

## Ergebnisse einer Umfrage zum Auftreten einer Malignen Hyperthermie unter inhalativer Sedierung mit volatilen Anästhetika

## Malignant hyperthermia caused by inhalational sedation with volatile anaesthetics – results of a nationwide survey

B. Bastian<sup>1</sup> · G. Marx<sup>2</sup> · H. Rüffert<sup>1,3</sup>

► **Zitierweise:** Bastian B, Marx G, Rüffert H: Ergebnisse einer Umfrage zum Auftreten einer Malignen Hyperthermie unter inhalativer Sedierung mit volatilen Anästhetika. *Anästh Intensivmed* 2019;60:480–486. DOI: 10.19224/ai2019.480

### Zusammenfassung

**Fragestellung:** Vor dem Hintergrund der zunehmenden Anwendung der inhalativen Sedierungstechnik mit einem volatilen Anästhetikum wurde eine Umfrage zum Auftreten und zur Häufigkeit verdächtiger Symptome einer Malignen Hyperthermie bei Intensivtherapie-Patienten durchgeführt.

**Methodik:** Zwischen Februar und März 2018 wurden 768 Chefarzte von Anästhesieabteilungen in Deutschland angeschrieben, sich zu möglichen MH-Symptomen bzw. Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung einer inhalativen Sedierung mit volatilen Anästhetika zu äußern. Hierzu wurde über die DGAI ein Fragebogen mit 11 Fragen versandt und die Antworten in anonymisierter Form zur Auswertung weitergeleitet.

**Ergebnisse:** Bei einer Rücklaufquote von 17,6% konnten die Fragen von 69 anästhesiologischen Kollegen, die eine volatile Sedierung anwenden, ausgewertet werden. In 5 Fällen war die Generierung einer MH unter diesem Sedierungsregime wahrscheinlich. Es traten alle angefragten MH-Symptome auf, am häufigsten wurde die Hyperkapnie angegeben. Darüber hinaus wurde formuliert, dass nicht immer Kenntnis über den Zusammenhang zwischen volatiler Sedierung und MH besteht, insbesondere bei Kollegen aus nichtanästhesiologischen Partnerdisziplinen.

**Schlussfolgerungen:** Es zeigte sich, dass im Rahmen der Behandlung mit volatilen Anästhetika auf Intensivstationen in nicht unerheblichem Umfang Verdachtssymptome einer MH aufgetreten sind. Aufgrund eines anzunehmenden Kenntnisdefizits zur Pathogenese und Therapie sowie einer zunehmenden Anwendung der volatilen Sedierung auf Intensivstationen ist eine intensive Informations- und Aufklärungstätigkeit notwendig.

tilen Anästhetika auf Intensivstationen in nicht unerheblichem Umfang Verdachtssymptome einer MH aufgetreten sind. Aufgrund eines anzunehmenden Kenntnisdefizits zur Pathogenese und Therapie sowie einer zunehmenden Anwendung der volatilen Sedierung auf Intensivstationen ist eine intensive Informations- und Aufklärungstätigkeit notwendig.

### Summary

**Objective:** We initiated a survey on the occurrence and frequency of symptoms suspicious of malignant hyperthermia (MH) in the intensive care unit (ICU) as there seems to be an increase in inhalational sedation techniques using volatile anaesthetics.

**Methods:** Between February and March 2018, 768 departmental heads of anaesthesiology and intensive care were asked to complete an online questionnaire. This questionnaire was developed in cooperation with the German Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine and consisted of 11 questions about potential MH symptoms occurring when using volatile sedation.

**Results:** The total response rate was 17.3% and 69 questionnaires of users of volatile sedation were analysed. Five cases suggested that MH was triggered by this method. All potential MH symptoms were described, among which hypercapnia was reported most frequently. In addition, the results suggested that not all colleagues were familiar with

- 1 MH-Zentrum, Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie, Universitätsklinikum Leipzig (Direktor: Univ.-Prof. Dr. S. Stehr)
- 2 Klinik für Operative Intensivmedizin und Intermediate Care, Uniklinik RWTH Aachen (Direktor: Univ.-Prof. Dr. G. Marx)
- 3 Chefarzt der Klinik für Anästhesie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Helios Klinik Schkeuditz

### Schlüsselwörter

Maligne Hyperthermie – Inhalative Sedierung – Volatile Anästhetika – Intensivtherapie

### Keywords

Malignant Hyperthermia – Inhalative Sedation – Volatile Anaesthetics – Intensive Care

the association between MH and use of volatile sedation, especially if they represented non-anaesthetic disciplines.

**Conclusion:** It was demonstrated that the use of volatile anaesthetics in the ICU is accompanied with a relevant number of symptoms suspicious of MH. A certain lack of knowledge about symptoms, causes and outcomes of MH under ICU conditions may be assumed. An increased use of volatile sedation in the ICU calls for an intensive information and education programme focussing on this serious side effect.

## Einleitung

Die Bedeutung eines modernen Analgesie-, Sedierungs- und Delirmanagements wurde in den letzten Jahren in entsprechenden Leitlinien, Empfehlungen und Studienergebnissen überzeugend herausgearbeitet [1–3]. Mit gut steuerbaren Medikamenten, verschiedenen Applikationstechniken sowie protokollbasierten Dosierungs-, Maßnahmen- und Überwachungsstrategien stehen Rahmenbedingungen zur Verfügung, die die Forderung nach einem wachen, schmerzfreien, kooperativen und gleichzeitig beatmeten Intensivpatienten Realität werden lassen [4–7].

Bezüglich eines adäquaten Sedierungsregimes stellen volatile Anästhetika aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften (hervorragende Steuerbarkeit, kurze Wirkdauer, geringe Metabolisierungsrate, mögliche organprotektive Effekte, unbeschränkte Anwendbarkeit u.a.m.) eine attraktive, wenn auch „Off-Label-Use“-Alternative zu intravenösen Sedativa dar. In einer Reihe von Studien konnte die Sicherheit dieses Sedierungsverfahrens demonstriert werden, sodass die Anwenderakzeptanz häufig hoch ist [8,9].

Darüber hinaus hat die inhalative Sedierung mit volatilen Anästhetika auch Eingang in die aktuelle S3-Leitlinie „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin“ (DAS-Leitlinie 2015) als Alternativverfahren zur intravenösen Sedierung (Evidenzgrad 2b, Empfehlungsgrad 0) gefunden [1].

Mit Ausnahme standardisierter Fachinformationen zu den Substanzklassen der eingesetzten volatilen Anästhetika sind sowohl in den Anwendungsempfehlungen dieser Sedierungssysteme auf der Intensivtherapiestation (AnaConDa, Fa. Sedana Medical, Danderyd, SE; MIRUS, Fa. Pall Medical, Port Washington, NY) als auch in der aktuellen deutschen Sedierungsleitlinie der federführenden Fachgesellschaften (Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V., DGAI; Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin e.V., DIVI) schwerwiegende Nebenwirkungen des Verfahrens vergleichsweise deutlich unterrepräsentiert bzw. überhaupt nicht erwähnt. Diese Aussage soll in erster Linie die Möglichkeit des Auslösens einer Malignen Hyperthermie (MH) bei Intensivpatienten betreffen. Dabei werden die potenziell lebensbedrohlichen Symptome dieser pharmakogenetischen Erkrankung durch volatile Anästhetika und Succinylcholin ausgelöst [10–12]. Bei vorliegender Veranlagung können die Trigger zum typischen – und von den Skelettmuskelzellen ausgehenden – Hypermetaboliesyndrom führen, welches gekennzeichnet ist durch Tachykardie, Hypotonie, Muskelrigidität, Hyperkapnie, Hypoxämie, metabolische bzw. gemischte Azidose, Hyperthermie, Elektrolytentgleisungen, Rhabdomyolyse mit Myoglobinämie und -urie und welches letztlich tödlich im Multiorganversagen enden kann. Die Veranlagung zur MH wird autosomal-dominant vererbt und beruht hauptsächlich auf Mutationen im Gen für den Ryanodinrezeptor (RYR1), seltener im Gen für den spannungsabhängigen Dihydropyridinrezeptor (CACNA1S) der Skelettmuskelzellen, die beide Kalziumfreisetzungskanäle darstellen. Genetische Prävalenzberechnungen schätzen die Veranlagung zur MH innerhalb der Normalbevölkerung auf 1:2.000 bis 3.000 [13].

Im Vergleich zur klassischen MH, die durch eine entsprechende Allgemeinanästhesie ausgelöst wird, ist jene, die beim ohnehin schwer kompromittierten Intensivpatienten auftritt, deutlich kritischer für das Outcome des Patienten zu bewerten.

Insbesondere vor diesem Sicherheitsaspekt wurde die Häufigkeit der Anwendung des inhalativen Sedierungsregimes mit volatilen Anästhetika und des Auftretens damit verbundener verdächtiger Symptome einer MH auf deutschen Intensivtherapiestationen strukturiert abgefragt.

## Methodik

Nach Befürwortung des Antrages durch das Präsidium der DGAI wurde an 768 Chefärzte von Anästhesieabteilungen in Deutschland im Februar 2018 ein kurzer Fragebogen per E-Mail versandt. Eine erneute Bitte um Teilnahme erfolgte im März 2018. Pro Krankenhaus sollte dabei nur ein Fragebogen beantwortet werden, auch wenn mehrere Intensivstationen verfügbar waren.

Der Fragebogen umfasste insgesamt 8 Fragen zur volatilen Sedierung auf der Intensivtherapiestation, wobei dieser nur dann weiter bearbeitet werden musste, wenn nach Frage 1 überhaupt eine volatile Sedierung im Haus möglich war (Tab. 1). Der Fragebogen wurde komplettiert durch 3 Fragen zur Struktur des jeweiligen Krankenhauses.

## Ergebnisse

Alle bis Ende April 2018 bei der DGAI eingegangenen Fragebogen wurden in die Auswertung eingeschlossen. Mit 135 zurückgesandten Fragebogen lag die Antwortquote bei 17,6%, wovon 133 auswertbar waren. In 85% der Fälle antwortete der Chefarzt, die meisten Antworten (34%) wurden aus Kliniken mit einer Bettengröße von 250–500 geliefert, gefolgt von 500–1.000 Betten (31%), ≤250 Betten (25%), 1.000–1.500 Betten (9%) und >1.500 Betten (1%). Bei 47% der Intensivstationen lag die Bettenzahl zwischen 10 und 25; gefolgt von 25–50 bzw. 5–10 Betten (jeweils 21%); >50 ITS-Betten (7%) und 0–4 Betten (4%).

Eine volatile Sedierung wurde in 73 von 133 Kliniken (55%) angewandt. Nach Ausschluss anderer wesentlicher Ursachen wurden unter der Anwendung einer volatilen Sedierung beim ITS-Pa-

**Tabelle 1**

Struktur des versandten Fragebogens zum Auftreten MH-verdächtiger Zwischenfälle unter der volatilen Sedierung.

Fragen	Mögliche Antworten
1 Auf der/den Intensivtherapiestation(en) unseres Krankenhauses besteht die Möglichkeit einer inhalativen Sedierung (z.B. Isofluran/Sevofluran).	Ja: weiter mit Fragen 2 bis 11 Nein: weiter mit Fragen 9 bis 11
2 Ich bzw. meine Kollegen haben bei Patienten unter volatiler Sedierung folgende Symptome nach Ausschluss anderer wesentlicher Ursachen (z.B. Sepsis) beobachten könnten (Mehrfachnennungen möglich):	a. unklare Serum-CK-Erhöhen b. unklare Myoglobinnämie/-urie c. schwere gemischte Azidose d. unklare Fieber >39,0 °C e. Rhabdomyolyse f. Muskelsteifheit (Rigor, Trismus) g. unklare schwere Hypotonie h. Anstieg des $\text{pCO}_2$ i. Einzel- oder Multiorganversagen j. sichere Symptome einer MH
3 Beobachtete Fallzahl (Patienten) mit Symptomen unter 2)	n=
4 Eine Regredienz der o.g. Symptomatik konnte eindeutig auf eine intravenöse Sedierungsumstellung zurückgeführt werden.	A Ja B Nein C Die Sedierung wurde nicht umgestellt
5 Ich habe bei inhalativ sedierten Patienten Dantrolen® eingesetzt.	A Ja B nein
6 Wenn ja: Unter Dantrolengabe stabilisierte sich der Zustand des Patienten.	A Ja B Nein C Kausalität unklar
7 Ich war mir grundsätzlich vor der Umfrage bewusst, dass eine MH unter der Anwendung der inhalativen Sedierung ausgelöst werden kann.	A Ja B Nein
8 Ich schätze, dass meine „nichtanästhesiologischen“ ärztlichen Kollegen auf der Intensivstation mit dem Thema MH vertraut sind und diese erkennen würden.	A alle B überwiegend C überwiegend nicht D keiner
9 Ich (ausfüllende Person) bin	A Chefarzt B Oberarzt C Facharzt
10 Versorgungsstruktur des Krankenhauses	A Maximalversorger B Schwerpunktversorger C Grund- und Regelversorger
11 Versorgungsgröße des Krankenhauses	Bettenzahl: Zahl der Intensivbetten: Anzahl Intensivstationen und Leitung:

tienten folgende Symptome beobachtet (69 auswertbare Antworten):

Bei knapp 60% der antwortenden Kollegen traten keine unklaren bzw. MH-verdächtigen Symptome unter der volatilen Sedierung auf. In 2 Fällen wurden die Symptome klinisch eindeutig einer MH zugeordnet. Von den unklaren Einzelsymptomen wurden am häufigsten das unklare Fieber >39°C (18,8%), die unerklärliche Hyperkapnie (18,8%) sowie eine Erhöhung der Kreatin-Phosphokinaseaktivität (CK) genannt (Tab. 2).

Bei der Betrachtung der Anzahl an Patienten, die o.g. Symptome unter diesem Sedierungsregime entwickelten, wurde deutlich, dass bei immerhin 31 Patienten zwei oder mehr Symptome beschrieben wurden, bei 5 Patienten drei bis fünf Symptome. Auffällig war die hohe Anzahl (n=124) an Patienten, bei denen eine unerklärliche Hyperkapnie unter der volatilen Sedierung auftrat. In 95 Fällen wurde der  $\text{pCO}_2$ -Anstieg als alleiniges Symptom beschrieben. Wiederum häufig wurden auch die Symptome „ho-

hes Fieber“ sowie die „CK-Erhöhung“ benannt (Tab. 3).

In 24 Fällen wurde auf ein intravenöses Sedierungsregime umgestellt, worunter sich in 6 Fällen (25%) die Symptome besserten. In 30 Fällen erfolgte kein Sedierungswechsel, 19 Kollegen lieferten keine Antwort auf die Frage. Vier Kollegen gaben an, dass Dantrolen® eingesetzt wurde. Die nachfolgende Symptom-Regredienz wurde in einem Fall der Substanz Dantrolen® zugeschrieben, für drei Kollegen war ein Zusammenhang weniger eindeutig.

Mehr als die Hälfte der Kollegen aus dem anästhesiologischen Fachgebiet gaben keine Antwort auf die Frage, ob ihnen der Zusammenhang zwischen der Sedierung mit einem volatilen Anästhetikum und dem Auslösen einer MH bewusst ist. Falls die Frage beantwortet wurde, dann zum größten Teil bejahend (Abb. 1).

Überwiegend zurückhaltend (53,3% der Kollegen beantworteten die Frage nicht) wurde sich auch gegenüber anderen Fachdisziplinen geäußert. Allerdings fiel auf, dass knapp ein Drittel der Antwortenden der Meinung war, dass ihre „nichtanästhesiologischen“ ITS-Kollegen den Zusammenhang zwischen MH und volatiler Sedierung gar nicht (6,7%) oder überwiegend nicht (24,4%) kannten (Abb. 2).

## Diskussion

In den letzten Jahren wurden erste Fallberichte über das Auftreten einer MH bei Intensivpatienten, die mit volatilen Anästhetika sediert wurden, publiziert [14,15]. Schuster et al. konnten im Nachgang mittels In-vitro-Kontrakturtest nachweisen, dass die kritische Zustandsverschlechterung bei einem primär septischen Intensivpatienten fünf Stunden nach Eskalation der Sedierung mit Sevofluran auf die Entwicklung einer MH zurückzuführen war (Hypotonie;  $\text{pH}=7,17$ ,  $\text{pCO}_2$  70,4 mmHg, rascher Anstieg der Körpertemperatur innerhalb von 30 min von 39,6°C auf 40,7°C, Kreatin-Phosphokinaseanstieg auf 3.455 U/l, Myoglobinnämie 4.197 µg/l) und



Tabelle 2

Häufigkeiten von möglichen MH-Symptomen unter der volatilen Sedierung. Unter „Ja“ wurde die Anzahl an Kliniken angegeben, bei denen das Symptom mindestens einmal auftrat. Insgesamt konnte der Fragebogen aus 69 Kliniken, in denen eine volatile Sedierung eingesetzt wurde, ausgewertet werden. Mehrfachantworten zu den Symptomen waren möglich.

	Ja	Nein	Keine Angabe	Häufigkeit der Einzelsymptome
unklare Serum-CK-Erhöhdungen	10	59	4	14,50%
unklare Myoglobinämie/-urie	2	67	4	2,90%
schwere gemischte Azidose	2	67	4	2,90%
unklares Fieber >39,0 °C	13	56	4	18,80%
Rhabdomyolyse	2	67	4	2,90%
Muskelrigidität	1	68	4	1,45%
unklare schwere Hypotonie	2	67	4	2,90%
unklarer Anstieg des paCO <sub>2</sub>	13	56	4	18,80%
unklares Einzel- oder Multiorganversagen	4	65	4	5,80%
sichere Symptome einer MH	2	67	4	2,90%
keines der genannten Symptome	41	28	4	59,40%

Tabelle 3

Anzahl an Patienten (n), die ein oder mehrere MH-assoziierte Symptome („+“ = positive Antwort) entwickelten.

Unklare Symptome (d.h. nach Ausschluss wahrscheinlicherer Ursachen)										
n=	CK↑	Myo↑	Gemischte Azidose	Fieber >39°C	Rhabdomyolyse	Muskelrigidität	Hypotonie	pCO <sub>2</sub> ↑	MOV	MH?
1	+	+			+			+		
2	+			+					+	
1	+		+	+		+		+		+
1	+			+				+		+
7	+							+		
2			+					+		
17				+				+		
95								+		
26				+						
2							+			
7	+									
8									+	
Σ Pat. mit o.g. Symptom	19	1	3	47	1	1	2	124	10	2

Abbildung 1

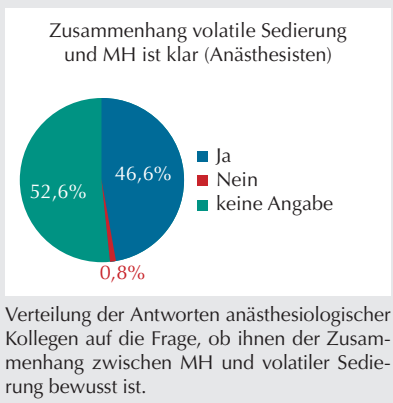
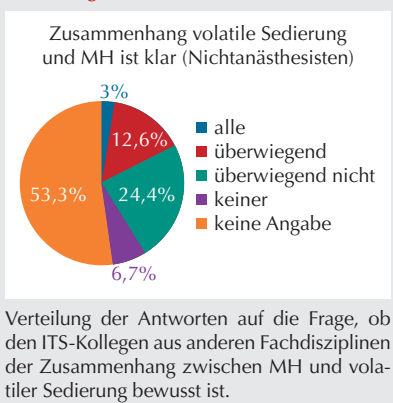


Abbildung 1



Regredienz der Hyperkapnie nach i.v.-Umstellung durchaus nachweisbar.

Der Hauptgrund für die Initiierung der Rundfrage bezüglich der spezifischen Nebenwirkung einer volatilen Sedierung waren Anfragen intensivmedizinischer Kollegen an das MH-Zentrum der Universitätsklinik Leipzig. In fünf Fällen handelte es sich um schwer beeinträchtigte und beatmete Intensivpatienten mit mehreren Organkomplikationen. Häufig führte eine unklare Myoglobinämie bzw. -urie oder Rhabdomyolyse zur Kontaktaufnahme. In drei Fällen war der Ausgang letal, wobei nur bei einem Patienten eine postmortale genetische Analyse möglich war. In zwei von drei Fällen, einschließlich Letzterem, konnten mehrere Mutationen im RYR1- und CACNA1S-Gen nachgewiesen werden, sodass eine Assoziation zur MH sehr wahrscheinlich war.

sich die Situation durch Applikation von insgesamt 225 mg Dantrolen® rasch stabilisieren ließ [16]. Krannich et al. verglichen bei Patienten auf einer internistisch/neurologischen Intensivstation nach einem Herzstillstand die Isofluran-Sedierung (n=110) mit einer intravenösen (n=322), wobei bei den

„Major Adverse Events“ als einziger signifikanter Unterschied das Auftreten einer Hyperkapnie ausschließlich in der volatilen Sedierungsgruppe (n=7) auftrat [17]. Eine MH wurde durch die Autoren als nicht wahrscheinlich erachtet; allerdings war bei den künstlich auf 33°C gekühlten Patienten eine unmittelbare



Andererseits sind zur MH alternative Ursachen für die erfassten Symptome und klinischen Verläufe beim Intensivpatienten differentialdiagnostisch wesentlich häufiger [18]. Diese reichen beispielsweise von der schweren Sepsis, dem Lungenversagen, metabolischen Entgleisungen, toxischen Medikamentenwirkungen, zentralen Temperatur-sollwertveränderungen, traumatischen oder kardialen Schockzuständen bis hin zu spezifischen Erkrankungen wie dem malignen neuroleptischen Syndrom oder dem serotonergen Syndrom. Die richtige Symptominterpretation als MH kann daher ausgehend von der Grunderkrankung oder weiteren Organkomplikationen gerade beim Intensivpatienten sehr schwierig sein; nicht zuletzt, weil volatile Anästhetika häufig als wirksames Alternativ- oder Eskalationsverfahren in der Sedierung eingesetzt werden.

In Bezug auf die Auslösung einer MH wurden aber auch Argumente angeführt, wonach für die Sedierung mit einem volatilen Anästhetikum niedrigere Konzentrationen als für die Allgemeinanästhesie notwendig sind und Substanzen wie Sevofluran eventuell weniger potent sind [19]. Letztere müssen entschieden zurückgewiesen werden, da sowohl auslösende Konzentrationen als auch potenzierende Begleitumstände individuell unterschiedlich sind. Die „MH im weiteren Sinn“ scheint sich nach heutigem Kenntnisstand nicht nur pathogenetisch, sondern auch phänotypisch wesentlich heterogener zu präsentieren. Basierend auf spezifisch veränderten Kalziumfreisetzungsmechanismen in quergestreiften Muskelzellen, die z.B. Ryanodinopathien bzw. Kanalerkrankungen darstellen, kann zwischen der klassischen MH, kongenitalen Myopathien (z.B. Central Core Disease, CCD; Multi-minicore Disease, MmD) oder auch belastungsabhängigen Erkrankungen („Exertional Heat Stroke“, „Exertional Rhabdomyolysis“), aus denen sich jeweils lebensbedrohliche Hypermetaboliesyndrome entwickeln können, unterschieden werden [20–26]. Gerade Träger von Mutationen im RYR1-Gen scheinen hierfür eine höhere Anfälligkeit zu besitzen; nicht nur unter

klassischen Triggern, sondern auch unter extremer physischer Belastung, warmen Umgebungstemperaturen oder Infektionen [27]. In dieser Konstellation wäre der genetisch prädisponierte ITS-Patient nicht nur aus diesem Grund, sondern besonders in Kombination mit der volatilen Sedierung gefährdet [28].

Bei aller kritischen Interpretation der in der vorliegenden Untersuchung erfassten Absolut-Antworten muss konstatiert werden, dass in 55% der Kliniken in Deutschland, die auf den Fragebogen antworteten (mindestens in 73 Kliniken), ein volatiles Sedierungsregime zur Anwendung kam und dass dabei mit hoher Wahrscheinlichkeit MH-Fälle auftraten. Immerhin für 2 Kollegen war anhand der Symptome die klinische Diagnosestellung einer MH schlüssig, in 3 weiteren Fällen wurden mindestens 3 unklare und MH-verdächtige Symptome angegeben. Dies ist als ein wesentliches Ergebnis der Umfrage zu werten, insbesondere vor der Helsinki-Deklaration zur Patientensicherheit [29,30]. Auch wurde deutlich, dass die Kenntnis und das Problembewusstsein über diese lebensbedrohliche Komplikation unterschiedlich ausgeprägt sind. Erwartungsgemäß schien für die anästhesiologische Fachdisziplin die Möglichkeit des Entstehens einer MH unter volatiler Sedierung überwiegend bekannt zu sein. Eine gewisse Unsicherheit lässt sich dennoch mutmaßen, da mehr als die Hälfte der Kollegen auf diese Frage nicht antwortete. 41,1% der Kollegen gaben an, dass trotz einer Zustandsverschlechterung des Patienten keine Umstellung auf ein intravenöses Sedativum erfolgte; entweder durch eine sorgfältige differentialdiagnostische Abwägung, oder weil möglicherweise nicht an die MH gedacht wurde.

Besorgniserregender war die Einschätzung, dass knapp ein Drittel der ITS-Kollegen aus anderen Fachgebieten keine oder überwiegend keine Kenntnis über den Kausalzusammenhang zwischen volatiler Sedierung und MH besitzen. Eine Informations- und Fortbildungsnotwendigkeit scheint hier besonders angebracht [17].

### Methodenkritik

Die Anzahl der Fragen wurde vor der Vorstellung einer höheren Teilnahmebereitschaft und dem Ziel einer zunächst allgemeinen Problemabfrage zum Thema „MH und volatile Sedierung“ mit insgesamt 11 bewusst relativ niedrig gehalten. Dennoch wäre eine höhere Rücklaufquote (ca. 17%), die etwa im vergleichbaren Bereich anderer Umfragen liegt, wünschenswert gewesen. Um Mehrfachmeldungen zu einem möglichen MH-Patienten zu vermeiden, wurden nur Chefarzte von Anästhesieabteilungen als Mitglieder der DGAI angeschrieben. Hieraus generiert sich von vornherein eine gewisse Unschärfe der Daten, weil einzelne Kliniken sicherlich mehrere Intensivstationen besitzen, die teils von anderen Fachdisziplinen geführt werden. Möglicherweise ist auch nicht jeder Chefarzt der Anästhesie gleichzeitig mit der Intensivtherapie betraut. Ein gewisser Bias kann durch den klinischen Verlauf des Patienten entstanden sein. Bei einem „negativen Outcome“ des Patienten haben einige Kollegen vielleicht eher nicht geantwortet, insbesondere dann, wenn eine MH differentialdiagnostisch nicht in Betracht gezogen wurde.

### Schlussfolgerung

Auch bei der Anwendung der inhalativen Sedierung mit volatilen Anästhetika ist bei entsprechender Disposition die Auslösung einer MH von klinischer Relevanz, die für Patienten der Intensivstation weitaus schwerwiegendere Folgen haben kann. Das Erkennen einer MH ist differentialdiagnostisch gerade beim Intensivpatienten schwierig, wobei der zeitliche Zusammenhang zwischen einer klinischen Zustandsverschlechterung des Patienten und dem Beginn der Sedierung wegweisend sein kann. Neben der sofortigen Änderung des Sedierungsregimes ist die unmittelbare Applikation von Dantrolen® obligat [31]. Das Problembewusstsein für diese lebensbedrohliche Komplikation scheint unterschiedlich ausgeprägt zu sein. Insbesondere Kollegen aus nichtanästhesiologischen Disziplinen, die diese

Sedierungsform gleichwohl anwenden, ist die mögliche Assoziation mit einer MH nicht immer bewusst. Neben der dringlichen Notwendigkeit einer breiteren Aufklärung sollten auch die Vertreiber der entsprechenden Devices verstärkt auf diese Nebenwirkung hinweisen.

## Literatur

- Baron R, Binder A, Biniek R, Braune S, Buerkle H, Dall P, et al: Evidence and consensus based guideline for the management of delirium, analgesia, and sedation in intensive care medicine. Revision 2015 (DAS-Guideline 2015). *Ger Med Sci* 2015;13:Doc19
- Luetz A, Goldmann A, Weber-Carstens S, Spies C: Weaning from mechanical ventilation and sedation. *Curr Opin Anaesthesiol* 2012;25:164–169
- Page VJ, McAuley DF: Sedation/drugs used in intensive care sedation. *Curr Opin Anaesthesiol* 2015;28:139–144
- Azoulay E, Vincent JL, Angus DC, Arabi YM, Brochard L, Brett SJ, et al: Recovery after critical illness: putting the puzzle together—a consensus of 29. *Crit Care* 2017;21:296
- Pandharipande PP, Ely EW, Arora RC, Balas MC, Boustani MA et al: The intensive care delirium research agenda: a multinational, interprofessional perspective. *Intensive Care Med* 2017;43:1329–1339
- Khan BA, Fadel WF, Tricker JL, Carlos WG, Farber MO, et al: Effectiveness of implementing a wake up and breathe program on sedation and delirium in the ICU. *Crit Care Med* 2014;42:e791–795
- Vincent JL, Shehabi Y, Walsh TS, Pandharipande PP, Ball JA, Spronk P, et al: Comfort and patient-centred care without excessive sedation: the eCASH concept. *Intensive Care Med* 2016;42:962–971
- Jerath A, Panckhurst J, Parotto M, Lightfoot N, Wasowicz M, Ferguson ND, et al: Safety and efficacy of volatile anesthetic agents compared with standard intravenous midazolam/propropofol sedation in ventilated critical care patients: A meta-analysis and systematic review of prospective trials. *Anesth Analg* 2017;124:1190–1199
- Kim HY, Lee JE, Kim HY, Kim J: Volatile sedation in the intensive care unit: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e8976
- Bandschapp O, Girard T: Malignant hyperthermia. *Swiss Med Wkly* 2012;142:w13652
- Hopkins PM: Malignant hyperthermia: pharmacology of triggering. *Br J Anaesth* 2011;107:48–56
- Rosenberg H, Pollock N, Schiemann A, Bulger T, Stowell K: Malignant hyperthermia: a review. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:93
- Wolak S, Rücker B, Kohlschmidt N, Doetsch S, Bartsch O, Zechner U, et al: Homozygous and compound heterozygous RYR1 mutations. New findings on prevalence and penetrance of malignant hyperthermia. *Anaesthesist* 2014;63:643–650
- Wendlandt B, Turinsky S, Schmitz M: Isofluranassoziierte maligne Hyperthermie im Rahmen der Intensivtherapie. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2015;110:155–158
- Gander W: Maligne hypertherme Syndrome auf der Intensivstation – Differenzialdiagnostik und Akutmaßnahmen. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2016;111:407–416
- Schuster F, Moegele S, Johannsen S, Roewer N: Malignant hyperthermia in the intensive care setting. *Crit Care* 2014;18:411
- Krannich A, Leithner C, Engels M, Nee J, Petzinka V, Schröder T, et al: Isoflurane Sedation on the ICU in Cardiac Arrest Patients Treated With Targeted Temperature Management: An Observational Propensity-Matched Study. *Crit Care Med* 2017;45:e384–e390
- Niven DJ, Laupland KB: Pyrexia: aetiology in the ICU. *Crit Care* 2016;20:247
- Johannsen S, Klingler W, Schneiderbanger D, Heiderich S, Roewer N, Schuster F: Sevoflurane is less sensitive than halothane for in vitro detection of malignant hyperthermia susceptibility. *Acta Anaesthesiol Scand* 2013;57:1161–1166
- Poussel M, Guerci P, Kaminsky P, Heymonet M, Roux-Buisson N, Faure J, et al: Exertional Heat Stroke and Susceptibility to Malignant Hyperthermia in an Athlete: Evidence for a Link? *J Athl Train* 2015;50:1212–1214
- Riazi S, Kraeva N, Hopkins PM: Malignant Hyperthermia in the Post-Genomics Era: New Perspectives on an Old Concept. *Anesthesiology* 2018;128:168–180
- Kraeva N, Sapa A, Dowling JJ, Riazi S: Malignant hyperthermia susceptibility in patients with exertional rhabdomyolysis: a retrospective cohort study and updated systematic review. *Can J Anaesth* 2017;64:736–743
- Voermans NC, Snoeck M, Jungbluth H: RYR1-related rhabdomyolysis: A common but probably underdiagnosed manifestation of skeletal muscle ryanodine receptor dysfunction. *Rev Neurol* 2016;172:546–558
- Hopkins PM, Rüffert H, Snoeck MM, Girard T, Glahn KP, Ellis FR, et al: European Malignant Hyperthermia Group guidelines for investigation of malignant hyperthermia susceptibility. *Br J Anaesth* 2015;115:531–539
- Litman RS, Griggs SM, Dowling JJ, Riazi S: Malignant Hyperthermia Susceptibility and Related Diseases. *Anesthesiology* 2018;128:159–167
- Rüeffert H, Wehner M, Ogunlade V, Meinecke C, Schober R: Mild clinical and histopathological features in patients who carry the frequent and causative malignant hyperthermia RyR1 mutation p.Thr2206Met. *Clin Neuropathol* 2009;28:409–416
- Groom L, Muldoon SM, Tang ZZ, Brandom BW, Bayarsaikhan M, Bina S, et al: Identical de novo mutation in the type 1 ryanodine receptor gene associated with fatal, stress-induced malignant hyperthermia in two unrelated families. *Anesthesiology* 2011;115:938–945
- Heytens K, De Bleecker J, Verbrugghe W, Baets J, Heytens L: Exertional rhabdomyolysis and heat stroke: Beware of volatile anesthetic sedation. *World J Crit Care Med* 2017;6:21–27
- Schuster F, Johannsen S, Roewer N: Deklaration von Helsinki zur Patientensicherheit in der Anästhesiologie – Teil 3: SOP zur malignen Hyperthermie. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2013;48:162–164
- Gottschalk A: Patientensicherheit in der Anästhesie. *Anästhesiologie* 2013;54:636–647
- Wappler F: S1-Leitlinie: Therapie der malignen Hyperthermie (Revidierte Version) *Anästhesiologie* 2018;59:204–208.

## Korrespondenz- adresse

**Prof. Dr. med.  
Henrik Rüffert**



Klinik für Anästhesie, Intensivmedizin, Schmerztherapie  
HELIOS Klinik  
Leipziger Straße 45  
04435 Schkeuditz, Deutschland  
Tel.: 034204808263

E-Mail:  
henrik.rueffert@helios-gesundheit.de