|  |  |
| --- | --- |
| **Svensk Förening** **för Anestesi** **och Intensivvård** | **Riktlinje Malign hypertermikänslighet**Medicinsk riktlinje |
| **Författare**Anna Hellblom, MH-centrum, Skånes Universitetssjukhus, Lund |
| **Antagen av** SFAI:s styrelse september 2024 |
| **Planerad revision**2028 |
| **Sökord**Malign Hypertermi |

**Malign hypertermikänslighet (MH)**

Riktlinjen baseras på riktlinjer från European Malignant Hyperthermia Group (EMHG) och är tänkt som en kortare sammanfattning. För mer ingående läsning rekommenderas artiklarna i referenslistan.

Då riktlinjen är övergripande, behöver den kompletteras med lokala tillägg avseende bland annat förvaring och tillgång på dantrolennatrium samt apparatspecifika rutiner för ursköljning av narkosapparat enligt tillverkarens rekommendationer.

Vidare är tanken med riktlinjens utformning att bilagorna skall kunna användas fristående, som en form av checklista.

***Kort* sammanfattning**

Till personer med konstaterad eller misstänkt malign hypertermikänslighet är halogenerade anestesigaser och suxametonium absolut kontraindicerade.

 Vid en akut MH-reaktion är grundprincipen för handläggning följande:

1. Avbryt tillförsel av triggande läkemedel
2. Ge dantrolennatrium 2-2,5 mg/kg. Dosen upprepas var 10:e minut.
3. Aktiv kylning (till temp < 38,5°)
4. Understödjande och symtomatisk behandling

[Var god se Bilaga 1 – *Akut handläggning vid misstänkt MH-reaktion*](#Akuthandläggning)

**Bakgrund**

Malign hypertermikänslighet (MH) är en dominant ärftlig, farmakogenetisk åkomma. Den kan resultera i en livshotande reaktion i kombination med halogenerade anestesigaser och/eller suxametonium. Dessa triggande läkemedel utlöser en okontrollerad frisättning av intracellulärt kalcium och leder till en extrem ökning av ämnesomsättningen i muskelcellerna.

Eftersom personer med malign hypertermikänslighet endast får symtom i kombination med triggande läkemedel, och ibland inte ens då, är den exakta förekomsten inte känd. Genetiska studier uppskattar att MH-känslighet kan förekomma hos så många som
25-50 per 100 000. Årligen inträffar cirka tio till tjugo misstänkta MH-reaktioner i Sverige. Totalt känner vi till cirka 300 familjer i Sverige med fastställd malign hypertermikänslighet (2024).

Dödligheten i en malign hypertermireaktion är idag lägre än fem procent, men var på sextiotalet över sjuttio procent. Att dödligheten har minskat så drastiskt beror på flera faktorer. Den kanske viktigaste är upptäckten av motmedlet dantrolennatrium. En annan viktig faktor är ökad kunskap om tillståndet, vilket bland annat lett till att familjemedlemmar utreds systematiskt. Övervakningen under narkos har också förbättrats avsevärt under de senaste decennierna, vilket möjliggör tidigare upptäckt av en MH-reaktion.

**Orsaker/Fysiologi**

Vi känner idag till tre gener där en mutation kan orsaka malign hypertermikänslighet. De flesta mutationer sitter i genen för ryanodinreceptor-1 (RYR1), en intracellulär kalciumjonkanal som släpper ut kalcium från det sarkoplasmatiska retiklet (SR) i muskelcellen. I mer sällsynta fall av malign hypertermikänslighet finns mutationen i genen CACNA1S, som kodar för en annan kalciumjonkanal (dihydropyridinreceptorn) i skelettmuskeln. Man har även sett att patienter med en recessivt ärftlig STAC3-myopati kan ha risk för MH. Gemensamt för mutationerna är att de skall kunna ge förutsättning för en gain of function av RYR1, dvs ökad känslighet för kalciumutsläpp från SR.

Det finns andra muskelsjukdomar som orsakas av en mutation i *RYR1* och den som har en sådan sjukdom *kan* ha ökad risk att utveckla en MH-reaktion under narkos. Den vanligaste av dessa sjukdomar är central core disease (CCD). Mutationer i CACNA1S kan även orsaka hypokalemisk periodisk paralys och personer med denna diagnos kan också ha ökad risk för MH-känslighet.

Det finns även en koppling mellan värme- eller ansträngningsutlöst rhabdomyolys samt ansträngningsutlöst värmeslag (exertional heatstroke) och MH.

**Symtom/kliniska manifestationer**

Det finns inga symtom som är specifika för en MH-reaktion och därför är det viktigt att kunna känna igen symtombilden. Denna kan dock variera avsevärt i intensitet och uppkomma när som helst under eller kort efter generell anestesi med triggande läkemedel. En MH-reaktion kan även drabba patienter som tidigare sövts okomplicerat med triggande läkemedel.

Symtomen har ofta en viss tidsdynamik som speglar patofysiologin bakom. Till de tidiga tecknen hör ökad CO2-produktion och O2-konsumtion som i sin tur leder till en sympatikusaktivering med takykardi och eventuellt arytmier (ffa nytillkomna VES). Ytterligare tidiga tecken kan vara instabilt blodtryck, svettningar och marmorerad hud, generell muskelrigiditet och eventuellt masseterspasm efter suxametonium.

En förhöjd muskeltonus i massetermuskulaturen är ett normalfenomen i samband med muskelfascikulationer utlösta av suxametonium. Masseterspasm är när tonusökningen sitter i under onormalt lång tid (> ~2minuter).

Om reaktionen inte upptäcks och behandlas i tidigt skede, leder den vidare till snabbt stigande temperatur och rhabdomyolys med hyperkalemi och ibland livshotande arytmier och multiorgansvikt som följd.

**Behandling och handläggning**

Tidig upptäckt av en MH-reaktion samt omedelbar behandling är avgörande för morbiditet och mortalitet. Grundprincipen för handläggning av en MH-reaktion är att reversera MH-processen och behandla konsekvenserna av den. MH-processen reverseras genom att man omdelbart avbryter tillförseln av triggande läkemedel, ger dantrolennatrium samt behandlar ev hypertermi. Dessa tre åtgärder förhindra fortsatt frisättning av kalcium från SR.

Att avbryta tillförseln av triggande läkemedel görs dels genom att anestesigasen stängs av, dels genom att filter med aktivt kol installeras på anestesiapparaten. Det rekommenderas starkt att alla inrättningar som handlägger patienter i generell anestesi har filter med aktivt kol.

Dantrolennatrium ges till dess man har fått ner PCO2 < 6 kPa med normal minutventilation och central temperatur < 38,5°C.

Efter en misstänkt MH-reaktion bör patienten övervakas minst 24 timmar efter sista symtom. Ytterligare dantrolennatrium kan behövas om symtomen återkommer. Fortsatt provtagning efter behov och CK och myoglobin var 6:e timme till dess de börjar normaliseras. Kontrollera för compartmentsyndrom.

Innan patienten lämnar sjukhuset är det viktigt att informerar om det inträffade och vad det betyder framöver för såväl patienten som dennes nära anhöriga. Det rekommederas starkt att remiss skickas till malign hypertermimottagningen i Lund för ställningstagande till utredning. Anmäl läkemedelsbiverkan till Läkemedelsverket.

**Tillgång på dantrolennatrium**

Varje verksamhetsområde som använder inhalationsanestetika och/eller suxametonium, bör ha en genomtänkt strategi för lagring och snabb tillgång till adekvata mängder dantrolennatrium. Enligt europeiska riktlinjer, bör det finnas tillgång till minst 720 mg dantrolennatrium för omgående administrering. Detta motsvarar startdosen samt ca 30 minuters behandling av en fulminant MH-reaktion till de flesta vuxna. Viktigt att notera att behandling av en fulminant reaktion kan komma att kräva ytterligare dantrolennatrium. Det bör således vara välkänt vart man vänder sig för att rekvirera ytterligare doser.

**Anestesi till patienter med känd eller misstänkt MH**

Omhändertagandet syftar till att helt undvika tillförseln av triggande läkemedel och det finns inga skäl att neka anestesi till en patient med känd eller misstänkt malign hypertermikänslighet.

Var god se Bilaga 2 – *Anestesi till patient med konstaterad eller misstänkt MH-känslighet*

**Obstetriska patienter**

Det rekommenderas strakt att man i god tid inför förlossning har gjort en anestesiplan. När en gravid kvinna med konstaterad/misstänkt MH eller där den blivande pappan har konstaterat/misstänkt MH kommer till förlossningen, ska narkosläkare och obstetriker informeras. Detta för att adekvata åtgärder skall kunna vidtas för att vid behov säkert kunna söva patienten samt för att värdera behov av tidig epidural.

**Indikationer för remiss till MH mottagningen i Lund**

1. Misstänkt MH-reaktion under eller kort efter narkos med triggande läkemedel
2. Känd MH-känslighet i släkten
3. Släktanamnes på oförklarlig död under narkos
4. Postoperativ, ansträngningsutlöst eller återkommande rhabdomyolys
(efter andra myopatier uteslutits)
5. Idiopatisk hyperCKemi
6. Ansträngningsutlöst värmeslag som krävt behandling på sjukhus
(efter andra predisponerande faktorer uteslutits)
7. RYR1-mutation (alt CACNA1S-mutation) med/utan myopati (kan vara indicerat)

**Remissrutiner**

Patienter har möjlighet att söka till MH-mottagningen på Egen Vårdbegäran. I de flesta fall finns det dock fördelar om de i stället remitteras från sitt hemlandsting som då kan ta del av resultatet på utredningen. För utredning efter misstänkt MH-reaktion samt i de fall patienten behöver göra en muskelbiopsi behövs en specialistvårdsremiss.

Bifogat skall finnas *relevanta* journalhandlingar inklusive eventuell narkosjournal, laboratorieprover och resultat på genetiska utredningar.

Använd och ta hjälp av: [Hjälpreda skriva remiss för utredning av MH](https://sfai.se/wp-content/uploads/2015/02/Info%CC%88r-utredning-av-malign-hypertermi-ka%CC%88nslighet.pdf)

Remiss skickas till:

Malign hypertermimottagningen

Intensiv och perioperativ vård

Skånes Universitetssjukhus i Lund

221 85 Lund.

Telefonnummer: 046 – 17 14 75

För telefontider, var god se: [Malign hypertermimottagning Lund (vard.skane.se)](https://vard.skane.se/skanes-universitetssjukhus-sus/mottagningar-och-avdelningar/malign-hypertermimottagning-lund/)

**Referenser**Glahn et al. Recognizing and managing a malignant hyperthermia crisis; guidelines from the European Malignant Hyperthermia Group, Br J Anaesth 2010; 105:417-20

Rüffert H et al. European Malignant Hyperthermia Group. Consensus guidelines on perioperative management of malignant hyperthermia suspected or susceptible patients from the European Malignant Hyperthermia Group. Br J Anaesth. 2021 Jan;126(1):120-130.

Glahn et al. [Availability of dantrolene for the management of malignant hyperthermia crises: European Malignant Hyperthermia Group guidelines. Br J Anaesth. 2020;125:133-140.](https://bjanaesthesia.org/article/S0007-0912%2820%2930349-4/fulltext)

European Malignant Hyperthermia Group (www.emhg.org)

Bilaga 1 – *SFAI Riktlinje Malign hypertermikänslighet*

**Akut handläggning vid misstänkt MH-reaktion**

**Oftast tidiga tecken**

* Ökad CO2-produktion
→ oproportionerligt högt EtCO2 (i förhållande till MV) / takypné vid spontanandning
* Tecken på ökad O2-konsumtion
* Respiratorisk och metabol acidos
* Takykardi, arytmier (ffa nytillkomna VES), instabilt blodtryck
* Svettningar, marmorerad hud
* Generell muskelrigiditet, ev. masseterspasm\* efter suxametonium.
\*Förhöjd muskeltonus i massetermuskulaturen är ett normalfenomen i samband med muskelfascikulationer utlösta av Suxametonium. Masseterspasm är när tonusökningen sitter i under onormalt lång tid (> ~2minuter).

**Oftast senare symtom**

* Snabbt stigande temperatur
* Tecken på rhabdomyolys (↑ CK, ↑myoglobin)
* Hyperkalemi
* Livshotande arytmier och hjärtstillestånd
* DIC, njursvikt, leversvikt

**Differentialdiagnoser**

* Otillräckligt anestesidjup och/eller analgesi
* Otillräcklig ventilation
* Anestesiapparat-fel, mättad CO2-absorber
* Förhöjt EtCO2 pga laparoskopisk operation
* Sepsis, feokromocytom, thyreotoxisk kris, anafylaxi, påverkan av Ecstacy eller andra partydroger, malignt neuroleptika syndrom, serotonergt syndrom, neuromuskulär sjukdom

Bilaga 1 – *SFAI Riktlinje Malign hypertermikänslighet*

**Akut handläggning vid misstänkt MH-reaktion**

* Stäng av anestesigasen
* 100 % O2 med höga flöden (> 10 L/min)
* Hyperventilera (2-3 x normal MV)
* Kalla på hjälp
* Övergå till TIVA
* Meddela kirurgen (värdera för att avsluta/skjuta upp ingreppet)
* Om tillgängligt, installera filter med aktivt kol
* Ge **dantrolennatrium 2-2,5 mg/kg** (faktisk vikt, upp till 300 mg per dos)
Dosen **upprepas var 10:e minut** tills respiration och temp stabiliserats (<38,5°C)
* Administreras i i bästa tillgängliga infart.
* Rekvirera mer dantrolennatrium från andra förråd, maxdosen på 10 mg/kg kan behöva överskridas, men överväg då differentialdiagnoser.
* Infarter efter behov (minst tre grova infarter)
* Övervakning efter behov (rutin, central temperatur, gärna artärnål och KAD/timdiures)
* Anpassad symtomatisk behandling av
* hypertermi (behandlas till 38,5°C) med kalla vätskor, ytkylning, ev. kylapparat
* hyperkalemi
* metabol acidos
* arytmier (amiodarone, ev. betablockerare om kvarstående takykardi)
* rhabdomyolys (upprätthåll god diures)
* Provtagning: blodgas inklusive elektrolyter och b-glukos, CK, myoglobin, koagulation, leverstatus, kreatinin.

Bilaga 1 – *SFAI Riktlinje Maign hypertermikänslighet*

**I efterförloppet**

* Övervakning minst 24 timmar efter sista symtom
* Ytterligare dantrolennatrium vb (ev. infusion 0,25 - 0,5 mg/kg/h)
* Fortsatt provtagning:
CK och myoglobin var 6:e timme till dess de normaliserats, övriga lab efter behov
* Kontrollera för compartmentsyndrom
* Informera patient och anhöriga
* Remiss till malign hypertermimottagningen i Lund
* Anmäl läkemedelsbiverkan till Läkemedelsverket

Bilaga 2 – *SFAI Riktlinje Maign hypertermikänslighet*

**Anestesi till patient med konstaterad eller misstänkt MH-känslighet**

Till patienter med konstaterad eller misstänkt malign hypertermikänslighet är alla halogenerade anestesigaser och suxametonium absolut kontraindicerade.

Omhändertagandet enligt nedan syftar till att helt undvika tillförseln av triggande läkemedel och det finns inga skäl att neka anestesi till en patient med känd eller misstänkt malign hypertermikänslighet.

**Preoperativa förberedelser**

* Val av anestesimetod: förstahandsvalet om möjligt är lokal- eller regionalbedövning. Om generell anestesi bedöms lämpligast, skall endast säkra anestesiläkemedel användas.
* Ta ut suxametonium från operationssalen rekommenderas
* Iordningställande av narkosapparat - var god se nästa sida.
* Monitorering: rutinövervakning (pulsoximeter, EKG, NIBP, temperatur) samt vad som anses indicerat utifrån patienten och ingreppets omfattning. Om möjligt/rimligt rekommenderas central temperaturmätning.

**Peroperativt**

Färskgasflöde 3L/min om filter med aktivt kol används, annars 10 L/min.

**Postoperativt**

Om okomplicerat anestesiförlopp efter ovan handläggning, gäller rutinövervakning. Patienter med känd/misstänkt malign hypertermikänslighet kan således genomgå dagkirurgiska ingrepp.

**Anestesi till gravid kvinna med ett barn som kan vara malign hypertermikänsligt**

Följ samtliga rutiner enligt ovan.

**Iordningsställande av narkosapparat till MH patient**

Moderna narkosapparater har silikon och gummi i anestesisystemet. Dessa material kan absorbera och sedan frisätta anestesigaser. För att minimera kontamination med dessa gaser (koncentration <5 ppm) finns nedanstående två alternativ. Ytterligare ett alternativ är att använda en MH-specifik narkosapparat eller en IVA-ventilator.

**Alternativ 1**

Inkluderar användning av filter med aktivt kol (ex Vapor-Clean® från Dynasthetics).

Läs i första hand intruktionen från tillverkaren!

1. Ta bort samtliga förgasare från salen.
2. Skölj ur anestesiapparaten med maximalt (> 10 L/min) färskgasflöde i 90 sekunder.
3. Installera kolfilter på både in- och utandningsslangen.
4. Byt slangset inklusive ballong samt absorber (valfritt)
5. Färskgasflöde 3 L/min under hela operationen.
6. Filtret kan användas i upp till 12 timmars anestesi.

**Alternativ 2**

Följ anvisningarna från tillverkaren av anestesiapparaten, vilka bör inkludera följande steg:

* Ta bort samtliga förgasare från salen.
* Byt absorber och slangset inklusive ballong.
* Skölj ur anestesiapparaten med maximalt (> 10 L/min) färskgasflöde (O2/luft) under så lång tid som rekommenderas.