

 SØRLANDET SYKEHUS		Pasientbehandling		Retningslinje
Malign hypertermi, masseterspasme, utblanding av dantrolen. Anestesirutine, SSA				Side 1 av 5
Dokument ID: II.SOA.AIO.SSA.2.1-9	Gruppe: []	Godkjent dato: 24.05.2022	Gyldig til: 24.05.2024	Revisjon: 8.00

Somatikk Arendal/Anestesi, intensiv, operasjon/ANESTESI/Pasientbehandling/Akutte situasjoner

MALIGN HYPERTERMI

BAKGRUNN OG PATOFYSIOLOGI

Malign hypertermi (MH) er en medfødt, latent forstyrrelse i kalsiumomsetningen i skjelettmuskulatur. Den kan gi livstruende symptomer ved anestesi på grunn av ukontrollert frisetting av intracellulært Ca^{2+} , som medfører muskelkontraksjon og dramatisk økt metabolisme. Dette fører til muskelstivhet, temperaturstigning, metabolsk acidose og svære elektrolyttforstyrrelser. Oftest kommer symptomdebut i tilknytning til innledning av narkose, *men MH kan opptre flere timer etter innledning.*

UTLØSENDE ÅRSAKER

- Inhalasjonsanestetika: sevofluran, desfluran, isofluran
- Suxamethon
- Stress / ekstrem aktivitet i høy temperatur (omdiskutert, usikkert)

DIAGNOSTIKK

Merk: Betydelig variasjon i alvorlighetsgrad og i latenstid før debut av kliniske tegn

Kliniske tegn

- *Stigende EtCO_2 tidlig i anestesiforløpet* (mest sensitive og spesifikke tegn på MH under anestesi)
- Økt respiratorisk minuttvolum
- Økt O_2 -forbruk
- Temperaturstigning og svette/diaforese
- Tyggemuskelstivhet (masseterspasme, se s. 2)
- Generell muskelstivhet/-rigiditet
- Tachykardi/arytmi
- Ustabilt BT
- Cyanose (sent tegn)

AKUTTE TILTAK VED MALIGN HYPERTERMI

- Tilkall mer anestesipersonell (anestesilege, anestesisykepleier)
- Avslutt anestesi og kirurgi hvis mulig
- Hyperventiler med 100 % O_2 på Lærdalsbag. Hvis tid, skift sirkel, ventilasjonsslange/bag og kalk, husk å «flushe» systemet med > 10 l/min friskgass i minimum 10 minutter før ny sirkel og kalk tas i bruk.
- Gi dantrolen (Dantrium®) i.v.:
 - 2,5 mg/kg i.v. hurtigst mulig (helst på separat inngang)
 - Gjenta dosen hvert 10. minutt (inntil 10 mg/kg) hvis manglende effekt eller tilbakevendende reaksjon. OBS: Gjentatt dosering fordrer ytterligere overført Dantrolen til SSA fra SSK.
 - Dantrolen på SSA: 2 esker à 12 hetteglass (20 mg/hetteglass) som hver skal løses i 60 mL sterilt vann (svært tungtløselig), finnes på anestesiens medisinrom, 4E (inkl. blandeutstyr), øverste hylle, bak dør
 - Dantrolen på SSK: 2 esker à 12 hetteglass (20 mg/hetteglass). **Ring 0 380 73 651 eller 1-3651.** Ved mistanke om malign hypertermi, må SSK umiddelbart kontaktes for overføring av Dantrolen på hurtigst mulig måte (Ambulanse).
 - **SE UTBLANDINGSPROSEDYRE SIDE 4/5**

Utarbeidet av: M. Fremmerlid, R. Domogalla, H. Kveim	Først utgitt: 15.02.2006	Fagansvarlig: A.M. Jakobsen	Godkjent av: Arne Martin Jakobsen	
--	------------------------------------	---------------------------------------	---	--

 SØRLANDET SYKEHU	Malign hypertermi, masseterspasme, utblanding av dantrolen. Anestesirutine, SSA				Side: 2 Av: 5
Dokument-id: II.SOA.AIO.SSA.2.1-9	Utarbeidet av: M. Fremmerlid, R. Domogalla, H. Kveim	Fagansvarlig: A.M. Jakobsen	Godkjent dato: 24.05.2022	Godkjent av: Arne Martin Jakobsen	Revisjon: 8.00

Somatikk Arendal/Anestesi, intensiv, operasjon/ANESTESI/Pasientbehandling/Akutte situasjoner

- Kjøling (ved kjernetemperatur $\geq 39^{\circ}\text{C}$ og stigende):
 - Kald Ringer-Acetat® i.v.
 - Isposer i aksiller og lysker
 - Ev. ekstern kjøledevice
 - Skylling med kald 0,9 % NaCl i ventrikkel/rektum/peritoneum
- Korreksjon av metabolsk acidose med i.v. buffer ved pH < 7,20 (anlegg arteriekran):
 - 100 mL trometamol (Tribonat®) over 5–60 minutter, avhengig av klinikk
 - Alternativt 250 mL 500 mmol/L NaHCO₃ i.v. over 15 min eller 100 mL over 60 minutter
- Korreksjon av hyperkalemi:
 - Insulin–glukose-infusjon (NovoRapid® 10 IE i 50 mL glukose 50 %, infunderes over 15 minutter)
 - Terbutalin (Bricanyl®) i.v.: 0,025 mg/kg over 24 timer, ev. 0,5–1 mg i 100 mL glukose 5 %, infundert over 30–60 minutter (kan gjentas etter 6–8 timer)
 - Kalsiumklorid 1 mmol/mL eller kalsiumglukonat (10 mL i.v. 3 min) ved EKG-forandringer. Effekt i ca. 30 minutter
- Oppretthold god diurese (2 mL/kg/time):
 - Mannitol i.v. (merk: Dantrium® inneholder 2 g mannitol per hetteglass)
 - Furosemid i.v.
- Arytmibehandling
 - Sjelden nødvendig
 - Vanlige anti-arytmika kan brukes, *med unntak av kalsiumantagonister*
 - Når tilstanden er under kontroll, fortsettes kontinuerlig Dantrolen®-infusjon med 0,25–1,0 mg/kg/time
- Prøvetagning
 - Hyppige arterielle blodgasser med syre-/basestatus
 - s-Na, s-K, s-Cl, s-laktat, s-CK total, s-kreatinin, b-glukose, s-myoglobin, u-myoglobin
 - Leverstatus
 - Koagulasjonsstatus (TPK, INR, fibrinogen, aPTT, D-dimer)
- Oppfølging
 - Pas. skal observeres på intensivsenheten i minst 24 timer
 - Tilstanden dokumenteres i elektronisk pasientjournal, også under *Kritisk informasjon* i DIPS
 - Tilstanden dokumenteres i pasientens kjernejournal
 - Pasienten informeres om tilstanden og utstyres med anestesiproblemkort (for bruk ved ev. utenlandsreise)

HANDLING FOR Å IVARETA TRYGG ANESTESI VED PREDISPOSISJON FOR MH ELLER TIDLIGERE EPISODE MED MH

- «Rent» anesthesiapparat før innledning:
 - Fjern fordampere, bytt alle slanger, flush med friskgass > 10 L/min i 10 minutter
- Trygge medikamenter:
 - Barbiturater, benzodiazepiner, propofol, droperidol, lystgass, opioider
 - Ikke-depolariserende nevro-muskulære blokkere, neostigmin–glykopyrron, atropin
 - Lokalanestetika uten adrenalin
 - Ketamin (noe omdiskutert pga. lite materiale)
- Profylakse med Dantrolen® vurderes ved langvarig kirurgi hos disponerte pasienter med redusert organfunksjon som hjerte-/karsykdom, nyresvikt m.v. Dosering: 2,5mg/kg, 30 minutter før innledning av anestesi

 SØRLANDET SYKEHU		Malign hypertermi, masseterspasme, utblanding av dantrolen. Anestesirutine, SSA			Side: 3 Av: 5
Dokument-id: II.SOA.AIO.SSA.2.1-9	Utarbeidet av: M. Fremmerlid, R. Domogalla, H. Kveim	Fagansvarlig: A.M. Jakobsen	Godkjent dato: 24.05.2022	Godkjent av: Arne Martin Jakobsen	Revisjon: 8.00

Somatikk Arendal/Anestesi, intensiv, operasjon/ANESTESI/Pasientbehandling/Akutte situasjoner

- **Overvåkning**
 - **Peroperativt:**
 - Kapnografi
 - Kontinuerlig sentral temperatur (øsofagus-probe eller blæreprobe)
 - **Postoperativt:** intensivovervåking 12–24 timer (gjelder ikke dagkirurgiske prosedyrer)

MASSETERSPASME

PATOFYSIOLOGI

Omdiskutert, sannsynligvis minst to ulike fenomener:

- Doseavhengig hviletonusøkning i tyggemuskulatur ved bruk av suksameton (normalt)
- «Reell» masseterspasme: Har trolig en viss sammenheng med malign hypertermi (MH). Ses som startsymptom på en del akutte MH-episoder. Inntil 50 % av barn med masseterspasme er vist å ha positiv *in-vitro* kontrakturtest (diagnostisk for MH-disposisjon)

FOREKOMST

Forholdsvis hyppig, spesielt hos barn. Hyppighet angis fra 3:1000 til 1:100 i ulike materialer. Hos barn som skal opereres for strabisme (med halotan og suksameton), har man registrert så høy forekomst som 2,8:100.

UTLØSENDE ÅRSAKER

- Inhalasjonsanestetika: sevofluran, desfluran, isofluran
- Suxamethon

HANDLING VED ISOLERT MASSETERSPASME

- **Umulig å åpne munnen:** Avbryt anestesi, behandles som MH
- **Økt motstand, vanskelig intubasjon:** Fortsett anestesi med «trygge» midler (se ovenfor), overvåkes som ved MH
- **Økt motstand, grei intubasjon:** Fortsett anestesi, vurder fortløpende, overvåkes som ved MH
- **Overvåkning postoperativt i 24 timer**

KRYSSREFERANSER

[II.SOA.MEA.2.MED.NEF-7 Hyperkalemi, Med.avd. SSA](#)

EKSTERNE REFERANSER

1. [Calculator: Clinical indicators for malignant hyperthermia in adults \(conventional and SI units\) - UpToDate](#)
2. [Malignant hyperthermia: Diagnosis and management of acute crisis - UpToDate](#) (2019/2021)
3. [Susceptibility to malignant hyperthermia: Evaluation and management - UpToDate](#) (2021)
4. [Malignant hyperthermia - Symptoms, diagnosis and treatment | BMJ Best Practice](#) (2021)
5. «T22.3.2.6.2 Malign hypertermi», *Norsk legemiddelhåndbok*
6. E-håndbok, OUS: <https://ehandboken.ous-hf.no/document/35050>

Felleskatalogtekst Dantrolen (Dantrium®)

Preparater: Dantrium «Procter & Gamble» inj., kaps. (dantrolen inj. subst. 20 mg, og kaps. 25 mg og 100 mg). Søknad om godkjenningssfritak.

Bruksområde: Malignt nevroleptikasyndrom og hypertermi ved forgiftninger. Hypertermi ved forgiftninger behandles primært med ekstern avkjøling (det kan være behov for aggressive tiltak). Dantrolen kan eventuelt vurderes i enkelte, alvorlige tilfeller.

Dosering: Oppløs injeksjonssubstansen i **sterilt vann** (*oppløs ikke i natriumklorid eller glukose pga. fare for utfelling*). Bruk plastbeholder, ikke glass (glass kan øke faren for utfelling). **Voksne og barn:** Gi 1-2,5 mg/kg (1 mg/kg/minutt) i.v. Vurder å gjenta dosen ved manglende effekt eller tilbakefall. Ved manglende klinisk effekt revurder diagnosen. Det er sjelden nødvendig med total dose over 10 mg/kg i akuttfasen. Ved fortsatt alvorlig hypertermi gis eventuelt peroralt 4 mg/kg/døgn fordelt på 2-3 doser.

Bivirkninger: Oppløsningen er vevsirriterende (høy pH) og gis derfor helst via sentralt venekateter eller i stor perifer vene (samt unngå ekstravasering). Risiko for alvorlig leverskade, spesielt ved aktiv leversykdom og hos eldre.

Oppbevaring: Fortynnet løsning er holdbar i ca. 6 timer i romtemperatur og beskyttet mot lys.

 SØRLANDET SYKEHU		Malign hypertermi, masseterspasme, utblanding av dantrolen. Anestesirutine, SSA			Side: 4 Av: 5
Dokument-id: II.SOA.AIO.SSA.2.1-9	Utarbeidet av: M. Fremmerlid, R. Domogalla, H. Kveim	Fagansvarlig: A.M. Jakobsen	Godkjent dato: 24.05.2022	Godkjent av: Arne Martin Jakobsen	Revisjon: 8.00

Somatikk Arendal/Anestesi, intensiv, operasjon/ANESTESI/Pasientbehandling/Akutte situasjoner

UTBLANDING OG ADMINISTRERING, DANTROLEN, PRAKTISK RETNINGSLINJE:

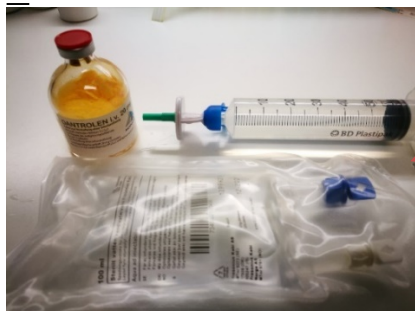
DETTE TRENGER DU FOR Å LØSE OPP HVERT HETTEGLASS DANTROLEN (DANTRIUM®), se s. 2:

1. Sterilt vann 100 ml steril infusjonspose → TREKK UT 60 ML. STERILT VANN fra posen med en 50(60) ml. sprøyte (rommer 60 ml.). Sterilt vann får vi fra væskelager, be portør om hjelp evt.!
2. Dantrolen (Dantrium®) 20 mg = 1 hetteglass → løses i 60 ml. sterilt vann (oppløs ikke i natriumklorid eller glukose pga. fare for utfelling). Det tar ca. 6 - 8 min. å løse opp hvert hetteglass
3. Ring nabosykehuset snarest mulig ved sterk mistanke om malign hypertermi for å få tilsendt ekstra medikament **Telefon Kristiansand, anesthesiavd.: Ring 0 380 73 651 eller 1-3651**. (Ambulansetransport)

UTSTYR TIL UTBLANDING, DANTROLEN ALT UTSTYR SAMLET PÅ MED.ROM, 4E	ANTALL	PLASSERING	HVOR FINNER JEG EKSTRA?	DATOSJEKK X 1/ÅR
Sterilt vann, infusjonspose á 100 ml	24 stk.	Medisinrom 4E Hylle M12, bak døra	Sentrallager – ring portør	
Perfusorsprøyte 50(60) ml, luerlock	24 stk.	Se over	Lager, anestesi	
3-veiskran 75 cm forlengelse	1 eske	Se over	Lager, anestesi	
Minispikes opptrekksspiss	24 stk.	Se over	Lager, anestesi	

UTBLANDING TRINN FOR TRINN:

1.



UTSTYR TIL UTBLANDING PER HETTEGLASS:

1. Sterilt vann 100 ml infusjonspose
2. Luerlock-sprøyte 50(60) ml
3. Minispikes
4. Dantrolen® (dantrium) 20 mg = 1 hgl
5. 3-veiskran, 75 cm for infusjon
6. Tilbakeslagsventil

2.



HVERT HETTEGLASS BLANDES I KUN 60 ML STERILT VANN

1. Trekk ut 60 ml sterilt vann fra infusjonsposen ved hjelp av minispikes

Ikke bruk NaCl/glukose pga. fare for utfelling.

3.



1. UTBLANDING

2. Utblandingstid: opptil 6-8 min.
3. Injiser sterilt vann i hetteglasset ved hjelp av minispikes
4. Vend glasset kontinuerlig for å løse opp tørrstoffet
5. Blandingen skal være gul/klar, uten tegn til partikler
6. Ring intensivavd. for hjelp til utblanding

 SØRLANDET SYKEHU	Malign hypertermi, masseterspasme, utblanding av dantrolen. Anestesirutine, SSA				Side: 5 Av: 5
Dokument-id: II.SOA.AIO.SSA.2.1-9	Utarbeidet av: M. Fremmerlid, R. Domogalla, H. Kveim	Fagansvarlig: A.M. Jakobsen	Godkjent dato: 24.05.2022	Godkjent av: Arne Martin Jakobsen	Revisjon: 8.00

Somatikk Arendal/Anestesi, intensiv, operasjon/ANESTESI/Pasientbehandling/Akutte situasjoner

DOSERING VOKSNE OG BARN (se referanser):

1. *Gi Dantrolen bolus 2,5 mg/kg så raskt som mulig. Gjenta opptil totaldose 10mg/kg hvis symptomene ikke avtar eller ved tilbakefall.*
2. *Ved manglende klinisk effekt revurder diagnosen. Det er sjelden nødvendig med total dose over 10 mg/kg i akuttfasen.*

PRAKTISK GJENNOMFØRING OG DOSERING

1. **Følg** utblandingsprosedyren, s. 4.
2. **Dose:** Start med 2,5 mg/kg.
Eksempel: 70 kg x 2,5 mg = 175mg
3. **Regn ut riktig antall hetteglass:**
4.
$$\frac{\text{Totaldose i mg}}{20 \text{ mg}} = \text{antall hetteglass}$$

Eksempel: 175mg: 20mg = 8,75 = 9 hetteglass
5. Kople til 3-veiskran, 75 cm + tilbakeslagsventil
6. **Manuell injeksjon** så raskt som mulig via tilgjengelig veneflon. Hastighet ca. 1mg/kg/min.
Eksempel 70kg pasient: 1mgx70kg =70mg/min. DVS. ca. 3 hetteglass/min.
7. **Ekstra veneflon:** pas. må ha *minimum* en ekstra intravenøs tilgang.
8. *Hvis hensiktsmessig:* Vurder overgang til infusjonspumpe(Alaris PK) 1200 ml/min → 60 ml = 20 mg infunderes på 3 min.
9. *Husk å ringe nabosykehuset for mer medikament hvis dette ikke er gjort!*