

Die Deutsche Maligne Hyperthermie Hotline – Retrospektive Analyse der Anfragen im Zeitraum 2011–2020

Evaluation of telephone enquiries to the German malignant hyperthermia hotline from 2011 to 2020 – a retrospective analysis

S. Heiderich¹ · O. Jüllig² · B. Bastian³ · S. Johannsen⁴ · E. Pfenninger⁵ · H. Rüffert⁶ · F. Schuster⁴ · K. Hoppe^{4,7#} · W. Klingler^{8#}

► **Zitierweise:** Heiderich S, Jüllig O, Bastian B, Johannsen S, Pfenninger E, Rüffert H et al: Die Deutsche Maligne Hyperthermie Hotline – Retrospektive Analyse der Anfragen im Zeitraum 2011–2020. *Anästh Intensivmed* 2022;63:226–234. DOI: 10.19224/ai2022.226

Zusammenfassung

Hintergrund: Die Maligne Hyperthermie (MH) ist eine seltene pharmakogenetische Stoffwechselstörung. Betroffene können nach Exposition mit Triggersubstanzen lebensbedrohliche Stoffwechselkrisen entwickeln. Die Verdachtsdiagnose MH ergibt sich stets aus der Zusammenschau mehrerer Symptome, deren Ausprägung von Fall zu Fall stark variiert. In den letzten Jahren wurde eine Zunahme von leichten und abortiven Verläufen beobachtet. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung wurde in Deutschland bereits im Jahr 1985 eine MH-Hotline etabliert. Diese ermöglicht die zeitnahe Erreichbarkeit eines Experten zur Beratung im Rahmen von Notfällen, jedoch auch zu Planung notwendiger anästhesiologischer Verfahren oder des diagnostischen Vorgehens.

Fragestellung: Alle eingehenden Anfragen an die deutsche MH-Hotline wurden retrospektiv für die Jahre 2011 bis 2020 evaluiert. Insbesondere wurden die Frequenz der Inanspruchnahme sowie der zugehörige Themenkomplex der Fragen analysiert. Der Patientennutzen der Inanspruchnahme der MH-Hotline wurde anhand der Dringlichkeit der Anfrage abgeschätzt.

Material und Methoden: Die Telefonkontakte der MH-Hotline Deutschland werden seit 2011 anonym standardisiert protokolliert. Die während des Kontakts gestellten Fragen wurden in Einzelfragen kategorisiert und anschließend Themenkomplexen zur weiteren Analyse zuge-

ordnet. Bei Verdacht auf eine akute MH-Krise wurde die Clinical Grading Scale (CGS) zur Einschätzung der Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer MH retrospektiv im Rahmen der Fallanalyse berechnet. Die Fälle wurden mit der Häufigkeit des entsprechenden ICD-10-Codes T88.3 aus den Daten der Krankenhausdiagnosestatistik verglichen, um somit die Relevanz der MH-Hotline im Versorgungskonzept dieses Patientenkollektivs zu evaluieren.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 683 Telefonkontakte mit 1.211 Einzelfragen an die Hotline ausgewertet. Im Beobachtungszeitraum wurden jährlich im Median 62,5 Anrufe beantwortet (Interquartilsspanne 59–78,5). Davon entfielen im Median 20 Anrufe auf akute MH-Verdachtsfälle (Interquartilsspanne 16–24,25). Die CGS lag im Median bei 18 Punkten (Interquartilsspanne 15–30), was einem MH-Rang von 3 („etwas weniger als wahrscheinlich“) entspricht. 47 Fälle fielen auf den MH-Rang 4 („etwas mehr als wahrscheinlich“), 18 Fälle auf den MH-Rang 5 („sehr wahrscheinlich“) und 8 Fälle auf den MH-Rang 6 („fast sicher“). Der ICD-10-Code T88.3 wurde im gleichen Zeitraum im Median 4,7-mal jährlich codiert (Interquartilsspanne 3,5–5,0).

Diskussion: Bei einer akuten MH-Krise handelt es sich um eine potenziell tödlich verlaufende anästhesiologische Komplikation. Die zeitgerechte Therapie ist für die Prognose entscheidend. Insbesondere aufgrund eines zeitverzögerten

- 1 Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Medizinische Hochschule Hannover (Direktor: Prof. Dr. W. Koppert)
- 2 Zahnarztgruppe Ulm, Sanitätsversorgungszentrum Ulm (Leitung: OFA G. Hermann)
- 3 Zentrum für Maligne Hyperthermie, Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie, Universitätsklinikum Leipzig (Direktor: Prof. Dr. S. Stehr)
- 4 Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie, Universitätsklinikum Würzburg (Direktor: Prof. Dr. P. Meybohm)
- 5 Stabsstelle Katastrophenschutz, Universitätsklinikum Ulm (Leitung: Prof. Dr. E. Pfenninger)
- 6 Helios Klinik Schkeuditz, Klinik für Anästhesie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Schkeuditz (Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. H. Rüffert)
- 7 Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Universitätsklinikum Frankfurt (Direktor: Prof. Dr. Dr. K. Zacharowski)
- 8 Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin, SRH Kliniken Landkreis Sigmaringen (Chefarzt: Prof. Dr. W. Klingler)

Gleichberechtigte Letztautorenen

Schlüsselwörter

Maligne Hyperthermie – Seltene Erkrankungen – Muskelerkrankungen – Patientensicherheit – Notfall – Medizinische Hotline – Versorgungsforschung

Keywords

Malignant Hyperthermia – Rare Disease – Muscle Disease – Patient Safety – Emergency Management – Medical Hotline – Health Service Research

Auftretens sowie einer starken Varianz der klinischen Symptomatik ist die Diagnosefindung erschwert und erfordert fachliche Expertise. Unsere Datenanalyse zeigt eine deutliche Diskrepanz zwischen den im Rahmen unserer Anfragen ermittelten MH-Verdachtsfällen und der ICD-10-Codierung. Um den Trend bezüglich der klinischen Symptomvarianz, den Ort der Manifestation einer MH sowie mögliche Veränderungen der Inzidenzen besser analysieren zu können, empfehlen wir die Erfassung der Verdachtsfälle im Europäischen MH-Register und die ICD-10-Codierung T88.3 vorzunehmen. Dies ermöglicht eine Identifikation möglicher Angriffspunkte zur Optimierung der Patientensicherheit.

Summary

Background: Malignant hyperthermia (MH) is a rare pharmacogenetic muscular disorder. Exposure to triggering agents may result in life-threatening metabolic crises in affected individuals. Due to varying and unspecific clinical symptoms, diagnosis of an acute MH

crisis is challenging, particularly because abortive or mild courses are more frequently observed. Due to the rarity of an acute MH crisis, the MH Hotline was established in Germany in 1985. It ensures continuous availability of an MH expert for consultation in case of an acute crisis, but also regarding strategic planning of necessary anaesthesiological procedures or diagnostics.

Objectives: From 2011 to 2020, all incoming enquiries to the German MH-Hotline were evaluated. Particularly the frequency of consultation as well as the topics of the addressed questions were analysed. The potential patient benefit was assessed based on the urgency of the inquiry.

Materials and methods: All telephone enquiries to the German MH Hotline since 2011 were anonymously recorded using a standardised questionnaire. The questions raised during the consultation were categorised in single questions and subsequently reassigned to thematic complexes for further analysis. On sus-

picion of an acute MH crisis, the clinical grading scale (CGS) was calculated to predict MH susceptibility. The acute cases were compared to the prevalence of the ICD-10 code T88.3 in the German hospital diagnosis statistics in order to evaluate the relevance of the MH Hotline during treatment of these patients.

Results: In total, 683 calls and 1,211 single questions to the hotline were recorded. During the observation period, the hotline received 62.5 (interquartile range 59–78.5) enquiries per year. Of these, 20 calls per year were related to acute cases of suspected MH (interquartile range 16–24.25). Median CGS was at 18 points (interquartile range 15–30) pursuant to an MH-rank of 3 (“somewhat less than likely”), while 47 cases corresponded to the MH-Rank 4 (“somewhat greater than likely”), 18 cases to MH-Rank 5 (“very likely”) and 8 cases to MH-Rank 6 (“almost certain”). Prevalence of ICD-10 code T88.3 was recorded 4.7 times in the same period (interquartile range 3.5–5).

Conclusions: An acute MH crisis is a potentially lethal complication of general anaesthesia. Early therapy is essential for the patient's prognosis. In particular, the substantial variance of clinical symptoms challenges diagnosis and frequently requires professional expertise. For analysing trends relating to the variance of clinical symptoms, the site of occurrence and the incidence, we recommend submitting suspected cases to the European MH register and using ICD-10 code T88.3 in medical records. This enables the identification of possible targets to further optimise patient safety.

Einleitung

Die Maligne Hyperthermie (MH) ist eine seltene, autosomal dominant vererbte pharmakogenetische Stoffwechselerkrankung, die von den quergestreiften Muskelzellen ausgeht. Die Anlageträger sind meist asymptomatisch, können jedoch bei Exposition mit Triggersubstanzen (volatile Anästhetika und/oder Succinylcholin) lebensbedrohliche Stoffwechselkrisen entwickeln.

Die genetische Prävalenz der MH wird auf 1:2.750 geschätzt [1], die sich jedoch als klinisches und potenziell lebensbedrohliches Akutereignis deutlich seltener präsentiert. Die Inzidenz akuter MH-Krisen wird auf 1:10.000–1:150.000 Allgemeinanästhesien bei Anwendung von Triggersubstanzen geschätzt [2,3]. Die korrekte Interpretation einzelner typischer Symptome wie unklare Tachykardie, Trismus, Rigor, Hyperkapnie, gemischte Azidose, Hyperkaliämie, Hyperthermie in Hinblick auf ein tatsächliches MH-Ereignis kann sich aufgrund der variablen Symptomausprägung schwierig gestalten. Die MH ist ohne therapeutische Intervention mit einer Mortalität von bis zu 70 % behaftet [5,6]. Durch eine zeitgerechte Applikation des Ryanodin-Rezeptor-Antagonisten Dantrolen kann die Mortalität auf bis zu 5 % reduziert werden [7,8]. Der diagnostische Nachweis kann in einigen Fällen primär genetisch, andernfalls durch eine Muskelbiopsie mit nachfolgendem In-vitro-Kontrakturtest gesichert werden [4]. Der Ausschluss einer MH ist allerdings nur

durch Anwendung eines In-vitro-Kontrakturtests möglich. Beide diagnostischen Bestätigungsverfahren sind nicht in der Akutsituation anwendbar.

Die klinische Diagnosestellung gestaltet sich aufgrund der hohen Varianz der klinischen Symptomatik, der Seltenheit der Erkrankung sowie einer zunehmenden Frequenz von Fallberichten mit abortiver oder oligosymptomatischer Verlaufsform erschwert [9,10]. Da eine zeitgerechte Therapie für die Prognose entscheidend sein kann, wurde zur telefonischen Beratung bei Verdachtsfällen (oder bei speziellen Fragen zur MH) die Deutsche MH-Hotline etabliert, welche rund um die Uhr besetzt ist. Die Anfragen werden kostenfrei bearbeitet, die Experten stehen hierbei ehrenamtlich zu Verfügung.

Die Hotline dient Patienten und Ärzten als Anlaufstelle für sämtliche Fragestellungen im Zusammenhang mit der MH und assoziierten Muskelerkrankungen und ist aktuell 24 Stunden, 7 Tage in der Woche geschaltet. Primäres Ziel der Hotline ist eine Vermeidung MH-induzierter Todesfälle. Darüber hinaus soll durch die angebotene Beratung die Patientensicherheit dieses Kollektivs verbessert werden. Dies erfolgt einerseits durch Unterstützung bei der Planung anästhesiologischer Verfahren, allerdings auch durch Beratung hinsichtlich des notwendigen diagnostischen Procederes sowie der Vermittlung von Testzentren. Seit 2015 wurde zudem ein Europäisches MH-Register eingeführt (<http://mh-event.emhg.org>). Hier können Verdachtsfälle anonym gemeldet werden. Nach Eingabe der klinischen Symptome wird ein „unique event identification key“ (UEIK) generiert, der den betroffenen Patienten ausgehändigt werden kann. Wenn sich die Patienten nachfolgend in einem Diagnostikzentrum vorstellen, kann anhand ihres UEIK der klinische Zwischenfall besser objektiviert und das diagnostische Testergebnis besser im Kontext interpretiert werden. Ziel des Registers ist eine möglichst vollständige Erfassung klinischer MH-Ereignisse, um somit den Testzentren eine erste Hilfestellung zum weiteren diagnostischen Vorgehen zu liefern sowie die Inzidenz abschätzen zu können. Somit konnte zwischenzeitlich

ein Versorgungsnetzwerk zwischen der MH-Hotline, den Testzentren sowie dem Europäischen MH-Register etabliert werden, um hierdurch die Patientensicherheit dieses Kollektivs zu maximieren.

In der vorliegenden Studie wurden alle Beratungsgespräche der MH-Hotline der Jahre 2011–2020 ausgewertet, um einen Überblick zu typischen Verlaufsformen von MH-Krisen zu erhalten, die Relevanz der Hotline für die Versorgung dieses Patientenkollektivs zu evaluieren sowie eine Optimierung der MH-Beratungstätigkeiten zu erzielen.

Studiendesign und Untersuchungsmethoden

Organisationsstruktur der Maligne Hyperthermie-Hotline

Die Beratung über die MH-Hotline in Deutschland wird derzeit durch 16 MH-Experten, Anästhesisten mit klinischer und wissenschaftlicher Expertise im Bereich der MH, gewährleistet und zentral durch den Autor WK dieser Studie organisiert. Die Erreichbarkeit wird über eine 24/7-Bereitschaft mit wöchentlicher Rotation gewährleistet. Die Beratungsgespräche werden in einem anonymen, standardisierten Protokoll erfasst.

Anonyme Beratungsprotokolle

Alle Telefonkontakte, die von Januar 2011 bis Oktober 2020 bei der MH-Hotline eingegangen sind, wurden anonymisiert protokolliert. Unter Verwendung eines standardisierten Beratungsprotokolls wurden die Anrufer und Fragestellungen kategorisiert und die konsekutive Beratung in einem Freitextfeld dokumentiert. Hier wurden die Anfragen zunächst in zwei Hauptkategorien gegliedert: a) akutes Ereignis und b) nicht akutes Ereignis. Im Anschluss wurden die einzelnen Fragen innerhalb der Beratungsgespräche (Einzelfragen) in acht Fragekategorien zusammengefasst: Narkoseplanung (Fragen rund um die Narkoseplanung bei bekannter Prädisposition zur MH), klassische MH-Symptomatik (MH-Krisen), intensivmedizinisches Ereignis (Fragen zu MH-verdächtiger Symptomatik intensivmedizinisch behandelter Patienten), atypisches Er-

Tabelle 1a

Clinical Grading Scale zur Einschätzung einer MH-Krise basierend auf der klinischen Symptomatik [übersetzt aus 9]. Es wird der jeweils höchste Punktwert pro Prozess für die Prozesse I – VI herangezogen. Die Punktwerte der Kategorie „Weitere Indikatoren“ werden bei Nachweis hinzuaddiert.

Prozess	Indikator	Punkte
Prozess I: Rigidität	generalisierte Muskelrigidität (in Abwesenheit von Muskelzittern bei Hyperthermie; oder während oder unmittelbar einem Notfall durch Inhalationsnarkotika folgend)	15
	Masseterspasmus kurz nach Succinylcholingabe	15
Prozess II: Rhabdomyolyse	erhöhte CK > 20.000 IU nach Anästhesie mit Succinylcholingabe	15
	erhöhte CK > 10.000 IU nach Anästhesie ohne Succinylcholin	15
	Coca-Cola-farbene Verfärbung des Urins in der perioperativen Phase	10
	Myoglobin im Urin > 60 µg/l	5
	Myoglobin im Serum > 170 µg/l	5
	Kalium im Blut/Plasma/Serum > 6,0 mmol/l (in Abwesenheit von Niereninsuffizienz)	3
Prozess III: respiratorische Azidose	pET _{CO₂} > 55 mmHg unter Normoventilation	15
	arterieller PaCO ₂ > 60 mmHg unter Normoventilation	15
	pET _{CO₂} > 60 mmHg unter Spontanventilation	15
	arterieller PaCO ₂ > 65 mmHg unter Spontanventilation	15
	unklare Hyperkapnie (Einschätzung des Anästhesisten)	15
	unangemessene Tachypnoe	10
Prozess IV: Temperaturanstieg	unverhältnismäßig schneller Temperaturanstieg (Einschätzung des Anästhesisten)	15
	inadäquat erhöhte perioperative Temperatur > 38,8 °C (Einschätzung des Anästhesisten)	10
Prozess V: kardiale Manifestationen	inadäquate Sinustachykardie	3
	ventrikuläre Tachykardie oder Kammerflimmern	3
Prozess VI: Familiengeschichte	MH-Familiengeschichte bei Verwandten ersten Grades	15
	MH-Familiengeschichte bei Verwandten sonstigen Grades	5
Weitere Indikatoren	arterieller Base Excess negativer als -8 mmol/l	10
	arterieller pH-Wert < 7,25	10
	rasche Besserung von metabolischer oder respiratorischer Azidose nach Dantrolen i.v.	5
	MH-Familiengeschichte positiv zusammen mit einem weiteren Indikator aus der Eigenanamnese des Patienten im Bezug auf Narkosen (Ausnahme: erhöhte CK-Werte in Ruhe)	10
	CK-Werte in Ruhe erhöht (bei Patienten mit positiver Familiengeschichte für MH)	10

pET: endtidaler Partialdruck; PaCO₂: arterieller Sauerstoffpartialdruck; CK: Creatinkinase; MH: Maligne Hyperthermie.

Tabelle 1b

MH-Ränge der Clinical Grading Scale für Maligne Hyperthermie [übersetzt aus 9].

Punkte	MH Rang	Beschreibung der Wahrscheinlichkeit
0	1	fast ausgeschlossen
3–9	2	unwahrscheinlich
10–19	3	etwas weniger als wahrscheinlich
20–34	4	etwas mehr als wahrscheinlich
35–49	5	sehr wahrscheinlich
50+	6	fast sicher

eignis (oligosymptomatische MH-Krisen, abortive Verläufe, milde Symptomatik), Dantrolen (Anwendung, Lagerung, Nebenwirkungen), familiäre Disposition (Fragen zum individuellen MH-Risiko bei MH-Fällen in der Verwandtschaft), MH-Diagnostik (Fragen zum diagnostischen Vorgehen), allgemeine Fragen. Bei der Erstellung der Beratungsprotokolle wurde sichergestellt, dass keine personenbezogenen Daten oder Informationen gespeichert wurden.

Clinical Grading Scale

Für alle in Frage kommenden Anrufe mit relevanten und auswertbaren Informationen zu einem akuten MH-Verdachtsfall wurde die Clinical Grading Scale (CGS) berechnet [9]. Dieser Risikoscore wurde entwickelt, um die Wahrscheinlichkeit einzuschätzen, ob es sich bei einem Zwischenfall tatsächlich um eine MH-Krise handelt. Einschränkend bleibt allerdings anzumerken, dass die CGS primär nicht als klinisches Diagnostikum entwickelt wurde, sondern vielmehr als Hilfsmittel zu wissenschaftlichen Analysen. Bei der Berechnung der CGS werden in sieben Symptomkategorien Punkte vergeben: „Muskelrigidität“, „Rhabdomyolyse“, „respiratorische Azidose“, „Temperaturanstieg“, „kardiale Manifestationen“, „Familienanamnese“ und „weitere Indikatoren“. Je höher die daraus resultierende Gesamtpunktzahl ist, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit einer akuten MH-Krise (Tab. 1a, b) [11,12].

Maligne Hyperthermie in der Krankenhausdiagnosestatistik

In der aktuellen „internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme“ (ICD-10) beschreibt der Code T88.3 „Maligne Hyperthermie durch Anästhesie“. Bei der Krankenhausdiagnosestatistik handelt es sich um eine jährliche Vollerhebung von ICD-10-codierten Diagnosen aller Patienten, die in Deutschland stationär behandelt wurden. Diese verpflichtende Statistik wird seit 1993 durch das Statistische Bundesamt (Destatis) erfasst (www.gbe-bund.de/glossar/Krankenhausdiagnosestatistik.html). Für diese Studie wurde eine Anfrage an den zentralen Auskunftsdienst des statisti-

schen Bundesamtes gestellt mit der Bitte um eine Auflistung aller Fälle mit dem ICD-10-Code T88.3 aus den Datensätzen der Krankenhausdiagnosestatistik [12].

Deskriptive Statistik

Die Ergebnisse der CGS, Anzahl der Anrufe und Anzahl des dokumentierten ICD-10-Code T88.3 wurden mittels Kolmogorow-Smirnow-Test mit Lilliefors-Korrektur auf Normalverteilung getestet. Da die Daten keiner Normalverteilung entsprechen, wurden die Ergebnisse als Median (Interquartilsspanne) angegeben.

Ergebnisse

Im Auswertungszeitraum von Januar 2011 bis Oktober 2020 gingen insgesamt 682 Anrufe ein, die in die folgende Auswertung einfließen sind.

Zusammensetzung der Anrufer

Die meisten Anfragen wurden von Anästhesisten (n=347) mit einem prozentualen Anteil von 50,9 % getätigt. Anfragen aus anderen Fachdisziplinen (n=96) machten mit 14,1 % den geringsten Anteil aus, der Anteil der Anfragen von Privatpersonen (n=239) lag bei 35,0 %.

Tabelle 2
Auswertung der Anrufe und Fragekategorien.

Fragekategorie	Anästhesisten	Andere Fachpersonen	Privatpersonen
Klassische Symptomatik	85,0 %	8,3 %	6,7 %
Atypisches Ereignis	62,2 %	11,1 %	26,7 %
Intensivmedizinisches Ereignis	89,2 %	9,5 %	1,4 %
Dantrolen	91,7 %	8,3 %	0,0 %
Narkoseplanung	50,5 %	22,5 %	27,0 %
MH-Diagnostik	31,6 %	9,7 %	58,6 %
Allgemeine Frage	36,9 %	17,4 %	45,8 %
Familiäre Disposition	20,6 %	18,3 %	61,0 %

Verteilung der Fragetypen nach Anrufer-Gruppen über den Gesamtzeitraum.

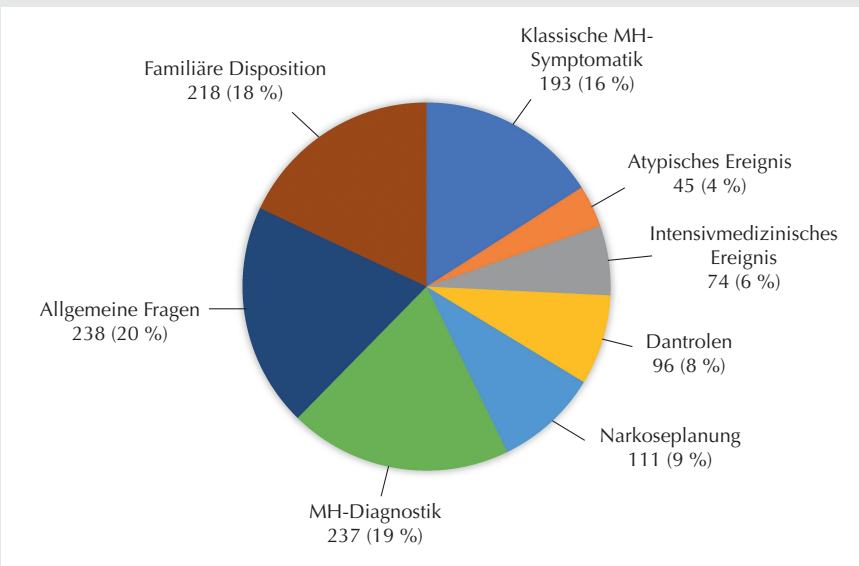
Kategorisierung der Anfragen

Bei der Auswertung der Beratungsprotokolle wurden 1.212 Einzelfragen identifiziert: allgemeine Fragen (n=238), MH-Diagnostik (n=237), familiäre Disposition (n=218), klassische MH-Symptomatik (n=193), Narkoseplanung (n=111), Dantrolen (n=96), intensivmedizinisches Ereignis (n=74), atypisches Ereignis (n=45). Abbildung 1 zeigt die prozentuale Verteilung der Einzelfragen auf die definierten Fragekategorien. Tabelle 2 zeigt die Verteilung der Fragekategorien auf die verschiedenen Anrufer-Gruppen.

Akute MH-Verdachtsfälle

Die Hotline in Deutschland wurde im Beobachtungszeitraum insgesamt 193-mal aufgrund eines Verdachts auf eine akute MH-Krise konsultiert. In den Beratungsgesprächen wurde in diesen Fällen gezielt nach typischen Symptomen und Laborparametern des MH-Zwischenfalles gefragt und ausgehend davon retrospektiv die CGS bestimmt, wenn ausreichende Informationen über mindestens eine der sieben Kategorien verfügbar waren (n=155). Die CGS-Punktzahl lag im Median bei 18 (Interquartilsspanne 15–30), was einem MH-Rang von 3 („etwas weniger als wahrscheinlich“) entspricht. 47 Fälle fielen auf den MH-Rang 4 („etwas mehr als wahrscheinlich“), 18 Fälle auf den MH-Rang 5 („sehr wahrscheinlich“) und 8 Fälle auf den MH-Rang 6 („fast sicher“). Häufigste angegebene klinische Symptomatik war die Rhabdomyolyse mit 91 Fällen, die Hyperthermie mit 83 Fällen und die Hyperkapnie mit 68 Fällen. Insgesamt die häufigsten Fragen bei Verdacht auf akute MH-Krisen bezogen sich auf die Bestätigung der Diagnose, die Indikation der Anwendung, Anwendungsdauer und die Dosierung von Dantrolen. Als Ort der aufgetretenen akuten MH-Verdachtsfälle wurde am häufigsten der OP-Bereich angegeben (57,2 %), gefolgt von den Intensivstationen (24,7 %), ambulanten Operationszentren (2,1 %), Sonstigen (9,8 %) und Rettungsdienst (1,0 %). Bei den Anfragen der Intensivstationen wurde

Abbildung 1



Verteilung der Fragekategorien aus 1.212 identifizierten Einzelfragen.

Anzahl (%); MH: Maligne Hyperthermie.

in 33,3 % (n=16) der Fälle von der Anwendung des AnaConDa®-Systems berichtet.

Krankenhausdiagnosestatistik T88.3 Maligne Hyperthermie

Vom statistischen Bundesamt wurde eine genaue Auflistung der Fälle mit ICD-10-Code T88.3 „Maligne Hyperthermie durch Anästhesie“ aus Datensätzen der Krankenhausdiagnosestatistik der Jahre 2000–2018 bereitgestellt. Abbildung 2 zeigt den Vergleich der Daten aus dem Statistischen Bundesamt mit den dokumentierten Beratungsgesprächen der MH-Hotline aufgrund akuter MH-Verdachtsfälle im gleichen Zeitraum. Während in den Jahren 2000–2010 im Median 31,5 MH-Krisen pro Jahr (Interquartilsspanne 11–50) codiert wurden, wurden im Vergleichszeitraum der Hotline Daten (2011–2018) im Median nur noch 4,7 MH-Verdachtsfälle jährlich codiert (Interquartilsspanne 3,5–5,0). Für 2019 und 2020 lagen noch keine Daten vor.

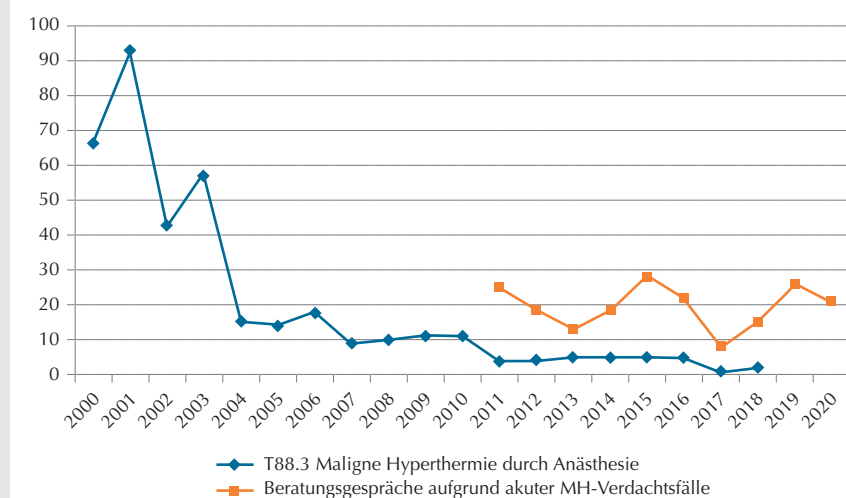
Diskussion

Inzidenz der akuten Malignen Hyperthermie

Schätzungen zur klinischen Inzidenz akuter MH-Krisen variieren von 1:10.000 bis zu 1:150.000 Allgemeinanästhesien [2,3]. In der Krankenhausdiagnosestatistik des Statistischen Bundesamts zeigt sich eine deutlich abnehmende Tendenz der codierten Fallzahlen (Abb. 2), die Beratungsgespräche der MH-Hotline aufgrund akuter Verdachtsfälle sind dagegen deutlich häufiger und übersteigen die Fallzahlen der Krankenhausdiagnosestatistik bei Weitem (Abb. 2). In der vorliegenden Analyse wurden lediglich Verdachtsfälle ausgewertet, aufgrund derer das versorgende Ärzteteam die MH-Hotline konsultierte. Somit erscheint es wahrscheinlich, dass die tatsächliche Inzidenz höher liegt. Andererseits lassen sich nicht alle Verdachtsfälle mit der standardisierten MH-Diagnostik im Nachgang bestätigen. In den deutschen MH-Testzentren Leipzig und Würzburg wird

durchschnittlich nur bei etwa 25–33 % der zugewiesenen Indexpatienten eine Veranlagung für Maligne Hyperthermie nachgewiesen (Persönliche Kommunikation: B. Bastian, F. Schuster). Aufgrund der anonymen Auswertung ist in dieser Studie keine Nachverfolgung der Fälle möglich. Die Diskrepanz zwischen ICD-10-codiertem MH-Fall und den dokumentierten Beratungsgesprächen resultiert möglicherweise auch aus dem Umstand, dass im Allgemeinen anästhesiologische Komplikationen eher selten codiert werden. So erscheint in den Datensätzen 2011–2018 des Statistischen Bundesamts beispielsweise der Code „T88.4 Misslungene oder schwierige Intubation“ ebenfalls nur durchschnittlich 10,3-mal pro Jahr. Basierend auf einer Gesamtzahl der in Deutschland vollstationär durchgeführten Operationen (>17 Millionen) und der in der S1-Leitlinie Atemwegsmanagement zitierten Wahrscheinlichkeit einer „Cannot intubate, cannot ventilate“-Situation von 0,004 %–0,008 % erscheint diese Zahl

Abbildung 2



Anzahl der ICD-10-codierten Fälle akuter MH (T88.3) im zeitlichen Verlauf der Jahre 2000 bis 2018, sowie Anzahl der Beratungsgespräche aufgrund akuter MH-Verdachtsfällen der Jahre 2011 bis 2020. Vor dem Jahr 2011 liegen bezüglich der Beratungsgespräche keine Daten vor. Für die ICD-10-Kodierung liegen für die Jahre 2019 und 2020 keine Daten vor.

MH: Maligne Hyperthermie.

bei einer zu erwartenden Fallzahl von mindestens 680-mal pro Jahr ebenfalls unrealistisch niedrig [2,13].

Die Punktzahlen der CGS in den durch die MH-Hotline erfassten Verdachtsfällen sind im Vergleich zu einer großen internationalen Multicenterstudie mit Daten von 1978–2010 im Median niedriger (18 vs. 39) [14]. Der kleinere CGS-Punktwert der MH-Ereignisse aus den analysierten Anfragen an die MH-Hotline lässt sich durch verschiedene Faktoren erklären: Zum einen lagen nicht immer alle vollständigen Parameter zur Berechnung des CGS vor, sodass die Punktzahl bei fehlender Information tendenziell falsch niedrig angesetzt war. Nicht selten wurde die Dantrolengabe erst im Beratungstelefonat vereinbart bzw. empfohlen. Der therapeutische Effekt, welcher ebenfalls in die CGS eingeht, konnte somit zum Zeitpunkt des Gesprächs noch nicht protokolliert werden. Grundsätzlich scheint die CGS mit einer limitierten Präzision assoziiert zu sein. Ähnlich unseren Daten, zeigten von Richthofen et al. eine überwiegende Eingruppierung in die eher unspezifischen MH-Ränge 3 und 4, was zum einen durch mangelnde Datenqualität und

zum anderen durch die subjektive Einschätzung des betreuenden Arztes erklärt werden kann [14]. Darüber hinaus werden zunehmend verzögert eintretende Erscheinungsformen mit weniger stark ausgeprägter klinischer Symptomatik berichtet [16,17]. Weiterhin wurde von MH-Fällen nach mehreren stattgehabten unauffälligen Anästhesien mit Einsatz von Triggersubstanzen berichtet [18]. Diese Variabilität der klinischen Symptomatik ist möglicherweise auch abhängig von der jeweiligen RYR1-Variante. So konnte für gesicherte, für die MH kausale Varianten eine unterschiedliche Sensitivität gegenüber den MH-auslösenden pharmakologischen Trigger-Substanzen nachgewiesen werden [19,20]. Allerdings scheint die Ausprägung einer MH-Krise auch von Anästhesie-spezifischen Faktoren wie der Potenz des volatilen Anästhetikums oder der Anästhesiedauer beeinflusst zu sein [16,21,22]. Obwohl all diese Faktoren die Validität limitieren, wird die GCS häufig in Ermangelung an Alternativen nach akuten Krisen als diagnostisches Hilfsmittel herangezogen, um die Wahrscheinlichkeit einer MH abzuschätzen. Darüber hinaus wurden in der bereits erwähnten Multicenterstudie im Verlauf diagnostisch gesicherte MH-

Krisen analysiert, während in der hier vorliegenden Untersuchung unbestätigte Verdachtsfälle ausgewertet wurden. In den letzten Jahrzehnten kann eine veränderte klinische Praxis konstatiert werden: Der Indikationsumfang der Triggersubstanz Succinylcholin, und so die Möglichkeit der simultanen Exposition des Patienten mit zwei Triggersubstanzen, wurde deutlich eingeschränkt [23]. Selbst für die sogenannte Blitzintubation sowie Notfallsituationen mit Unmöglichkeit der Ventilation und Intubation stehen mit Rocuronium und der Möglichkeit einer schnellen Reversierung mit Sugammadex sichere Alternativen zur Verfügung [24]. Außerdem ist in Deutschland Halothan, das volatile Anästhetikum mit dem höchsten Triggerpotenzial, nicht mehr für die klinische Verwendung zugelassen. Den stattdessen verwendeten volatilen Anästhetika Sevofluran, Desfluran und Isofluran wird eine geringere Triggerpotenz zugeschrieben [14,21]. Gleichzeitig wurde die totale intravenöse Anästhesie (TIVA) als Alternative zur balancierten Anästhesie eingeführt, deren Bedeutung in Zukunft auch aus ökologischen Gesichtspunkten zunimmt. In Summe lässt sich vermuten, dass leichte Verläufe von MH-Krisen in der Häufigkeit zugenommen haben. Dieser Trend wurde 2015 durch Heytens et al. postuliert [22]. Die Auswertung der vorliegenden Studie zeigt auch, dass eine relevante Anzahl akuter MH-Verdachtsfälle auf Intensivstationen auftritt (n=48). Dies ist unter anderem auf die zunehmende Etablierung der AnaConDa®- oder MIRUS-Systeme (n=16) zur Langzeitsedierung mit volatilen Anästhetika in der Intensivmedizin zurückzuführen [25]. Gerade hier ist die Schulung ärztlicher Kollegen anderer Fachrichtungen von großer Bedeutung, da diese eventuell mit dieser lebensbedrohlichen Komplikation weniger vertraut sind [26].

Aufgrund der Diskrepanz zwischen den hier ausgewerteten Anrufen und der ICD-10-Codierung sowie der Literatur lässt sich eine mögliche Dunkelziffer von MH-Zwischenfällen ableiten, die klinisch nicht diagnostiziert werden, da einerseits kein lebensbedrohlicher Verlauf generiert wird und andererseits die

Symptome wegen möglicher Alternativursachen von den betreffenden ärztlichen Kollegen nicht mit einer MH in Zusammenhang gestellt werden. Demzufolge werden nicht alle klinischen Verdachtsfälle systematisch erfasst und eine nachfolgende Diagnosebestätigung nicht in Betracht gezogen. Wenngleich die Frequenz der Kontaktaufnahmen in den letzten Jahren gestiegen ist, wünschen sich die Kollegen der MH-Hotline eine weitere Trendverbesserung. Eine Umfrage unter 1.673 Mitgliedern der DGAI legt nahe, dass ungefähr ein Sechstel aller anästhesiologischen Kliniken nicht über die von internationalen und nationalen Fachgesellschaften empfohlenen Handlungsanweisungen zur Behandlung der Malignen Hyperthermie verfügt [27]. Somit könnte eine Kontaktierung die Patientenversorgung im Hinblick auf folgende Punkte weiter optimieren: 1. Die Beratung im Akutfall – die allerdings aufgrund der guten Kenntnisse bei der Therapie des MH-Zwischenfalls mehr in den Hintergrund gerückt werden konnte. 2. Die Nachfrage zu möglichen

klinischen Verdachtsfällen, die beratend diskutiert, systematisch erfasst und gegebenenfalls zur Diagnosesicherung an ein entsprechendes Zentrum weitergeleitet werden.

Limitationen

Aufgrund eines starken Selektionsbias konnte keine sichere Aussage über die Gesamtanzahl der akuten MH-Verdachtsfälle in Deutschland oder deren klinische Ausprägungen getroffen werden: Es ist davon auszugehen, dass nur ein Teil der Anästhesisten in der Akutsituation eine Anfrage an die MH-Hotline gestellt hatten. Die hier vorliegenden Zahlen sind daher tendenziell falsch niedrig.

Die CGS-Punktzahlen sind tendenziell als zu niedrig anzusehen, da nicht immer alle klinischen Details (z. B. exakte Laborparameter) protokolliert werden konnten. Bei unbekannten Werten wurden in der Berechnung keine Punkte vergeben, sodass der resultierende CGS als ein Mindestwert anzusehen ist.

Die Daten der Krankenhausdiagnosestatistik bezüglich der Diagnose der MH sind ebenfalls als falsch niedrig anzusehen, da nur diejenigen Fälle erscheinen, die auch im Entlassungsbrief der Patienten als T88.3 codiert werden. Die Codierung wird in der Regel nicht durch Anästhesisten vorgenommen, sondern durch fachfremde Kollegen oder deren Verwaltungsmitarbeiter (z. B. DRG-Assistenz). Die Dokumentation in den Anästhesieprotokollen dagegen fließt nicht in die Krankenhausdiagnosestatistik ein.

Schlussfolgerung bzw. „Fazit für die Praxis“

Die akute Maligne Hyperthermie ist eine klinisch relevante, seltene und potenziell tödliche anästhesiologische Komplikation. Insbesondere die Dringlichkeit der therapeutischen Applikation von Dantrolen mit Mortalitätsreduktion auf unter 5 % erklärt die Notwendigkeit der MH-Hotline, um in Zweifelsfällen

beratend zu unterstützen. Pro Jahr werden zwischen 20 und 30 Anfragen mit akuten Verdachtsfällen an die Hotline gestellt. Dies steht in Diskrepanz zu den deutlich geringeren Fällen, welche per ICD-10 erfasst werden. Um zukünftig präzisere Informationen bezüglich der Inzidenz sowie der klinischen Details akuter MH-Fälle in Deutschland sammeln zu können und andererseits die Qualität der Symptomerfassung zu verbessern, wird eine standardisierte Erfassung im Europäischen MH-Register (<http://mh-event.emhg.org>) sowie eine Codierung per ICD-10 als T88.3 dringend empfohlen. Im Zweifelsfall kann jederzeit die deutsche MH-Hotline (Tel. 07571/1002828) kontaktiert werden.

Literatur

- Riazi S, Kraeva N, Hopkins PM: Malignant Hyperthermia in the Post-Genomics Era: New Perspectives on an Old Concept. *Anesthesiology* 2018;128:168–180
- Ording H: Incidence of malignant hyperthermia in Denmark. *Anesthesia and analgesia* 1985;64:700–704
- Rosenberg H, Davis M, James D, et al: Malignant hyperthermia. *Orphanet journal of rare diseases* 2007;2:21
- Hopkins PM, Rüffert H, Snoeck MM, et al: European Malignant Hyperthermia Group guidelines for investigation of malignant hyperthermia susceptibility. *BJA: British Journal of Anaesthesia* 2015;115:531–539
- Britt BA, Kalow W: Malignant hyperthermia: a statistical review. *Can Anesth Soc J* 1970;17:293
- Denborough M: Malignant hyperthermia. *Lancet* 1998;352:1131
- Ording H: Investigations of malignant hyperthermia susceptibility in Denmark. *Dan Med Bull* 1996;43:111
- Rosero EB, Adesanya AO, Timaran CH, et al: Trends and Outcomes of malignant hyperthermia in the united states, 2000 to 2005. *Anesthesiology* 2009;110:89
- Heytens L, Forget P, Scholtès JL, et al: The changing face of malignant hyperthermia: less fulminant, more insidious. *Anaesthesia and Intensive Care* 2018;46:553–640
- Schneiderbanger D, Johannsen S, Roewer N, et al: Management of malignant hyperthermia: diagnosis and treatment. *Ther Clin Risk Manag* 2014;10:355–62
- Larach MG, Localio AR, Allen GC, et al: A clinical grading scale to predict malignant hyperthermia susceptibility. *Anesthesiology* 1994;80:771–779
- <http://destatis.de> (Zugriffsdatum: 06.02.2021)
- Piepho T, Cavus E, Noppens R et al: S1 Leitlinie „Atemwegsmanagement“ vom 12.03.2015, www.awmf.org
- Klingler W, Heiderich S, Girard T, et al: Functional and genetic characterization of clinical malignant hyperthermia crises: a multi-centre study. *Orphanet journal of rare diseases* 2014;9:8
- Von Richthofen V, Wappler F, Scholz J, et al: Evaluation of malignant hyperthermia episodes with the Clinical grading Scale. *AINS* 1998;33:244
- Riazi S, Kraeva N, Hopkins PM: Updated guide for the management of malignant hyperthermia. *Can J Anesth* 2011;65:709
- Riazi S, Larach MG, Hu S, et al: Malignant hyperthermia in Canada: characteristics of index anesthetics in 120 malignant hyperthermia susceptible probands. *Anesth Analg* 2014;118:381
- Hopkins PM, Girard T, Dalay S, et al: Malignant hyperthermia 2020. Guideline from the Association of Anaesthetists. *Anaesthesia* 2021;76:655–664
- Carpenter D, Robinson RL, Quinell RJ, et al: Genetic variation in RYR1 and malignant hyperthermia phenotypes. *Br J Anaesth* 2009;103:538
- Robinson R, Hopkins P, Carsana A, et al: Several interacting genes influence the malignant hyperthermia phenotype. *Hum Genet* 2003;112:217
- Hopkins PM: Malignant hyperthermia: pharmacology of triggering. *Br J Anaesth* 2011;107:48
- Heytens L, Forget P, Scholtès JL, et al: The changing face of malignant hyperthermia: less fulminant, more insidious. *Anaesth Intensive Care* 2015;43:506–511
- Verwendung von Succinylcholin*. Aktualisierte Stellungnahme der DGAI. *Anästh Intensivmed* 2002;43:831
- Soto R, Jahr JS, Pavlin J, et al: Safety and Efficacy of Rocuronium With Sugammadex Reversal Versus Succinylcholine in Outpatient Surgery-A Multicenter, Randomized, Safety Assessor-Blinded Trial. *Am J Ther* 2016;23:e1654–e1662
- Johannsen S, Mögele S, Roewer N, et al: Malignant hyperthermia on ICU – sudden attack of the “snake”. *BMC Anesthesiol* 2014;14(Suppl 1):A11. DOI: 10.1186/1471-2253-14-S1-A11. eCollection 2014
- Bastian B, Marx G, Rüffert H: Malignant hyperthermia caused by inhalational sedation with volatile anaesthetics – results of a nationwide survey. *Anästh Intensivmed* 2019;60:480–486
- Pfenninger E, Minde M, Heiderich S, Klingler W: SOPs und Guidelines: Vorbereitung auf eine Maligne-Hyperthermie-Krise. Eine bundesweite Online-Umfrage bei 1673 Anästhesisten. *Anästh Intensivmed* 2018;59:4–11.

Interessenkonflikt

W. Klingler gibt an, dass die MH-Hotline von der Firma Norgine (Wettenberg, Deutschland) finanziell unterstützt wird und er Honorare für Webinare erhalten hat.

E. Pfenninger gibt an, Vortragshonorare, Beratungshonorare und Reisekosten der Firma Norgine (Wettenberg, Deutschland) erhalten zu haben.

S. Johannsen und F. Schuster geben an, Referentenhonorare der Firma Norgine (Wettenberg, Deutschland) erhalten zu haben.

B. Bastian, S. Heiderich, F. Hoppe, H. Rüffert und O. Jüllig geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Für diese Studie wurde eine Beratung der Ethik-Kommission Baden-Württemberg eingeholt. Es handelt sich um eine retrospektive Auswertung anonymer Daten, ohne Eingriff in die psychische oder körperliche Integrität der Patienten, sodass das Forschungsvorhaben nicht der Berufsrechtlichen Beratung durch die Ethik-Kommission unterliegt.

Korrespondenz-adresse

**Dr. med.
Sebastian Heiderich**



Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Straße 1
30659 Hannover, Deutschland
E-Mail:
Heiderich.sebastian@mh-hannover.de
ORCID-ID: 0000-0002-5742-5558