



### **276th ENMC International Workshop:**

**Location:** Hoofddorp, The Netherlands

**Title:** ENMC recommendations on optimal diagnostic pathway and management strategy for patients with exertional rhabdomyolysis worldwide

**Date:** 15.-17. March 2024

**Organizers:**

Salman Bhai (USA), Pascal Laforet (France), John Vissing (Denmark), Nicol Voermans (The Netherlands)

**Early career researchers:**

N. Kruijt (The Netherlands), Felix Kleefeld (Germany) and Mads Stemmerik (Denmark)

**Translations of this report by:**

German by F. Kleefeld

Dutch by N. Kruijt

Danish by John Vissing

English by N. Kruijt

**Participants:**

N. Kruijt (The Netherlands- Early-Career Researcher), P. Laforet (France), J. Vissing (Denmark), N. Voermans (The Netherlands), S. Bhai (USA), F. Kleefeld (Germany, Early-Career Researcher), M. Stemmerik (Denmark, Early-Career Researcher), B. Schoser (Germany), G. Siciliano (Italy), R. Quinlivan (United Kingdom), N. Roux-Buisson (France), G. Ravenscroft (Australia), A. Oldfors (Sweden), A. Roos (Germany), F. O'Connor (USA), S. Riazzi (Canada), V. Gupta (USA), T. Liewluck (USA), F. Fatehi (Iran), G. McMahon (Australia, virtually), A. Lucia (Spain, virtually), E. Oates (Australia, virtually), A. Ferreiro (France), F. Sanders (The Netherlands, patient representative), J. Fonville (The Netherlands, patient representative)

## Zusammenfassung

Der 276. ENMC-Workshop fand vom 15. März bis zum 17. März 2024 statt. Insgesamt nahmen 21 Ärzt\*innen und Forscher\*innen aus 12 verschiedenen Ländern (Australien, Kanada, Dänemark, Frankreich, Deutschland, Italien, Iran, die Niederlande, Spanien, Schweden, Großbritannien, USA) sowie zwei Patientenvertreter teil. Ziel des Workshops war es, den optimalen diagnostischen Pfad und eine Managementstrategie für Patient\*innen mit belastungsinduzierter Rhabdomyolyse (ERM) zu definieren. ERM ist der unkontrollierte Zerfall von Skelettmuskulatur aufgrund von körperlicher Anstrengung, was eine potenziell lebensbedrohliche Erkrankung, unter anderem aufgrund des Risikos schwerer Nierenschäden darstellt. Dennoch ist die genaue Definition und das Management von ERM Gegenstand der Debatte, was zu sehr unterschiedlichen diagnostischen und therapeutischen Ansätzen weltweit führt. Daher müssen internationale Leitlinien zukünftig harmonisiert werden.

### Tag 1

In der Eröffnungssitzung des Workshops am Freitag wurden unerfüllte Bedürfnisse und offene Fragen zur Rhabdomyolyse vorgestellt und diskutiert. Die Teilnehmer waren sich einig, dass kein standardisierter Ansatz zur Diagnose und Behandlung des Zustands existiert. Die Messung von Muskelenzymen im Blut, einschließlich Kreatinkinase (CK), wird weitgehend als primäre Bewertung bei der Diagnose verwendet, aber es besteht kein Konsens darüber, welche CK-Werte innerhalb der Grenzen des Normalen liegen und welche Werte als Rhabdomyolyse betrachtet und folglich behandelt werden sollten. Daher erhalten viele Menschen eine unnötige Behandlung und würden sich auch ohne eine solche Behandlung erholen. Im nächsten Vortrag wurde der Mechanismus hinter der Rhabdomyolyse und deren Unterscheidung von einer normalen Reaktion auf übermäßige körperliche Anstrengung diskutiert. Das Ereignis ist eine normale Reaktion, wenn:

- I) Die CK-Werte weniger als 50 Mal den „oberen Grenzwert des Normalen“ (<10.000 U/L) betragen;
- II) Keines der folgenden Symptome vorhanden ist: Muskelschwellung, Muskelschwäche oder Myoglobinurie (d. h. cola- oder kaffeebrauner Urin);
- III) Die Laborergebnisse keine Anzeichen einer Nierenschädigung oder eines Ungleichgewichts der Elektrolyte zeigen.

Die Expert\*innen diskutierten Risikofaktoren für ERM, wie Art der sportlichen Betätigung, Umweltfaktoren, aber auch Genetik und bestimmte Krankheiten. Spezifische Krankheiten, die eine Rhabdomyolyse verursachen können, die diskutiert wurden, umfassten Glykogenspeicherstörungen, Störungen des Fettsäureoxidationswegs und mitochondriale Erkrankungen. Es wurde auch darauf hingewiesen, dass Patienten, die an Muskeldystrophien leiden (z. B. Gliedergürteldystrophien oder Duchenne-Dystrophie), ein höheres Risiko für die Entwicklung einer Rhabdomyolyse haben. Darüber hinaus wurden seltene Fälle von Rhabdomyolyse bei Kindern diskutiert, wobei der Fokus auf zwei erblichen genetischen Ursachen in den Genen *RYR1* und *LPIN1* lag, die ein Spektrum von Symptomen verursachen, einschließlich schwerer Rhabdomyolyse.

## Tag 2

Am Samstag, nachdem das breite Spektrum der Ursachen diskutiert worden war, tauschten sich die Teilnehmer darüber aus, wie Ärzte derzeit eine ERM diagnostizieren. Vor dem Workshop wurde eine Umfrage unter Expert\*innen durchgeführt. Die Umfrageergebnisse zeigten, dass verschiedene Länder sehr unterschiedliche Ansätze zur Rhabdomyolyse haben, daher konzentrierte sich die Diskussion darauf, sehr klare Kriterien für eine Diagnose zu formulieren. Als nächstes teilten ein Patient und ein Angehöriger ihre Geschichte und Erfahrungen, darunter der Vater eines jungen Athleten, der an einem Hitzschlag verstorben war. Ein zweiter Vertreter berichtete von seiner Erfahrung mit Rhabdomyolyse während eines Hitzschlags (schwere Überhitzung der Körpertemperatur) während eines Marathons, obwohl er ein sehr gut trainierter Athlet war. Die Patientenvertreter betonten die Bedeutung des Erhalts zuverlässigerer Informationen, Beratung und psychologischer Unterstützung. Sie äußerten den klaren Wunsch, dass häufigere Nachuntersuchungen für ihren Genesungsprozess vorteilhaft gewesen wären; nicht nur körperlich, sondern auch psychologisch. Dies wurde weiter diskutiert, da dies im Einklang mit einer kürzlich durchgeführten Studie eines teilnehmenden Arztes unter 60 Athleten stand. Die folgenden Vorträge konzentrierten sich auf neue genetische Tests und Verfahren, die Ärzt\*innen helfen könnten, eine mögliche genetische Ursache für Rhabdomyolyse zu diagnostizieren. Es wurde betont, dass die in der genetischen Untersuchung der Rhabdomyolyse enthaltenen Gene derzeit standardisiert werden müssen. Die Rolle von Muskelbiopsien im diagnostischen Prozess kann in spezifischen Fällen hilfreich sein, aber heutzutage sollte die genetische Untersuchung der erste Ansatz sein. Ein Arzt aus der US-Armee erörterte, wie sich Rhabdomyolyse nicht nur auf Athleten auswirkt, sondern auch ein wichtiges Problem unter Militärpersonal darstellt. Intensive körperliche Betätigung und Hitze könne das Risiko für Rhabdomyolyse erhöhen, insbesondere in diesen Gruppen. Experten teilten Patientenfälle aus dem Militär- und Sportbereich und diskutierten die einzigartigen Herausforderungen, mit denen diese Personen konfrontiert sind, sowie die Sicherheitsvorkehrungen, die getroffen werden müssen, um sie zu schützen, sowie aus der Perspektive der Arbeitsmedizin, um zu verhindern, dass sie aus ihrem Dienst als Militär ausscheiden. Schließlich wurde diskutiert, wie man Menschen mit Rhabdomyolyse nach der Genesung unterstützen kann. Dies ist wichtig, da ein Risiko besteht, dass es zu einem zweiten Ereignis kommt, wenn Personen zu schnell mit ihren täglichen Aktivitäten oder sportlichen Aktivitäten beginnen. Die Bewältigung anhaltender Symptome und die Unterstützung der Menschen bei der sicheren Rückkehr zum Sport erfordern in der klinischen Praxis mehr Aufmerksamkeit.

## Tag 3

Am Sonntag arbeiteten die Expert\*innen zusammen, um die Wissenslücken über Rhabdomyolyse zusammenzufassen, als Ausgangspunkt für die Diskussion zur Entwicklung von Leitlinien für verbesserte Möglichkeiten zur Diagnose und Behandlung. Darüber hinaus sollte dies letztendlich Menschen mit dieser Erkrankung helfen, eine bessere Lebensqualität zu haben. Es wurde festgestellt, dass die Definition von ERM Symptomen (z. B. Muskelschmerzen, Schwellungen) und Laboruntersuchungen (z. B. CK, Nierenfunktion) umfassen sollte, um Patienten zu identifizieren, die ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung schwerwiegender Komplikationen haben. Gleichzeitig sollten Patienten mit chronisch erhöhtem CK und/oder zugrunde liegenden Erkrankungen, die wiederkehrende Episoden verursachen, nicht überbehandelt werden. Ein ausführlicher Bericht über

definitive diagnostische Leitlinien und therapeutische Empfehlungen wird in der medizinischen Fachzeitschrift „Neuromuscular Disorders“ veröffentlicht werden.