereich. In 41 Fällen wurde der Verdacht auf MH mit dem In-vitro-Kontrakturtest (IVKT) abgeklärt, der bei 29 Patienten die MH-Disposition bestätigte (MHS). Die klinischen Symptome für den MH-Verdacht sind nicht unterschiedlich für Patienten mit oder ohne positivem IVKT. Bei Patienten mit MHS dominierten die CK-Erhöhung und die metabolische Azidose. Die Erstmaßnahmen nach MH-Verdacht bestanden in Trigger-Elimination, Erhöhung des Atemminutenvolumens und in Dantrolen-Infusion, aber weniger in einem Gerätewechsel oder der Kühlung der Patienten.

Der Verdacht auf MH konnte bei Anästhesien mit Trigger-substanzen im ambulanten und stationären Bereich auftreten und in einem Teil der getesteten Patienten durch IVKT bestätigt werden. Das dokumentierte Behandlungsergebnis in dieser Erhebung lässt auf eine weitgehende Befolgung der Leitlinien schließen. Für den lebensbedrohlichen Notfall einer MH sollte eine standardisierte Handlungsprozedur vorliegen und im Einzelfall befolgt werden.

**Summary:** Registration of malignant hyperthermia (MH) cases in Germany is incomplete because of the lack of a

national registry. A survey of anaesthetists was therefore carried out to establish whether suspected cases of MH and attendant circumstances over the last 5 years can be recorded by means of a questionnaire.

The evaluation of the questionnaires was done by descriptive data analysis. The survey protocol was approved by the appropriate ethics committee.

A total of 1080 questionnaires (response rate 33%) were completed and returned: 560 (29%) from centres, and 520 (40%) from hospitals. Ninety-nine suspected cases of MH were reported, 26 from centres and 73 from hospitals. In vitro contracture testing (IVCT) was done in 41 patients, and 29 were found to be MH susceptible (MHS). Common clinical symptoms of suspected MH episodes are similar regardless of IVCT status. In MHS patients, CK elevation and metabolic acidosis predominated. Initial therapeutic measures in suspected MH comprised discontinuation of triggering agents, increased respiratory volume and infusion of dantrolene – less frequently, equipment changing or cooling of the patient.

Patients with suspected MH after receiving anaesthesia with known triggering agents were seen in both ambulatory surgical centres and hospitals, and confirmed by IVCT in a substantial proportion of these patients. The data recorded in the questionnaires indicated a high level of compliance with recent German guidelines for the treatment of MH. For the diagnosis and treatment of such a life-threatening event as MH, a standardised procedure should be available and implemented in the individual case.

**Schlüsselwörter:** Maligne Hyperthermie – Umfrage – Auswertung – Dantrolen

**Keywords:** Malignant Hyperthermia – Survey – Data Analysis – Dantrolene.

## Einleitung

Es gilt als gesichert, dass die maligne Hyperthermie (MH) bei allen Menschenrassen und auch bei einigen Tierspezies vorkommt und sich in jeder Altersstufe manifestieren kann. Es sind beide Geschlechter betroffen, wobei eine Prädominanz des männlichen Geschlechts und von Kindern bzw. Jugendlichen vermutet wird. Die Gesamtinzidenz MH-disponierter Patienten ist bis heute nicht genau bekannt. Die Angaben über die Häufigkeit dieses Syndroms schwanken

zwischen 1:25 für Halothan-Succinylcholin-Narkosen bei Kindern mit Strabismus [9] und 1:250000 für alle Altersgruppen und Anästhesieverfahren [5]. In Deutschland wurde eine aktuelle Inzidenz der MH von 1:60000 errechnet [3]. Es ist das Ziel dieser retrospektiven Erhebung bei allen stationär und ambulant tätigen Anästhesisten in Deutschland, die Häufigkeit und Begleitumstände von MH-Verdachtsfällen zu erfassen. Die Untersuchungsergebnisse sollen für den Anästhesisten eine Hilfestellung sein, um das eigene perioperative Management der Patienten zu optimieren.

## Untersuchungsplan und Methoden

Im Rahmen dieser Erhebung wurde ein Fragebogen zur MH an 2249 Anästhesisten in 1948 ambulanten Einrichtungen und an 1460 Anästhesisten in 1285 stationären Einrichtungen versandt. Es wurde gebeten, den Fragebogen in einem adressierten Freiumschlag mit der Angabe zurückzusenden, ob in den vergangenen fünf Jahren ein MH-Verdachtsfall beobachtet wurde. Sofern ein MH-Verdachtsfall beobachtet wurde, sollten weitere Angaben zu den näheren Umständen des Verdachtsfalls, der Patientencharakteristik, der verwendeten Triggersubstanzen, der Symptome und Befunde sowie der Behandlungsmaßnahmen gemacht werden.

Da es sich um eine retrospektive Datenerfassung handelt, war eine Meldung von unerwünschten Ereignissen (UEs) nicht erforderlich und sollte zur Vermeidung von Doppelmeldungen unterlassen werden. Im begründeten Einzelfall konnte eine UE-Meldung mit dem Meldebogen der Arzneimittelkommission oder des BfArM erfolgen.

Die Dokumentation eines Verdachtsfalls wurde mit € 75,00 honoriert. Eine telefonische Nachfrage zur weiteren Abklärung der Befunde war vorgesehen. Eine Beratung durch die Ethik-Kommission der Landesärztekammer Baden-Württemberg zu ethischen und rechtlichen Fragen erfolgte vor Beginn dieser retrospektiven epidemiologischen Untersuchung.

## Statistische Auswertung, Biometrie

Die Datenauswertung erfolgte durch deskriptive Datenanalyse [1]. Odd Ratios wurden mit dem Programm RevMan, Version 4.2.1 berechnet [7].

## Ergebnisse

Insgesamt wurden 1080 (Rücklaufquote 33%) der Fragebogen zurückgesandt, davon 560 (29%) aus dem ambulanten und 520 (40%) aus dem stationären Bereich (Tab. 1). 17 Fragebogen konnten nicht zugestellt werden. Die Rücklaufquote und die Meldung von MH-Verdachtsfällen war regional ausgewogen (Abb. 1).

In 99 Fällen wurde ein MH-Verdachtsfall angegeben, davon 26 Fälle aus dem ambulanten und 73 Fälle aus dem stationären Bereich. 78 Patienten waren männlich, 21 weiblich. Der Altersbereich betrug 2 Monate bis 65 Jahre (Tab. 2). In 41 Fällen wurde der Verdacht auf MH mit dem In-vitro-Kontrakturtest (IVKT) abgeklärt, der bei 29 Patienten die MH-Disposition bestätigte (MHS), bei 8 Patienten eine MH-Disposition ausschloß (MHN) und bei 4 Patienten ohne konklusives Ergebnis blieb (MHE).

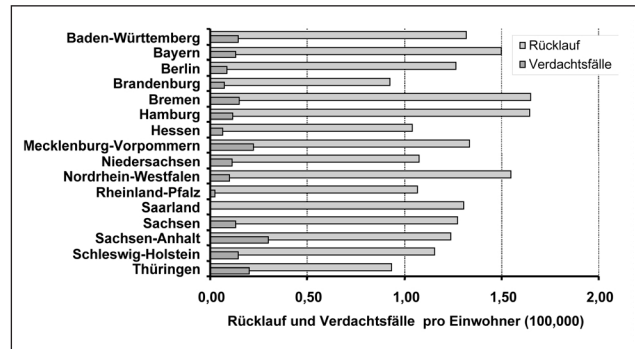
Die Diagnose eines MH-Verdachtsfalles wurde bei 46 Patienten innerhalb von 15 Minuten, bei 28 Patienten innerhalb von 60 Minuten und bei 22 Patienten später als eine Stunde nach Anästhesiebeginn gestellt. Die zeitliche Diagnosestellung war für Patienten mit (MHS) oder ohne (MHN/MHE) MH-Disposition nicht unterschiedlich ( $\chi^2 = 2,60$ ;  $p = 0,27$ ).

Als klinische Symptome für den MH-Verdacht wurden häufig Tachykardie und Hyperkapnie, nicht aber der Masseterspasmus genannt (Abb. 2). Die Häufigkeit dieser Symptome ist nicht von der MH-Disposition abhängig. Bei Patienten

**Tabelle 1:** Verteilung der Fragebogen und Antwortraten.

	Einrichtungen	Anästhesisten	Verdachtsfall Ja*	Nein	Gesamt (%)
Ambulant	1948	2249	26	535	560 (29)
Stationär	1285	1460	73	452	520 (40)
Gesamt	3233	3709	99	987	1080 (33)

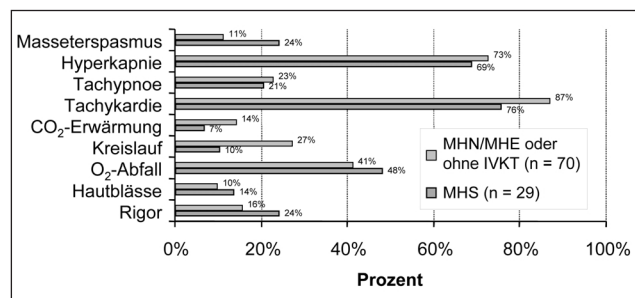
\*Mehrfachmeldungen möglich



**Abbildung 1:** Regionale Rücklaufquote und Meldung von MH-Verdachtsfällen.

**Tabelle 2:** Demographische Daten der Patienten.

Patienten	Mittelwert $\pm$ s.d.
Geschlecht (m/w)	78/21
Alter (Jahre)	21 $\pm$ 19
Größe (cm)	154 $\pm$ 33
Gewicht (kg)	55 $\pm$ 34
Anästhesiedauer (min)	97 $\pm$ 84



**Abbildung 2:** Klinische Symptome für den MH-Verdacht.

mit bestätigter MH-Disposition wurden häufiger eine CK-Erhöhung und eine Azidose beobachtet (Abb. 3).

In 28% der Verdachtsfälle traten lebensbedrohliche Zeichen – vornehmlich Hypoxie und Nierenversagen – auf. Die überwiegende Mehrzahl der Patienten hatte im weiteren Verlauf keine Komplikationen, lediglich bei einem Patienten traten Folgeschäden auf, und ein Patient mit positivem IVKT verstarb.

Als Primärmaßnahmen wurden in der Mehrzahl der Fälle die Zufuhr von Triggersubstanzen beendet, das Atemminutenvolumen erhöht und Dantrolen infundiert. Eine Kühlung oder ein Gerätewechsel wurden bei weniger als der Hälfte der Patienten vorgenommen. Zu den weiteren Behandlungsmaßnahmen zählten regelhaft wiederholte Kaliumbestimmungen und Blutgasanalysen sowie die Verlegung auf eine Intensivstation. Schleifendiuretika wurden bei 27% und Katecholamine bei 10% der Patienten benötigt. Noch immer sind die unverzüglich vorhandenen Untersuchungsmöglichkeiten im ambulanten Bereich geringer als im stationären Bereich (Abb. 4).

Eine weitere telefonische Abklärung der Befunde war schwierig, weil auch nach mehrfachen Versuchen lediglich 30 Anästhesisten erreicht werden konnten. In dieser Gruppe zeigte sich, daß die Diagnosestellung schwierig war, aber die Therapie einfach durchgeführt werden konnte und ein Schulungsbedarf nicht als erforderlich erachtet wurde. Lediglich eine Minderheit der Anästhesisten dokumentiert den Verdachtsfall nach dem Kerndatensatz Anästhesie der DGA.

Für eine Reihe von Symptomen, Befunden und Maßnahmen wurde das Chancenverhältnis für Patienten mit und ohne MH-Disposition oder ohne IVKT berechnet. Diese Ergebnisse sind in Abbildung 5 zusammengefaßt. In einer Sensitivitätsanalyse wurde auch das Chancenverhältnis von Patienten mit und ohne MH-Disposition berechnet (Abb. 6). Dabei ist das Ausmaß der Effekte vergleichbar, lediglich die Konfidenzintervalle sind durch die geringere Fallzahl größer.

## Diskussion

Für das Anschreiben aller niedergelassenen und stationär tätigen Anästhesisten wurden Adresskarteien des Berufsverbands Deutscher Anästhesisten sowie des Deutschen Krankenhaus Adressbuchs verwendet. Dem Schreiben wurde mit dem Fragebogen ein frankierter und adressierter Rückumschlag beigelegt. Neben der Honorierung für die Dokumentation eines Verdachtsfalls wurden keine weiteren Maßnahmen zur Erhöhung der Rücklaufquote ergriffen. Unter diesen Voraussetzungen ist die Gesamtrücklaufquote mit 33% zufriedenstellend und vergleichbar mit den anderen Untersuchungen [2].

Der Verdacht auf MH konnte bei Anästhesien mit Triggersubstanzen im ambulanten und stationären Bereich auftreten und in einem Teil der beobachteten Patienten durch IVKT bestätigt werden. Die Erfassung der Begleitumstände der vermuteten MH-Episode war mit dem Fragebogen möglich. Es zeigte sich auch in dieser Untersuchung, dass die für eine MH typischen klinischen Symptome nicht notwendigerweise mit einer MH-Disposition einhergehen müssen [8], der IVKT war bei acht dieser Patienten negativ. Es ist wichtig, bereits auf Verdacht mit der Dantrolen-Infusion zu beginnen. Daher ist nicht überraschend, dass sechs der acht Patienten eine Dantrolen-Infusion erhielten. Die Inanspruchnahme der telefonischen Auskunft eines MH-Zentrums oder der Hotline für MH-Notfälle wird als hilfreich angesehen. Für eine verlässliche Schätzung der Erkrankungshäufigkeit war die Rücklaufquote unzureichend. Die prospektive Erfassung aller MH-Episoden und die Berechnung von Inzidenzen erfordert einen erheblichen Studienaufwand, wie etwa für schwere Hautreaktionen beschrieben [6], der in

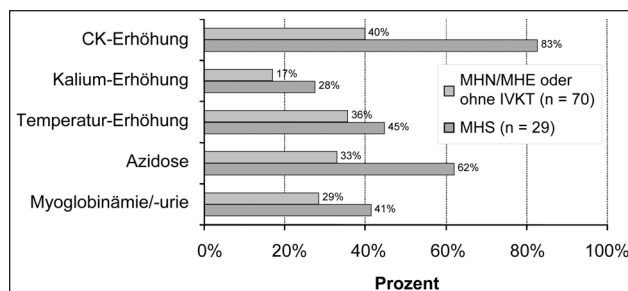


Abbildung 3: Befunde und Symptome bei Patienten mit MH-Verdacht.

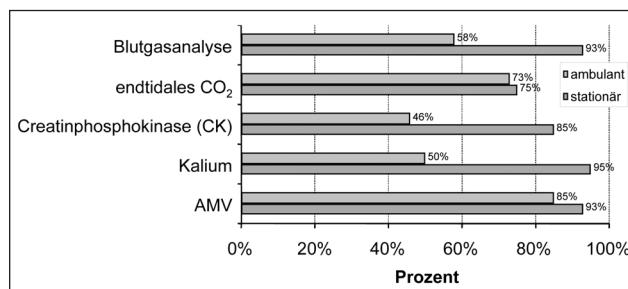


Abbildung 4: Untersuchungsmöglichkeiten im ambulanten und stationären Bereich.

Parameter	MHS n/N	ohne MHS oder ohne IVKT n/N	OR 95% CI	OR [95% CI]
Succinylcholin	12/29	20/70	1.76	[0.72, 4.35]
Masseterspasmus	7/29	8/70	2.47	[0.80, 7.60]
Hyperkapnie	20/29	51/70	0.83	[0.32, 2.13]
Tachypnoe	6/29	16/70	0.88	[0.31, 2.54]
Tachykardie	22/29	61/70	0.46	[0.15, 1.40]
CK-Erhöhung	24/29	28/70	7.20	[2.46, 21.11]
Azidose	18/29	23/70	3.34	[1.36, 8.23]
Temperaturerhöhung	13/29	25/70	1.46	[0.61, 3.53]
Myoglobinnämie/-urie	12/29	20/70	1.76	[0.72, 4.35]
Dantrolen-Infusion	22/29	57/70	0.72	[0.25, 2.03]

Abbildung 5: Chancenverhältnis für Symptome, Befunde und Maßnahmen für Patienten mit (MHS) und ohne MH-Disposition oder ohne IVKT.

Parameter	MHS n/N	MHN n/N	OR 95% CI	OR [95% CI]
Succinylcholin	12/29	2/8	2.12	[0.36, 12.34]
Masseterspasmus	7/29	1/8	2.23	[0.23, 21.37]
Hyperkapnie	20/29	5/8	1.33	[0.26, 6.83]
Tachypnoe	6/29	3/8	0.43	[0.08, 2.36]
Tachykardie	22/29	7/8	0.45	[0.05, 4.31]
CK-Erhöhung	24/29	4/8	4.80	[0.89, 25.96]
Azidose	18/29	2/8	4.91	[0.84, 28.74]
Temperaturerhöhung	13/29	3/8	1.35	[0.27, 6.76]
Myoglobinnämie/-urie	12/29	3/8	1.18	[0.23, 5.89]
Dantrolen-Infusion	22/29	6/8	1.05	[0.17, 6.42]

Abbildung 6: Chancenverhältnis für Symptome, Befunde und Maßnahmen für Patienten mit (MHS) und ohne (MHN) MH-Disposition.

einem weitergehenden Untersuchungsprotokoll realisiert werden kann.

In der telefonischen Nachfrage konnten sich die erreichbaren Anästhesisten sehr lebhaft an das Ereignis erinnern. Es wurde konsistent vom hohen Arbeitsaufwand für die Zubereitung der Dantrolen-Infusion berichtet. Nach der Leitlinie zur Therapie der malignen Hyperthermie [4] ist

eine Bevorratung von mindestens 10 mg/kg Dantrolen notwendig. In dieser Stichprobe hatten 28 (33%) der Patienten ein Körpergewicht von weniger als 24 kg, für sie ist die Bevorratung einer 12er Packung ausreichend. Jedoch lag das Körpergewicht bei 30 (35%) der Patienten über 72 kg, für die eine Bevorratung von mehr als 3 x 12 Flaschen Dantrolen erforderlich wäre.

Das dokumentierte Behandlungsergebnis in dieser Erhebung lässt auf eine weitgehende Befolgung der Leitlinien schließen. Für den lebensbedrohlichen Notfall einer MH sollte eine standardisierte Handlungsprozedur vorliegen und im Einzelfall befolgt werden. Die gilt insbesondere für die konsequente Ausstellung eines Anästhesie-Ausweises für Patienten mit auffälligem Narkoseverlauf.

### Danksagung

Die Autoren danken den vielen Anästhesisten, die sich an der Umfrage beteiligt haben.

### Literatur:

1. Abt K: Descriptive Data Analysis: A Concept between Confirmatory and Exploratory Data Analysis. *Meth Inf Med* 1987, 26: 77-88.
2. Bestmann B, Rohde V, Wellmann A, Küchler T: Berufsreport 2003. Zufriedenheit von Ärztinnen und Ärzten. *Dt Arztebl* 2004, 101: A28-A32.
3. Hartung E, Anetseder M, Olthoff D, Deutrich C, Lehmann-Horn F, Baur C et al: Die regionale Verbreitung der Veranlagung zur Malignen Hyperthermie in Deutschland: Stand 1997. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1998, 33: 238-243.
4. Leitlinie zur Therapie der malignen Hyperthermie: *Anasth Intensivmed* 2002, 43: 50-53.
5. Ørding H: Incidence of malignant hyperthermia in Denmark. *Anesth Analg* 1985, 64: 700-704.
6. Rzany B, Mockenhaupt M, Baur S, Schröder W, Stocker U, Mueller J et al: Epidemiology of erythema exsudativum multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis in Germany (1990-1992): structure and results of a population-based registry. *J Clin Epidemiol* 1996, 49: 769-773.
7. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 4.2 for Windows. Oxford, England: The Cochrane Collaboration, 2003.
8. Richthofen V von, Wappler F, Scholz J, Fiege M, Schulte am Esch J: Evaluierung von Maligne Hyperthermie-Episoden mit der Clinical Grading Scale. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1998, 33: 244-249.
9. Schwartz L, Rockoff MA, Koka BV: Masseter spasm with anesthesia: incidence and implications. *Anesthesiology* 1984, 61: 772-775.

### Korrespondenzadresse:

Wolfgang Olbrisch

Klinik für Anaesthesie und Operative Intensivmedizin

Klinikum Heilbronn GmbH

Am Gesundbrunnen 20

D-74078 Heilbronn

Tel: 07131 / 493000

Fax: 07131 / 493099

E-Mail: skw.olbrisch@arcor.de