

Anesthesie voor patiënten met een neuromusculaire aandoening

Anaesthesia and neuromuscular disorders: what a neurologist needs to know

M. Gashi BSc^{1,5,6}, drs. L.R. van den Bersselaar^{2,5,6}, dr. L. Heytens^{3,7}, dr. M.M.J. Snoeck^{3,5}, dr. N.C. Voermans^{4,6}

SAMENVATTING

Anesthesie voor patiënten met een neuromusculaire aandoening is complex en risicovol. Veel neuromusculaire aandoeningen zijn multisysteemaandoeningen waarbij sprake is van respiratoire en/of cardiale betrokkenheid, metabole stoornissen, een moeilijke luchtweg en een veranderde farmacodynamiek van opiaten, sedativa en spierverslappers. De literatuur over dit onderwerp is veelal beperkt tot publicaties in anesthesiologische tijdschriften. Tijdens de 259th European Neuromuscular Centre International Workshop on Anaesthesia and Neuromuscular disorders hebben 30 experts op het gebied van anesthesiologie, neuromusculaire aandoeningen en genetica een 'consensus statement' opgesteld met aanbevelingen voor anesthesie en de perioperatieve zorg voor patiënten met een neuromusculaire aandoening. Een multidisciplinaire preoperatieve beoordeling door anesthesiologen, cardiologen, longartsen, chirurgen, genetici, en neurologen, afhankelijk van de specifieke gegevens per patiënt, is essentieel. Succinylcholine dient te worden vermeden, vanwege het verhoogde risico op rhabdomyolyse en/of hyperkaliëmie, of myotone reacties. De dosis van de niet-depolariserende spierverslappers moet worden verlaagd en het effect worden gedoseerd door monitoring van de neuromusculaire functie. Patiënten met varianten in de genen *RYR1*, *CACNA1S* en *STAC3* hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van een maligne hyperthermiereactie bij blootstelling aan

succinylcholine en/of dampvormige anesthetica. In dit artikel wordt een overzicht gegeven van aanbevelingen voor anesthesie bij patiënten met verschillende neuromusculaire aandoeningen.

(TIJDSCHR NEUROL NEUROCHIR 2022;123(6):263-75)

SUMMARY

Anaesthesia for patients with neuromuscular disorders is complex and can be high-risk. Many neuromuscular disorders are multisystem disorders with respiratory and/or cardiac involvement, metabolic disorders, a difficult airway, and altered pharmacodynamics for opioids, sedatives, and muscle relaxants. The literature regarding this subject is mainly limited to publications in anaesthesiology journals. During the 259th European Neuromuscular Centre International Workshop on Anaesthesia and Neuromuscular disorders, a consensus statement on anaesthesia and neuromuscular disorders was written with the help of 30 experts in the fields of anaesthesiology, neuromuscular disorders, and genetics. A careful preoperative assessment in a multidisciplinary approach with anaesthesiologists, cardiologists, chest physicians, surgeons, geneticists, and neurologists, depending on the specific patient data, is essential. Succinylcholine must be avoided due to the increased risk for rhabdomyolyses and/or hyperkalaemia, or myotonic reactions. The dose of non-depolarising muscle relaxants must be reduced, and their effect monitored by measuring the neuromus-

¹coassistent, ²arts-onderzoeker, ³anesthesioloog, ⁴neuroloog, ⁵Expertisecentrum Maligne Hyperthermie, afdeling Anesthesiologie, Canisius Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen, ⁶afdeling Neurologie, Radboudumc, Nijmegen, ⁷Laboratorium voor Maligne Hyperthermie, Universiteit Antwerpen en Born Bunge Foundation, Antwerpen, België.

Correspondentie graag richten aan: mw. dr. N.C. Voermans, Radboudumc, afdeling Neurologie, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen, tel.: 024 361 11 11, e-mailadres: nicol.voermans@radboudumc.nl

Belangenconflict: Luc Heytens en Marc Snoeck ontvangen consulentenonorarium van Norgine NV, producent van Dantrium®.

Financiële ondersteuning: Radboudumc Regional Junior Researcher Grant, in samenwerking met het Canisius Wilhelmina Ziekenhuis.

Trefwoorden: anesthesie, neuromusculaire aandoeningen.

Keywords: anaesthesia, neuromuscular disorders.

ONTVANGEN 16 MAART 2022, GEACCEPEERD 13 JUNI 2022.

cular response. Patients with mutations in the *RYR1*, *CACNA1S* and *STAC3* genes are at risk of developing a life-threatening malignant hyperthermia reaction.

This article provides an overview of recommendations regarding anaesthesia for patients with various neuromuscular disorders.

INLEIDING

Voor patiënten met een neuromusculaire aandoening is een interventie en (algehele) anesthesie of sedatie risicovol. Veel neuromusculaire aandoeningen zijn multisysteem-aandoeningen met bijvoorbeeld respiratoire en/of cardiale betrokkenheid, metabole stoornissen, een moeilijke luchtweg en een veranderde farmacodynamiek van opiaten, sedativa en spierverslappers.¹⁻¹⁰ Daarnaast kan een aantal specifieke varianten in *RYR1* (ryanodinereceptor-1), *CACNA1S* (dihydropyridinereceptor) en *STAC3* (SH3 en cysteïnerijk domein-bevattend eiwit 3) resulteren in een verhoogde gevoeligheid voor maligne hyperthermie en kan het gebruik van dampvormige anesthetica en depolariserende spierverslappers bij patiënten met Duchenne- of Becker-spierdystrofie leiden tot 'anesthesie-geïnduceerde rabdomyolyse'.^{7,11}

Om de risico's zoveel mogelijk te beperken, is een goede voorbereiding door een multidisciplinair team van groot belang. Hierbij wordt de neuroloog regelmatig om advies gevraagd over de te verwachten comorbiditeit, specifieke aandachtspunten en de genetische achtergrond van de neuromusculaire aandoening. Daarnaast hebben neurologen tijdens reguliere controles de gelegenheid om patiënten in een rustige en stabiele situatie te wijzen op het belang van het dragen van een alarmpenning en/of een 'in case of emergency' (ICE)-app, te attenderen op het 'Spoedzorg bij Spierziekten'-project van Spierziekten Nederland, en te attenderen op risico's in een acute situatie en eventuele voorzorgsmaatregelen.

Specifieke adviezen over anesthesie of sedatie bij deze patiëntenpopulatie worden zelden opgenomen in richtlijnen en behandelprotocollen. Door de lage prevalentie en de grote variatie van het klinische beeld, comorbiditeit en de onderliggende (genetische) oorzaak van neuromusculaire aandoeningen is de literatuur op dit gebied met name gebaseerd op kleine retrospectieve studies, 'case reports' en 'expert opinion'.¹⁻¹⁰ Tijdens de 259th European Neuromuscular Centre International Workshop on Anaesthesia and Neuromuscular disorders is met 30 experts op het gebied van anesthesiologie, neuromusculaire aandoeningen en genetica een 'consensus statement' opgesteld met aanbevelingen voor anesthesie en de perioperatieve zorg voor patiënten met een neuromusculaire aandoening.¹² Dit artikel geeft een overzicht van de overwegingen en praktische aanbevelingen voor sedatie en anesthesie van patiënten

met een neuromusculaire aandoening in het algemeen en voor verschillende groepen van neuromusculaire aandoeningen zoals geformuleerd tijdens de European Neuromuscular Centre International workshop.

VOORBEREIDING EN PREOPERATIEF AANVULLEND ONDERZOEK

Het is van belang om preoperatief een goed beeld te hebben van de mate van spierzwakte en de functionele (reserve)capaciteit van de patiënt. Ook moet eventuele cardiale of respiratoire betrokkenheid van de neuromusculaire aandoening worden geëvalueerd; een cardiomyopathie en/of cardiale geleidingsstoornis kunnen onderdeel zijn van de neuromusculaire aandoening. Daarnaast moet bij de preoperatieve beoordeling rekening worden gehouden met mogelijke zwakte van de ademhalingsspieren, (centrale of obstructieve) apneus, slikstoornissen en deformiteit van de wervelkolom of het gelaat, wat kan resulteren in een moeilijke luchtweg, aspiratie, restrictieve longaandoeningen en pulmonale hypertensie.^{2,6} Het is hierbij belangrijk om in het achterhoofd te houden dat de mate van perifere spierzwakte slecht correleert met de functie van de hart- en/of ademhalingsspieren.^{6,13}

De benodigde gegevens voor deze evaluatie kunnen worden verzameld tijdens de anamnese en lichamelijk onderzoek. Daarnaast kan het noodzakelijk zijn om preoperatief aanvullend onderzoek te verrichten om niet eerder gediagnosticeerde comorbiditeit gerelateerd aan de neuromusculaire aandoening uit te sluiten of om de ernst ervan gedetailleerder in kaart te brengen.⁶ Afhankelijk van de ingreep kan het preoperatief aanvullend onderzoek bestaan uit: electrocardiografie, een röntgenfoto van de thorax, een consult bij de cardioloog met echografie van het hart en Holter-onderzoek, een consult bij de longarts met longfunctieonderzoek en zo nodig een polysomnografie, en bloedonderzoek, bestaande uit metingen van arterieel bloedgas, hemoglobine, serum elektrolyten, lactaat, creatinekinase, leverfunctie en nierfunctie.^{1,5} Het is essentieel om het perioperatieve risico zorgvuldig in te schatten en dit multidisciplinair te benaderen.

Een operatie en eventueel noodzakelijke sedatie en/of (algehele) anesthesie zijn voor patiënten met een neuromusculaire aandoening een grote belasting en kunnen erg risicovol zijn. Om deze reden is het van belang dat vitale waarden adequaat worden gemonitord voor, gedurende en

na de operatie. Daarom moeten patiënten met een neuromusculaire aandoening worden geopereerd in een centrum met de mogelijkheid voor postoperatieve bewaking van vitale parameters en ondersteuning op een 'post anaesthesia care unit' (PACU) of afdeling Intensive Care (IC).⁸ Voor patiënten zonder spierzwakte of andere functionele beperkingen, zoals patiënten met alleen een RYR1-variant en daardoor verhoogde gevoeligheid voor maligne hyperthermie, is dat niet strikt noodzakelijk.

Bij patiënten met een erfelijke drukneuropathie is het van groot belang om goede ondersteuning te bieden voor drukpunten in de bovenste extremiteiten (met name ter hoogte van de elleboog voor de nervus ulnaris) en onderste extremiteiten (met name ter hoogte van de knie voor de nervus peroneus) om te veel druk op deze punten te vermijden. Bij langdurende operaties kan worden overwogen om gedurende de ingreep de positie van de patiënt te veranderen.¹⁴

METABOLE STOORNISSEN EN VASTEN

Om het aspiratierisico te beperken, moeten patiënten voor een geplande ingreep nuchter zijn. Bij patiënten met een verminderde spiermassa kan vasten leiden tot hypoglykemie. Het is daarom verstandig om de ingreep van patiënten met een neuromusculaire aandoening als eerste ingreep van de dag te plannen. Zo vasten patiënten niet langer dan strikt noodzakelijk. Daarnaast moeten glucosewaarden tijdens het vasten worden gecontroleerd en indien nodig moet glucose intraveneus worden gesuppleerd.^{1,6}

Ook zijn sommigen neuromusculaire aandoeningen, zoals myotone dystrofie, geassocieerd met een verminderde gastro-intestinale motiliteit. Hierdoor is de maag niet leeg na de gebruikelijke periode van vasten en bestaat er ondanks het vasten een verhoogd risico op aspiratie van maaginhoud tijdens de inleiding van anesthesie.^{1,15,16}

PREMEDICATIE

Patiënten met een neuromusculaire aandoening hebben een verhoogde gevoeligheid voor sedativa.² Zo kan premedicatie met benzodiazepinen leiden tot centrale respiratoire depressie, obstructie van de luchtweg en/of toename van de spierzwakte. In het algemeen moet het gebruik van benzodiazepinen als premedicatie worden vermeden. Indien er toch gebruik van wordt gemaakt, dan is het noodzakelijk dit te doen terwijl de zuurstofsaturatie en ademhalingsfrequentie worden gemonitord.¹

OPIOÏDEN

Patiënten met een neuromusculaire aandoeningen hebben een verhoogde gevoeligheid voor opioïden.^{1,4,6} Opioïden

onderdrukken het ademhalingscentrum in de medulla en leiden met name tot respiratoire complicaties, waaronder een verminderde ademhalingsprikkel, respiratoire acidose, aspiratie en ademhalingsdepressie. Patiënten met een neuromusculaire aandoening zijn vaak gevoeliger voor deze complicaties door onder andere spierzwakte van de ademhalingsspieren en een verstoorde ademhalingsregulatie, zoals bij mitochondriële aandoeningen.^{4,6,17-19} Verder kan het gebruik van opioïden leiden tot een myotone reactie.^{1,4} Het is van belang om het gebruik van opioïden zoveel mogelijk te vermijden bij patiënten met een neuromusculaire aandoening en multimodale pijnbestrijding of regionale anesthesie te gebruiken. Vaak is het echter niet mogelijk om helemaal geen opioïden te gebruiken; dan wordt het gebruik van kortwerkende middelen (bijvoorbeeld remifentanyl) in lage doseringen geadviseerd.^{4,6}

TEMPERATUURMANAGEMENT

Anesthetica en/of sedativa veroorzaken vasodilatatie en daardoor een daling van de lichaamstemperatuur in het centrale compartiment. Dit effect is groter bij patiënten met een verminderde spiermassa en kan, mits niet goed gemonitord, zelfs leiden tot levensbedreigende hypothermie. Bovendien kan bij patiënten met myotone dystrofie hypothermie en rillen leiden tot ernstige myotone reacties of paradoxale paralyse.⁶ Verder leidt hypothermie tot een verhoogde gevoeligheid voor sedativa, anesthetica, niet-depolariserende spierverslappers en een toegenomen stollingstijd. Gezien dit alles is het van groot belang om tijdens en na de ingreep te streven naar een normale lichaamstemperatuur.

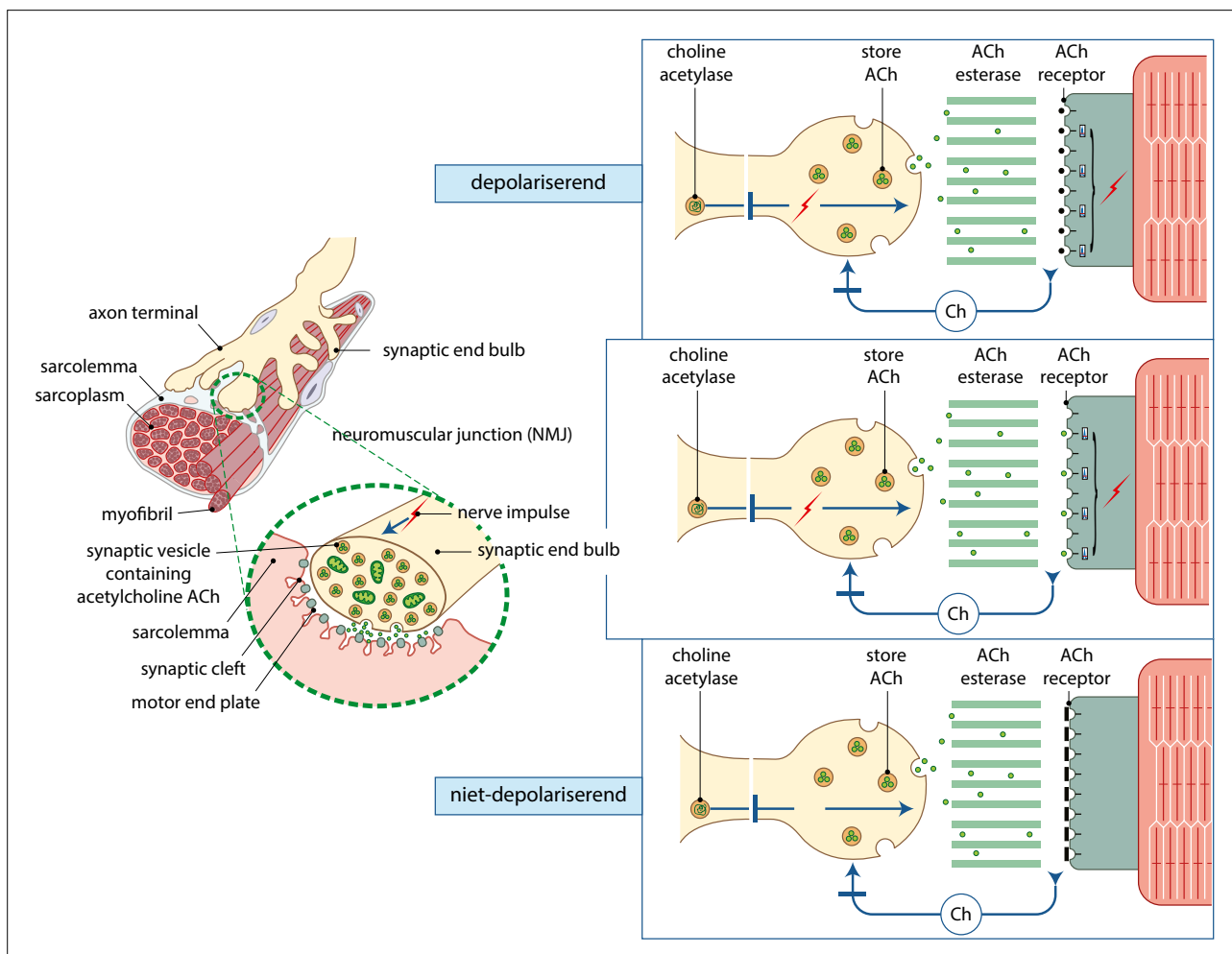
DEPOLARISERENDE EN NIET-DEPOLARISERENDE SPIERVERSLAPPERS

Spierverslappers worden gebruikt om endotracheale intubatie en beademing mogelijk te maken en diverse operaties chirurgisch-technisch te vergemakkelijken. Een ander voordeel van het gebruik van spierverslappers is dat het de benodigde dosering anesthetica verlaagt. Patiënten met een neuromusculaire aandoening hebben in het algemeen een lagere dosering spierverslappers nodig in vergelijking met gezonde personen. Daarnaast heeft deze dosis een langduriger effect.^{1,2}

De spierverslappers kunnen op basis van hun werkingsmechanisme worden onderverdeeld in depolariserende en niet-depolariserende spierverslappers (zie *Figuur 1* op pagina 266).⁹

DEPOLARISERENDE SPIERVERSLAPPERS

Depolariserende spierverslappers binden en activeren de



FIGUUR 1. Werkingsmechanisme van spierverslappers. Depolariserende spierverslappers leiden tot verslapping na een initiële depolarisatie en contractie. Niet-depolariserende spierverslappers leiden tot verslapping door middel van reversibele competitieve remming van de acetylcholinereceptor.⁹

ACh = acetylcholine, Ch = choline.

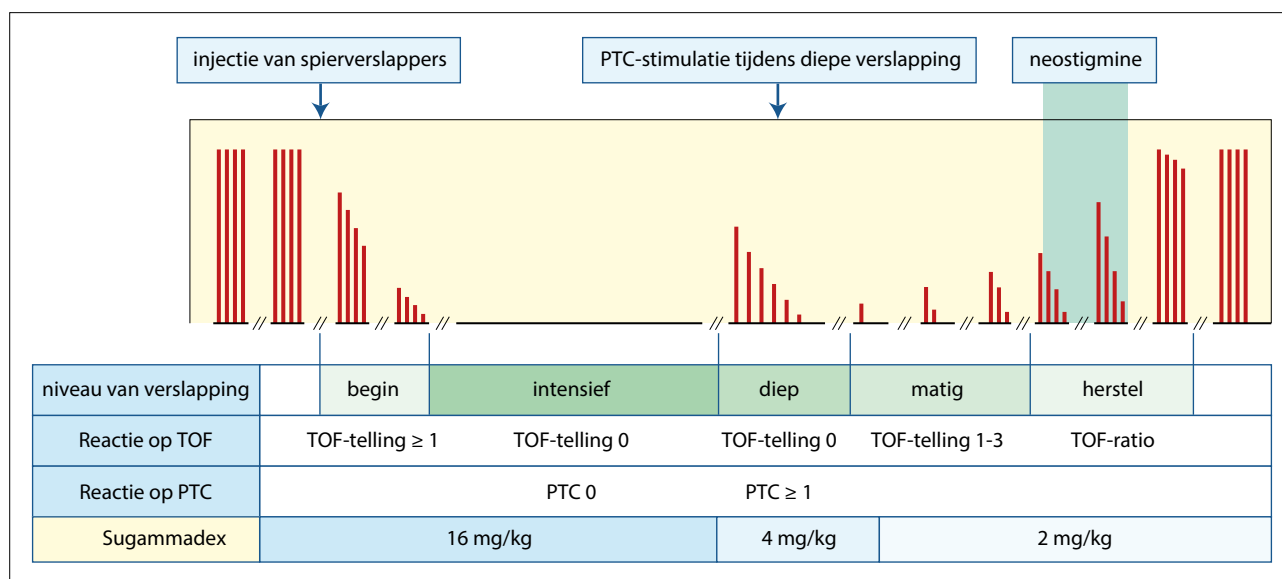
acetylcholinereceptor, wat ervoor zorgt dat er excitatie plaatsvindt van de motorische eindplaat met daaropvolgend spiercontractie. De binding van de spierverslapper aan de acetylcholinereceptor duurt langer dan de binding van acetylcholine, wat leidt tot ongevoeligheid voor activatie door acetylcholine en dus relaxatie (na de initiële contractie). Succinylcholine (suxamethonium) is de enige depolariserende spierverslapper die nog wordt gebruikt. Het middel werkt zeer snel (30-60 seconden) en het effect verdwijnt na 5-10 minuten bij mensen met een normale werking en concentratie van het enzym butyrylcholinesterase, wat succinylcholine metaboliseert.^{20,21}

NIET-DEPOLARISERENDE SPIERVERSLAPPERS

Niet-depolariserende spierverslappers zijn reversibele, competitieve remmers van de acetylcholinereceptor en veroorzaken relaxatie door het binden aan de acetylcholinereceptor zonder deze te activeren. Dit leidt ertoe dat er

minder acetylcholinereceptoren beschikbaar zijn voor binding met acetylcholine, waardoor minder acetylcholinereceptoren kunnen worden geactiveerd en er spierrelaxatie optreedt. Niet-depolariserende spierverslappers die momenteel het meest worden gebruikt zijn rocuronium, (cis) atracurium, vecuronium en pancuronium. Rocuronium werkt snel: na een initiële dosis van 0,6 mg/kg duurt het ongeveer 30-120 seconden totdat er zodanige spierverslapping is dat er goede omstandigheden zijn gecreëerd voor endotracheale intubatie. Dit kan worden verkort door een hogere dosis van 1,0 mg/kg. Het effect van eenmalige dosering rocuronium is zeer variabel en houdt 30 tot 120 minuten aan. Er is op dit moment geen niet-depolariserende spierverslapper beschikbaar die zeer snel en kortdurend werkt.^{22,23}

Succinylcholine kan worden gebruikt in situaties waarin een snelle verslapping essentieel is, bijvoorbeeld bij



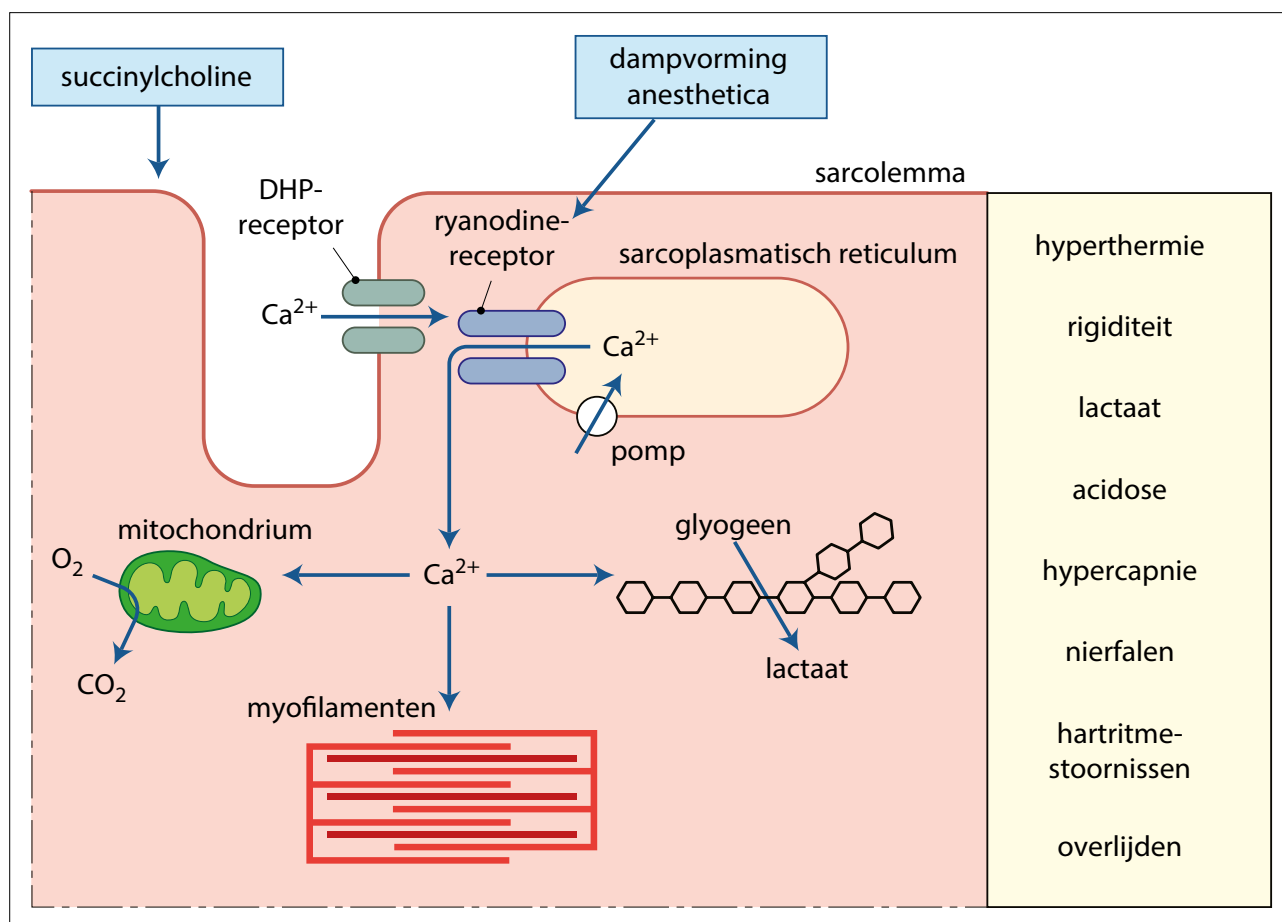
FIGUUR 2. Peroperatieve neuromusculaire monitoring.⁹ Bij neuromusculaire monitoring wordt een motorische zenuw elektrisch gestimuleerd en wordt de reactie van de spier die door de betreffende zenuw wordt geïnnerveerd, gemeten. De benodigde apparatuur behoort tot de standaarduitrusting in de operatiekamer en kan worden gebruikt om de diepte van de neuromusculaire blokkade te meten. Er zijn verschillende manieren om stimulatie en relaxatie te meten: 1) een 'single twitch' van 0,1 Hz kan worden gebruikt om het effect van een spierverslapper te meten; 2) een 'train of four' (TOF), bestaande uit 4 stimuli van 2 Hz elke 30 seconden die eveneens wordt gebruikt om het effect van de spierverslapper te meten; 3) 'post-tetanic contraction counts' (PTC) met stimulatie van 50 Hz gevolgd door 15 'single twitches' 15 seconden later, wat wordt gebruikt om de diepte van de blokkade te meten wanneer de TOF 0 is.

niet-nuchtere patiënten (zoals bij een spoedingreep), of waarin een korte werkingsduur gewenst is, zoals rondom een kleine ingreep of bij een te verwachten moeilijke intubatie. Succinylcholine leidt tot spiercontracties en in zeldzame gevallen tot hyperkaliëmie en daardoor ernstige hartritme-stoornissen. Zeker patiënten met een neuromusculaire aandoening (met name patiënten met een progressieve myopathie) hebben een verhoogd risico op deze bijwerkingen, omdat bij hen als compensatie de aanmaak van extrajunctionele acetylcholinereceptoren wordt gestimuleerd. Activatie van deze receptoren induceert meer ionenpassage en kan leiden tot een levensbedreigende hyperkaliëmie met diepe bradycardie en hartstilstand. Het gebruik van succinylcholine moet dan ook zoveel mogelijk worden vermeden bij deze patiënten.^{2,4,24} Wanneer kortdurende spierverslapping gewenst is in deze patiëntengroep, is het gebruik van rocuronium of vecuronium als spierverslappers een mogelijk alternatief. Nadien kan het spierverslappende effect worden geantagoniseerd met sugammadex.²⁵

Patiënten met een neuromusculaire aandoening hebben een verhoogde gevoeligheid voor niet-depolariserende spierverslappers. Het exacte mechanisme hiervan is niet opgehelderd, maar gedacht wordt dat deze verhoogde gevoeligheid mogelijk ontstaat door een afname van de totale hoeveelheid van acetylcholinereceptoren (downregulatie)

naast veranderingen in de microstructuur van de neuromusculaire overgang.²⁶⁻²⁹ Daarom moet de dosis van niet-depolariserende spierverslappers worden verlaagd en het effect worden gemonitord.^{1,2} Hiermee wordt getracht te voorkomen dat er nog spierverslapping aanwezig is (rest-verslapping) ten tijde van het ontwaken en extubatie. Bij extubatie met restverslapping is er een verhoogd risico op ademwegobstructie en een acute ademhalingsinsufficiëntie (gemengd hypoxisch-hypercapnisch).³⁰ Ook is er door verslikken een verhoogd risico op postoperatieve (aspiratie)pneumonie.¹⁷ De mate van spierverslapping wordt meestal gemonitord met de 'train of four' (TOF)-meting. Hierbij wordt de nervus ulnaris 4 keer gestimuleerd met 2 Hz en worden de daaropvolgende contracties van de musculus adductor pollicis gemeten. De hoeveelheid en de kracht van de uitgelokte contracties na de 4 stimuli en het bestaan van 'fading' geeft informatie over de mate van neuromusculaire blokkade (zie *Figuur 2*).⁹

Mocht er aan het einde van de ingreep nog sprake zijn van spierverslapping, dan moet de werking van de spierverslapper worden geantagoniseerd met sugammadex, een specifieke antagonist voor rocuronium en vecuronium.²⁵ Een andere, tegenwoordig steeds minder gebruikte mogelijkheid is het antagoneren van niet-depolariserende spierverslappers met cholinesteraseremmers. Bij patiënten met spierdystro-



FIGUUR 3. Schematische weergave van de pathofysiologie van maligne hyperthermie. Het ryanodine-receptor-1-kanaal bij patiënten met een verhoogde gevoeligheid voor maligne hyperthermie reageert extreem gevoelig op dampvormige anesthetica en depolariserende spierverslappers. Hierdoor ontstaat een massieve uitstroom van calciumionen van het sarcoplasmatisch reticulum naar het cytoplasma. Dit wordt nog eens versterkt door de stijging in de calciumconcentratie zelf ('calcium-induced calcium release'), wat als gevolg een zeer snelle stijging van de concentratie van calciumionen heeft. Dit leidt tot een extreem verhoogd metabolisme in de skeletspiercellen. Klinisch uit zich dit in spiercontracturen, rabdomyolyse, hypercapnie, hypoxemie, hyperthermie, nierfalen en aritmieën. Het pathofysiologische mechanisme bij patiënten met varianten in *CACNA1S*- en *STAC3*-genen is iets verschillend, maar resulteert in dezelfde klinische kenmerken.⁹

fiën worden cholinesteraseremmers afgeraden, omdat deze middelen kunnen leiden tot een hyperkaliëmie en cholinesteraseremmer-geïnduceerde myotonie.³¹ Wanneer er geen specifieke antagonisten beschikbaar zijn en/of het gebruik van cholinesteraseremmers moet worden vermeden, dan moet worden gewacht met het staken van sedatie en extubatie totdat de spierverslappers uitgewerkt zijn. In dat geval moet de patiënt worden opgenomen op de IC of PACU voor postoperatieve sedatie en beademing.

DAMPVORMIGE ANESTHETICA

Een van de voordelen van dampvormige anesthetica is dat ze kunnen worden toegediend via een beademingskapje. Dit is met name prettig wanneer er geen intraveneuze toegang is of deze moeilijk te verkrijgen is, zoals bij kleine kinderen. Een ander voordeel is dat de diepte van de anes-

thesie kan worden ingeschat door een continue meting van de concentratie van het dampvormige anestheticum in de door de patiënt uitgeademde lucht, de zogenoemde 'end-tidal'-concentratie.

Een van de nadelen is dat dampvormige anesthetica kunnen leiden tot rabdomyolyse bij patiënten met spierdystrofie.^{1,7} Een ander nadeel is dat deze middelen niet-depolariserende spierverslappers potentiëren, waardoor deze langer werken, wat kan leiden tot restverslapping. Ondanks deze nadelen zijn dampvormige anesthetica niet strikt gecontra-indiceerd bij patiënten met een neuromusculaire aandoening, behalve wanneer de aandoening is gerelateerd aan specifieke varianten in *RYR1*, *CACNA1S* of *STAC3*. Bij de overige patiënten moet per patiënt worden gekeken of de voordelen van dampvormige anesthetica opwegen tegen de potentiële risico's.⁸ Alternatieven zoals



FIGUUR 4. Ondanks vorderingen in het genetisch onderzoek, blijft de in-vitro contractuurtest (IVCT) de gouden standaard om gevoeligheid voor maligne hyperthermie te onderzoeken. Voor de test worden 4 vers gebiopteerde, intacte spierstrips (20-25 mm in lengte en 2-3 mm dik) uit de quadriceps blootgesteld aan oplopende concentraties van cafeïne en halothaan. De spierstrips worden elektrisch gestimuleerd met een supramaximale stimulus. De test is positief wanneer een van de spierstrips een contractuur ontwikkelt na blootstelling aan halothaan en/of cafeïne en elektrische stimulatie; dit wijst erop dat de patiënt gevoelig is voor maligne hyperthermie. Wanneer er geen contractuur aanwezig is, dan is de test negatief en is de geteste patiënt maligne hyperthermie 'normaal'.

propofol, benzodiazepinen en andere intraveneuze anesthetica hebben immers ook nadelen en bijwerkingen.

MALIGNE HYPERTHERMIE

Maligne hyperthermie is een potentieel levensbedreigende farmacogenetische aandoening uitgelokt door dampvormige anesthetica (zoals sevofluraan, desfluraan, isofluraan) en/of succinylcholine bij patiënten die op een genetische basis een verhoogde gevoeligheid voor maligne hyperthermie hebben. Een maligne hyperthermiereactie ontstaat door het ongecontroleerd vrijkomen van calcium uit het sarcoplasmatisch reticulum in het cytosol van skeletspiercellen. Het klinisch beeld van een maligne hyperthermiereactie kan bestaan uit hypercapnie, acidose, tachycardie, rigiditeit en snelle stijging van de lichaamstemperatuur samen met rhabdomyolyse (die zich uit in een verhoogd CK, myoglobulinurie en hyperkaliëmie), en in ernstige gevallen secundaire complicaties zoals hartritme stoornissen, diffuse intravasculaire stolling en acute nierinsufficiëntie (zie *Figuur 3*).^{9,11}

De meeste patiënten met een verhoogde gevoeligheid voor maligne hyperthermie hebben een 'gain-of-function'-mutatie in het *RYR1*-gen, wat codeert voor de ryanodine-receptor-1, een calciumkanaal op het sarcoplasmatisch reticulum in skeletspiercellen.³² Patiënten met een *RYR1*-gerelateerde myopathie (zie *Tabel 1*), zoals 'central

TABEL 1. Maligne-hyperthermie-gerelateerde genen en *RYR1*-gerelateerde myopathiën.

Maligne-hyperthermie-gerelateerde genen

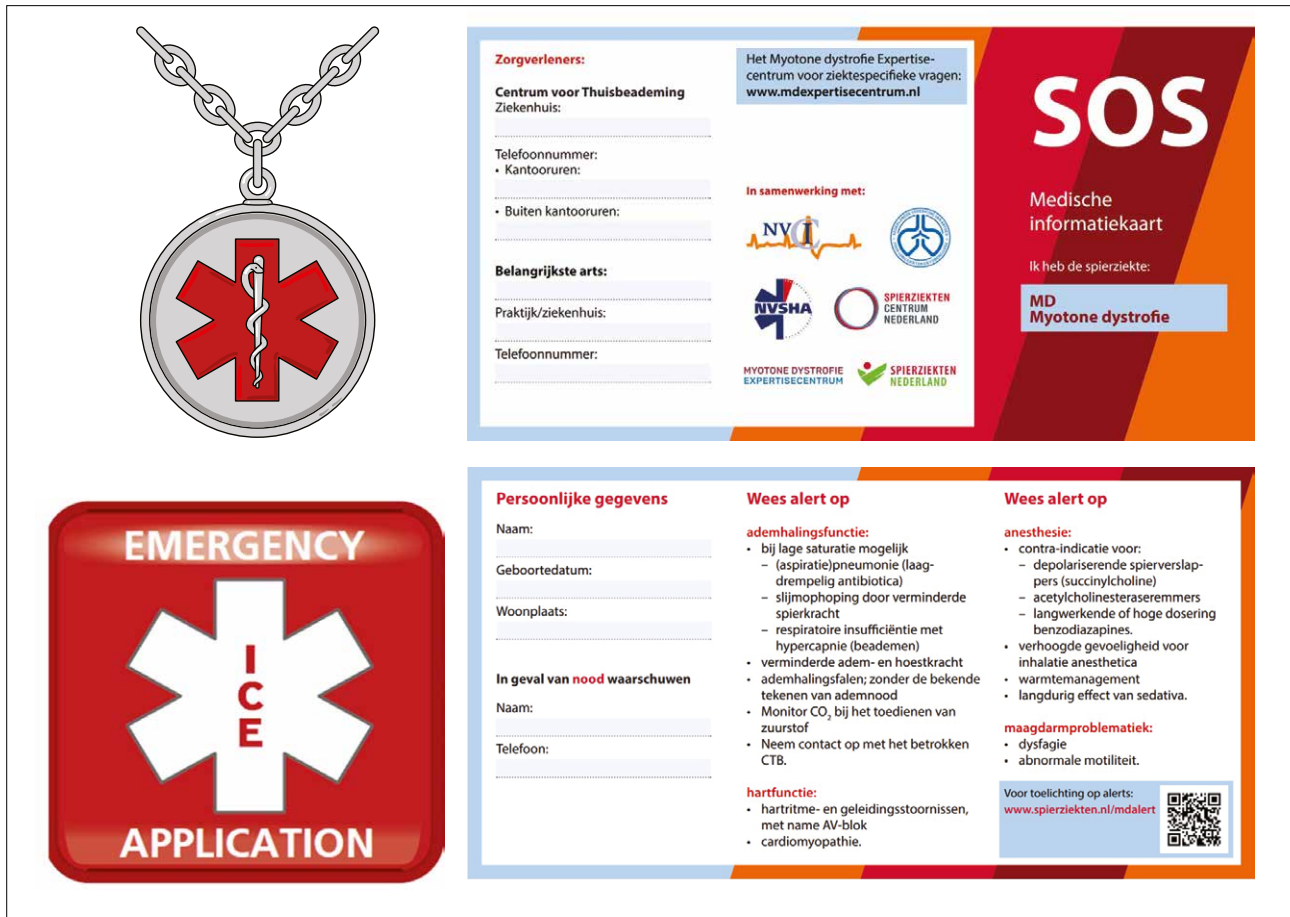
RYR1
CACNA1S
STAC3

RYR1-gerelateerde myopathiën

axiale myopathie
'central core disease'
centronucleaire myopathie
congenitale vezeltype-disproportie
King-Denborough-syndroom
'multiminicore disease'
periodieke paralyse

CACNA1S = 'calcium channel voltage-dependent L type, alpha 1S subunit', *RYR1* = ryanodine-receptor-1, *STAC3* = 'SH3 and cysteine rich domain 3'.

core disease', King-Denborough-syndroom en 'multiminicore disease', hebben een verhoogd risico op maligne hyperthermie wanneer zij worden blootgesteld aan uitlokkende middelen.³³ Bij een minderheid van de patiënten is een variant in *CACNA1S* de oorzaak voor de verhoogde gevoeligheid voor maligne hyperthermie.³² Ook patiënten met de 'native American myopathy', een zeer zeldzame myopathie gerelateerd aan *STAC3*-varianten, kunnen een verhoogde gevoeligheid voor maligne hyperthermie heb-



FIGUUR 5. Voorbeeld van een alarmpenning, 'in case of emergency'-app en SOS-kaartje van Spierziekten Nederland (<https://spoed.spierziekten.nl/sos-kaarten>).

ben.³⁴ Bij 20-30% van de patiënten met een verhoogde gevoeligheid voor maligne hyperthermie worden geen varianten ontdekt in de genoemde of andere mogelijk relevante genen. Om deze reden sluit de afwezigheid van varianten in deze genen gevoeligheid voor maligne hyperthermie niet uit.³²

Patiënten met een (mogelijk) verhoogde gevoeligheid voor maligne hyperthermie dienen niet te worden blootgesteld aan dampvormige anesthetica en/of succinylcholine. Andere veelgebruikte middelen, zoals propofol, benzodiazepinen, opioïden, niet-depolariserende spierverslappers en lokale anesthetica, kunnen veilig worden gebruikt. Gevoeligheid voor maligne hyperthermie kan worden uitgesloten met een zogenoemde in-vitro contractuurtest (IVCT).³⁵ De IVCT wordt in Nederland uitgevoerd in het Maligne Hyperthermie Expertisecentrum in het Canisius Wilhelmina Ziekenhuis te Nijmegen. In België wordt deze test verricht in het Laboratorium voor Maligne Hyperthermie aan de Universiteit Antwerpen.

Bij een IVCT-onderzoek worden vers gebiopteerde, intacte spierstrips uit de quadriceps blootgesteld aan oplopende concentraties van cafeïne en halothaan. Tijdens het onder-

zoek wordt de spierspanning in de spierstrip gemeten. De vitaliteit van het spierweefsel wordt gecontroleerd door elektrische stimulatie (zie Figuur 4 op pagina 269). Op basis van internationaal vastgestelde drempelwaarden voor aanhoudende verhoging van de spierspanning (contractuur) wordt een patiënt geclassificeerd als gevoelig voor maligne hyperthermie of 'normaal'. De IVCT is gevalideerd en gestandaardiseerd met een sensitiviteit van 100% en specificiteit van 94%.³⁵

In sommige gevallen kan gevoeligheid voor maligne hyperthermie met genetisch onderzoek worden aangetoond, namelijk wanneer sprake is van een zogenoemde diagnostische *RYR1*- of *CACNA1S*-variant (zie www.EMHG.org voor een lijst van de diagnostische varianten). Dit zijn varianten in *RYR1* of *CACNA1S* waarvan met segregatieonderzoek in minstens 2 families en met functioneel in-vitro-onderzoek is vastgesteld dat zij leiden tot een verstoring van het calciummetabolisme in skeletmusculatuur en hiermee tot een verhoogde gevoeligheid voor maligne hyperthermie.

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1** Patiënten met een neuromusculaire aandoening kunnen een cardiale of respiratoire comorbiditeit hebben, waardoor deze patiënten een verhoogd risico hebben op perioperatieve complicaties. Een zorgvuldige preoperatieve beoordeling en multidisciplinaire benadering is van groot belang.
- 2** Het gebruik van succinylcholine bij patiënten met een neuromusculaire aandoening moet worden vermeden, aangezien dit kan leiden tot levensgevaarlijke hyperkaliëmie.
- 3** Patiënten met een specifieke variant in *RYR1* of in *CACNA1S* hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van een maligne hyperthermiereactie wanneer ze worden blootgesteld aan dampvormige anesthetica en/of succinylcholine.
- 4** De meeste patiënten met een neuromusculaire aandoening zijn gevoeliger voor niet-depolariserende spierverslappers, sedativa en opioïden; de dosering van deze middelen moet dus worden verminderd en het spierverslappende effect moet worden gemonitord en aangepast.
- 5** Neurologen kunnen een belangrijke rol spelen in het perioperatieve proces door anesthesiologen en chirurgen te informeren over relevante comorbiditeit, te verwachten problemen en eventuele relevante genetische achtergrond van de specifieke aandoening, en patiënten te informeren over deze risico's.

ALARMPENNINGEN, 'IN CASE OF EMERGENCY'-APPS EN SOS-KAARTJES

Bij een operatie in een spoedsituatie is het voor de anesthesioloog van groot belang om in een korte tijd een zo compleet mogelijk beeld van de voorgeschiedenis en conditie van de patiënt te krijgen. Helaas is het vaak lastig om snel informatie op te vragen uit het elektronisch patiëntendossier van een ander ziekenhuis. Daarnaast geeft niet elke neuromusculaire aandoening uiterlijke kenmerken. Om deze reden kunnen alarmpenningen, SOS-kaartjes en 'in case of emergency'-apps van levensbelang zijn door cruciale informatie over de diagnose, comorbiditeit en te vermijden middelen over te dragen aan een behandelend arts in een spoedsituatie (zie *Figuur 5*).⁹

Via Spierziekten Nederland zijn alarmpenningen en SOS-kaartjes (<https://spoed.spierziekten.nl/sos-kaarten>) beschikbaar voor verschillende neuromusculaire aandoeningen. Ook zijn er via deze organisatie alertkaarten beschikbaar voor hulpverleners die betrokken zijn bij spoedzorg. Deze alertkaarten bevatten informatie over medisch handelen in een spoedsituatie bij mensen met een spierziekte. Neurologen die zorg dragen voor patiënten met een neuromusculaire aandoening kunnen een belangrijke rol spelen in de overdracht van informatie in een spoedsituatie door patiënten te wijzen op de noodzaak van deze alarmkaartjes en apps. Verloren kaartjes moeten worden vervangen en bij een jaarlijkse follow-up is het van belang om te controleren of de informatie op de kaartjes en in de apps nog actueel is.

Daarnaast is het van belang om de neuromusculaire diagnose en essentiële informatie duidelijk en makkelijk vindbaar te noteren in het elektronisch patiëntendossier. Als voorbeeld de waarschuwingstekst die wordt gebruikt voor patiënten met myotone dystrofie type 1: *'Bij myotone dystrofie kunnen perioperatieve complicaties ontstaan. Hier dient rekening mee gehouden te worden. Algehele anesthesie gaat gepaard met een verhoogd risico op complicaties en moet waar mogelijk worden vermeden, vooral bij patiënten in een vergevorderd stadium van de ziekte. Waar mogelijk moet gekozen worden voor plaatselijke verdoving. Anesthesieproblemen kunnen ook bij kinderen voorkomen; ook voor hen dienen speciale voorzorgsmaatregelen genomen te worden.'*

SPECIFIEKE ADVIEZEN

Tabel 2 (op pagina 272) geeft een overzicht van specifieke adviezen bij de verschillende groepen neuromusculaire aandoeningen.

Tabel 3 (op pagina 274) vat de potentiële problemen samen per groep middelen.

CONCLUSIE

Anesthesie voor patiënten met een neuromusculaire aandoening is complex en risicovol. Dit artikel geeft een overzicht van de potentiële problemen die zich kunnen voordoen bij deze patiëntengroep. Een multidisciplinaire aanpak en een goede voorbereiding zijn essentieel voor een optimale uitkomst. Hierbij kan de neuroloog een belangrijke rol spelen door anesthesiologen en chirurgen te

TABEL 2. Aandachtspunten bij de perioperatieve zorg voor patiënten met een neuromusculaire aandoening.

Algemene aanbevelingen	• verzamel gedetailleerde gegevens betreffende de specifieke neuromusculaire aandoening (exacte diagnose, genetische classificatie, eventuele respiratoire of cardiale betrokkenheid) • informeer de patiënt over het verhoogde perioperatieve risico • informeer de patiënt over het gebruik van een SOS-armband/ketting, een 'in case of emergency'-app en/of een alarmkaartje • voeg een waarschuwing toe in het elektronisch patiëntendossier en medische correspondentie • gebruik, zo mogelijk, regionale anesthesie • beperk het gebruik van benzodiazepinen als premedicatie • beperk het gebruik van opioïden (gebruik in plaats daarvan multimodale pijnbestrijding en regionale anesthesie); Zo nodig, gebruik kortwerkende opioïden in lage doseringen • vermijd het gebruik van succinylcholine • gebruik neuromusculaire monitoring bij het gebruik van niet-depolariserende spierverslappers en pas de dosering van deze middelen aan • antagoniseer spierverslappers niet met acetylcholinesteraseremmers; rocuronium en vecuronium kunnen veilig geantagoneerd worden met sugammadex • streef naar normothermie, vermijd hypothermie of rillen • monitor de vitale waarden • na algehele anesthesie moeten patiënten 24 uur gemonitord/geobserveerd worden • patiënten met spierzwakte herstellen en mobiliseren over het algemeen langzamer. Betrek de fysiotherapeut laagdrempelig om mobiliseren en ademhalingsoefeningen te faciliteren
Erfelijke drukneuropathie (HNPP) (AD; <i>PMP22</i>) ¹⁴	• goede ondersteuning van drukpunten in bovenste (met name de nervus ulnaris ter hoogte van de elleboog) en onderste extremititeit (met name de nervus peroneus ter hoogte van de knie) is van groot belang • overweeg verandering van positie tijdens langdurende operaties of ingrepen
Metabole myopathieën ¹	• vermijd langer vasten dan strikt noodzakelijk (met name bij aandoeningen van de vetzuuroxidatie); start met intraveneuze glucose/natriumchloride vanaf 4 uur vasten • verricht regelmatig laboratoriumbepaling om de metabole status te monitoren • streef naar normothermie • dampvormige anestheticum zijn niet gecontra-indiceerd
Mitochondriële myopathieën ^{2,3,36}	• verzamel gedetailleerde informatie over systemische betrokkenheid (endocriene-, renale-, en leverfunctie; cardiale betrokkenheid) • dampvormige anestheticum kunnen veilig worden gebruikt • vermijd langdurige toediening van propofol in verband met kans op propofolinfusiesyndroom • vermijd hypoglykemie
Musculaire dystrofieën Duchenne (XLR; <i>DMD</i>) Becker (XLR; <i>DMD</i>) Limb-girdle (AR of AD) ^{2,3,37-40}	• gebruik dampvormige anestheticum alleen voor inductie en kortdurende interventies; totaal intraveneuze anesthesie heeft de voorkeur
Myasthenia gravis Congenitale myasthenie syndromen ^{1,8}	• immunosuppressiva en pyridostigmine kunnen worden gecontinueerd • dampvormige anestheticum en totaal intraveneuze anestheticum kunnen beide veilig worden gebruikt • bij myasthenia gravis: overweeg een hydrocortisonstressschema bij patiënten die corticosteroiden gebruiken of recent hebben gebruikt. Overweeg preoperatieve plasmaterese wanneer geïndiceerd
Myotone dystrofie type 1 (AD; <i>DMPK</i>) ^{15,41}	• myotone dystrofie is een multisysteem aandoening. Breng eventuele comorbiditeit in kaart met aanvullend onderzoek zoals een ECG, laboratoriumonderzoek, echo van het hart, Holter-onderzoek, röntgenfoto van de thorax en spirometrie • vermijd hypothermie, rillen en agitatie aangezien dit kan leiden tot een verergering van de myotonie • dampvormige anestheticum alleen gebruiken voor kortdurende interventies; totaal intraveneuze anesthesie heeft de voorkeur • in geval van slaapapneu, overweeg postoperatieve behandeling met 'continuous positive airway pressure' (CPAP) of nachtelijke niet-invasieve beademing

vervolg TABEL 2. Aandachtspunten bij de perioperatieve zorg voor patiënten met een neuromusculaire aandoening.

Myotubulaire of centronucleaire myopathieën (XLR MTM; AD DNM2, BIN1, RYR1) ⁴²⁻⁴⁴	• stollingstest vanwege mogelijke leverfunctiestoornissen (zeldzaam, maar wel gedocumenteerd) • in geval van een stollingsstoornis, dien vitamine K toe • gebruik bij voorkeur totaal intraveneuze anesthesie
Niet-dystrofische myotonieën Thomsen-myotonie (AD; CLCN1) Becker-myotonie (AR; CLCN1) Paramyotonia congenita (AD; SCN4A) Myotonia fluctuans/permanens (AD; SCN4A) ^{1,2}	• vermijd hypothermie, rillen en agitatie, aangezien dit kan leiden tot een verergering van de myotonie • dien geen kaliumsupplementen toe bij patiënten met paramyotonia congenita, aangezien dit myotonie kan uitlokken
Periodieke paralyse Hyperkalemische periodieke paralyse (AD, SCN4A) Hypokalemische periodieke paralyse (AD, CACNA1S) Thyreotoxische periodieke paralyse ^{1,2}	• vermijd langdurig vasten; start met intraveneuze glucose/natriumchloride vanaf 4 uur vasten • in geval van hyperkalemische periodieke paralyse, dien koolhydraten toe (bijvoorbeeld D5W-infuus) gedurende het vasten • gebruik geen dampvormige anesthetica voor hypokalemische periodieke paralyse • vermijd een hoge dosis van glucose en vermijd hyperventilatie (alkalose) bij hypokalemische periodieke paralyse • vermijd hyperkaliëmie bij hyperkalemische periodieke paralyse • gebruik lokale anesthetica spaarzaam
RYR1-gerelateerde aandoeningen Maligne hyperthermie (AD) King-Denborough-syndroom (AD, AR) Inspanningsgebonden rabdomyolise 'Core disease' ('central core disease' en 'multiminicore disease': AD, zelden AR). Centronucleaire myopathie (AR) Congenitaal vezeltype disproportie (AR) Nemaline-myopathie (AR) ¹¹	• monitor klinische manifestaties die kunnen wijzen op een maligne hyperthermiereactie (hypermetabolisme en een verhoogde lichaamstemperatuur). Zo nodig, herhaald meten van creatininekinase in plasma en monitoren van urineproductie (myoglobininurie) • in geval van maligne hyperthermie (in de familie), verzamel gedetailleerde gegevens via het Maligne Hyperthermie Centrum te Nijmegen of Antwerpen en verwijs de patiënt voor verder onderzoek indien niet duidelijk is of er sprake is van een verhoogde gevoeligheid voor maligne hyperthermie • gebruik geen dampvormige anesthetica, maar gebruik totaal intraveneuze anesthesie. Anesthesiemachines moeten worden geflushed en schoongemaakt worden van dampvormige anesthetica • in geval van anesthesiologische complicaties, neem contact op met het Maligne Hyperthermie Centrum te Nijmegen of Antwerpen
Onbekende myopathie ⁴	• barbituraten met een korte halfwaardetijd • benzodiazepinen met een korte halfwaardetijd in lage dosis • ketamine • opioïden met een korte halfwaardetijd • propofol (kortdurend) • niet-depolariserende spierslappers met neuromusculaire monitoring • lokale anesthesiemiddelen. • Bovenstaande geneesmiddelen zijn niet geassocieerd met specifieke bijwerkingen zoals maligne hyperthermie, 'anesthesie geïnduceerde rabdomyolyse' of myotone reacties en kunnen worden gebruikt bij vermoeden op een nog niet nader gespecificeerde myopathie. Echter, deze middelen hebben andere nadelen en bijwerkingen. De nadelen van de bijwerkingen zullen moeten worden afgewogen tegen de risico's van het gebruik van bijvoorbeeld dampvormige anesthetica.
AD = autosomaal dominant overervingspatroon, AR = autosomaal recessief overervingspatroon, XLR = X-gebonden recessief overervingspatroon.	

TABEL 3. Overzicht van mogelijke complicaties bij verschillende soorten anesthesiologische middelen die rondom een operatie worden gebruikt.

Groep middelen	Middelen	Wijze van toediening en beoogd effect	Mogelijke bijwerkingen	Aanbevelingen over gebruik van het middel bij neuromusculaire aandoeningen
Dampvormige anesthetica	- halothaan - enfluraan - isofluraan - sevofluraan - desfluraan	- inhalatie - anesthesie	- hypotensie en aritmie - luchtwegobstructie - maligne hyperthermie reactie	gecontra-indiceerd bij patiënten met een verhoogde gevoeligheid voor maligne hyperthermie
Depolariserende spier- verslappers	succinylcholine	- intraveneus - zeer snel en kortdurende spierverslapping - 'rapid sequence induction' bij een niet nuchtere patiënt	- bradycardie - hyperkaliëmie - myalgie - rabdomyolyse - maligne hyperthermiereactie	gecontra-indiceerd bij patiënten met een neuromusculaire aandoening; gecontra-indiceerd bij patiënten met een verhoogde gevoeligheid voor maligne hyperthermie
Niet-depolariserende spierverslappers	- rocuronium - mivacurium - atracurium - vecuronium - pancuronium	- intraveneus - middellang tot lang durende spierverslapping	- allergische reactie - restverslapping	voorzichtigheid geboden bij alle neuromusculaire aandoeningen: - verlaag de dosis - monitor het effect - antagonisteer niet met cholinesteraseremmers, maar met sugammadex (bij gebruik van rocuronium of vecuronium)
Benzodiazepinen	- midazolam - diazepam	- intraveneus, oraal of rectaal - anesthesie, sedatie, anxiolyse	- ademdepressie - luchtwegobstructie - verminderd bewustzijn - huidsuitslag	voorzichtigheid geboden bij alle neuromusculaire aandoeningen: - verlaag de dosis - monitor respiratoire functie
Morfine en andere opioiden/morfinederivaten	- morfine - fentanyl - remifentanyl - sufentanyl	- oraal, rectaal, transdermaal, subcutaan, intramusculair, intraveneus, spinaal, epiduraal - analgesie	- verminderd bewustzijn - misselijkheid en braken - ademdepressie	voorzichtigheid geboden bij alle neuromusculaire aandoeningen: - verlaag de dosis - gebruik een kortwerkend middel

informereren over relevante comorbiditeit, te verwachten problemen en eventuele relevante genetische achtergrond van de specifieke aandoening.

Bovendien is van belang dat neurologen die zorg dragen voor patiënten met een neuromusculaire aandoeningen patiënten informeren over deze risico's en hen voorzien van de relevante informatie in een spoedsituatie.

REFERENTIES

1. Klingler W, et al. Neuromuscul Disord 2005;15:195-206.
2. Driessen JJ. Curr Opin Anaesthesiol 2008;21:350-5.
3. Gurrieri C, et al. Can J Anaesth 2011;58:751-63.
4. Trevisan CP, et al. Acta Myol 2013;32:100-3.
5. Voermans NC, et al. A&I 2015;7(4):8-16.
6. Schieren M, et al. Eur J Anaesthesiol 2017;34:641-9.
7. Gray RM. Paediatr Anaesth 2017;27:490-3.
8. Katz JA, et al. Curr Opin Anaesthesiol 2017;30:435-40.
9. Voermans NC, et al. Nervus 2018;3(2):43-9.
10. Van den Bersselaar LR, et al. Pract Neurol 2021;21:12-24.
11. Rosenberg H, et al. Orphanet J Rare Dis 2015;10:93.
12. Van den Bersselaar LR, et al. Neuromuscul Disord 2022;32:86-97.
13. Bhakta D, et al. Am Heart J 2004;147:224-7.
14. Wijayasiri L, et al. Anaesthesia 2006;61:1004-6.
15. Mathieu J, et al. Neurology 1997;49:1646-50.
16. Bellini M, et al. World J Gastroenterol 2006;12:1821-8.
17. Asai T, et al. Anesthesiology 2014;120:260-2.
18. Kim CS, et al. Sci Rep 2021;11:8.
19. Wallace JJ, et al. Paediatr Anaesth 1998;8:249-54.
20. Jonsson M, et al. Anesthesiology 2006;104:724-33.
21. Alvarellos ML, et al. Pharmacogenet Genomics 2015;25:622-30.
22. Mallon WK, et al. J Emerg Med 2009;37:183-8.
23. Tran DT, et al. Anaesthesia 2017;72:765-77.
24. Gentili A, et al. Eur J Anaesthesiol 2011;28:748-9.
25. Keating GM. Drugs 2016;76:1041-52.
26. Schmidt J, et al. Br J Anaesth 2005;95:769-72.
27. Wick S, et al. Anesthesiology 2005;102:915-9.
28. Ginsburg G, et al. Muscle Nerve 2009;40:139-72.
29. Dunsire MF, et al. Br J Anaesth 2001;86:727-30.
30. Plaud B, et al. Anesthesiology 2010;112:1013-22.
31. Russell SH, et al. Br J Anaesth 1994;72:210-6.
32. Miller DM, et al. Br J Anaesth 2018;121:944-52.
33. Jungbluth H, et al. Curr Opin Neurol 2016;29:642-50.
34. Zaharieva IT, et al. Hum Mutat 2018;39:1980-94.
35. Hopkins PM, et al. Br J Anaesth 2015;115:531-9.
36. Miyamoto Y, et al. Mitochondrion 2016;26:26-32.
37. Hermans MC, et al. Neuromuscul Disord 2010;20:479-92.
38. Hopkins PM. Br J Anaesth 2010;104:397-400.
39. Hayes J, et al. Paediatr Anaesth 2008;18:100-6.
40. Kynes JM, et al. Children (Basel) 2018;5:126.
41. Sinclair JL, et al. Paediatr Anaesth 2009;19:740-7.
42. Viljoen D, et al. J Med Genet 1992;29:58-62.
43. Gottschalk A, et al. Anesthesiology 1998;89:1018-20.
44. Costi D, et al. Paediatr Anaesth 2004;14:964-8.