Editorial

Availability of dantrolene in Canadian hospitals

Peter G. Duncan MD FRCP(C)

The specialty of anaesthesia is virtually the sole owner of two clinical problems – plasmacholinesterase deficiency and malignant hyperthermia. While the former should be at worst a nuisance, the latter is all too often a tragedy for patient, family, and the responsible medical team. The mystery surrounding cholinesterase deficiency was unravelled in the 1940's and 1950's with considerable assistance from geneticists who found the marker useful in establishing biologic pedigrees – anaesthetists merely provided the clinical relevance of the laboratory diagnosis.

Malignant hyperthermia, on the other hand, was first described in the 1960's as clinical reports by anaesthetists. These same clinicians returned to the animal laboratory and investigated the underlying pathophysiology, later developing an effective method of treatment. In co-operation with basic scientists, we now have developed a theory of the mechanism of the disease (control of calcium flux across the sarcoplasmic reticulum of skeletal muscle), a useful laboratory marker of genetic susceptibility (the caffeine contracture test and its variants), and an efficacious medical treatment for the syndrome (dantrolene).¹

The entire specialty owes a "tip of the hat" to those individuals who have done so much in little more than 15 years since the initial description of the disease, reducing mortality from 70 per cent to the most recently reported seven per cent.⁵ It is the

application by clinicians of this new-found knowledge which now must be clarified.

There is little doubt that dantrolene is effective in aborting the syndrome. In a multicentre study² it was demonstrated that, in doses from 1 to 10 mg·kg⁻¹ given intravenously, dantrolene was effective if given early and in combination with termination of anaesthetic exposure, other supportive care, plus appropriate post-crisis intensive care.³ Most patients who responded did so at doses at or below 3 mg·kg⁻¹, a figure correlating with data on the drug's pharmacokinetic properties that suggests effective plasma levels are obtained at a mean dose of 2.4 ± 0.5 mg·kg⁻¹.⁴ It is now suggested that 3 mg·kg⁻¹ be the initial therapeutic dose in a crisis situation. Prophylactic dantrolene administration for individuals known to be at risk is also recommended. Initially recommendations used oral preparations (2–4 mg/kg/24 hours) but, due to failure to achieve "protective" plasma levels in all cases it is probably safer to use the above intravenous regime immediately preoperatively.

Even avoidance of known "triggers" to the syndrome does not remove the danger of a crisis, and occasional late presentations require continued vigilance well into the postoperative period. The role of prophylaxis of relatives of known patients is less definite due to the difficulty defining genetic transmission of risk. At present, it is appropriate for the clinician to err on the side of conservatism and consider at risk of developing malignant hyperthermia all first-degree relatives, those with underlying myopathies, or those with elevated CPK levels. Certainly no patient even remotely related to a known malignant hyperthermia patient should receive triggering anaesthetic drugs.

Unfortunately, the therapeutic situation has been complicated by medical economics and by the

Address correspondence to: Dr. P.G. Duncan, Chairman, Standards of Practice Committee, Canadian Anaesthetists Society, Department of Anaesthesia, University of Manitoba, Children's Hospital, 678 William Avenue, Winnipeg, Manitoba R3E 0W1.

position taken by pharmaceutical companies and their consultants. Dantrolene for intravenous use is not cheap! A single vial containing 20 mg of lyophilized dantrolene costs \$25.00. Cost-conscious hospital boards, aware of the low utilization rate of the drug, the relatively short shelf-life (two years), and the marketing philosophy of the manufacturer (minimum initial purchase 36 vials), have resisted its purchase, or chosen to regionalize supplies with other hospitals.

Even bodies concerned with medical standards have been hesitant to support the availability of dantrolene: when asked to support a physician in a rural hospital requesting a stock of the drug, the College of Physicians and Surgeons of Manitoba initially refused to endorse a mandatory inventory of the drug in anaesthetizing locations,⁶ but have since (April 1985) reversed this position.

The cost of stocking enough drug to initially treat a 70 kg patient is \$262 ($3 \text{ mg} \times 70 \text{ kg} \times \$25/\text{vial}$). If this is amortized over 24 months, the monthly cost is \$10.93 – probably less than the cost of coffee for board meetings!

The second economic problem rests with the manufacturer, Norwich-Eaton Company, as they will not sell initial volumes of less than 36 vials (although subsequent purchases may be less). This company, with support of its medical consultants, feels every hospital must have a sufficient supply to treat any patient to the maximum of the dosage range.

It is indeed a unique situation when the sole producer of a commodity sets the price, tells the purchaser he must buy, and exactly how much as well. It is also unique that a drug manufacturer determines physician prescribing methods in this manner. Such a stance has led to failure of some hospitals to stock any of the drug, for economic reasons, or to regionalization of hospital supplies (e.g. downtown Toronto hospitals share a stock). While support of free enterprise should not be discouraged, and a company investigating and producing such a life-saving product should be duly rewarded, marketing policy should not determine availability. The greatest use of the drug is probably not therapeutic but prophylactic, where lower doses are recommended. Certain hospitals (e.g. paediatric centres, where the disease is more frequent), require smaller total doses to have the same safety margin. Finally, treatment of a crisis requires

continuation of the drug for several days, often intravenously, again at sub-maximum doses and in total less than a minimum 36 vial purchase. The indications for the drug are growing steadily – the company policy should not be the sole determinant of the market for dantrolene. The Canadian Anaesthetists' Society has challenged the stance but the company has stuck by its consultants' recommendation.

And so it returns to the anaesthetist to determine how he or she will practice. How do you prepare for the only real disease that is solely your responsibility? The current medical legal position in North America, as well as heightened patient awareness through formation of Malignant Hyperthermia Societies in both Canada* and the United States†, dictate that no patient should be anaesthetized without at least temperature and ECG monitoring to facilitate early diagnosis. No anaesthetic should be given without *immediate* availability of at least $3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ of dantrolene as an initial therapeutic dose. Inventory in the operating room must therefore reflect the maximum patient size and distance to regional supplies. Since the total dose required may be up to $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, availability of the total amount within reasonable time must be assured.

The non-specific nature of the early signs and the rapidity of a crisis once established often gives less than 10–15 minutes in which to begin treatment. Since reconstitution of the drug takes almost three minutes, time is of the essence. Regionalization of stores is not rational for the acute crisis, although acceptable for prophylactic or follow-up dosing. To practice without this safety measure in place is as irresponsible as the cardiologist doing an angiogram while the defibrillator is broken.

Malignant hyperthermia is our "disease"; let's determine for ourselves, as responsible physicians, what is required for optimal management as based on the best available literature. To let economics, marketing policies, or isolated opinions control our practice is akin to allowing the tail to wag the dog.

*Malignant Hyperthermia Association, 2 Bloor Street West, Box 144, Toronto, Ontario M4W 3E2.

†Malignant Hyperthermia Association of the United States, Box 3231, Darien, Connecticut 06820.

La disponibilité du dantrolène dans les hôpitaux canadiens

La déficience en plasmacholinestérase et l'hyperthermie maligne, deux problèmes cliniques qui sont pratiquement la propriété exclusive de la spécialité anesthésique. Alors que la déficience en plasmacholinestérase doit être tout au plus un embêtement, l'hyperthermie maligne est le plus fréquemment une tragédie pour le patient, la famille et l'équipe médicale responsable. Le mystère entourant la déficience en cholinestérase a été éclairci dans les années 40 et 50 avec l'assistance considérable des généticiens qui ont trouvé un marqueur utile dans l'établissement d'un pedigree biologique – les anesthésistes ayant simplement fourni la pertinence clinique du diagnostic de laboratoire.

L'hyperthermie maligne, par contre, a été initialement décrite vers les années 60 comme un rapport clinique par les anesthésistes. Ces mêmes cliniciens se sont tournés vers les animaux de laboratoire pour investiguer la pathophysiologie de base et développer plus tard une méthode efficace de traitement. En collaboration avec d'autres hommes de sciences, nous avons développé une théorie concernant le mécanisme de la maladie (contrôle du flux calcique à travers le réticulum sarcoplasmique du muscle squelettique), un marqueur de laboratoire utile afin de détecter la susceptibilité génétique (le test de contracture à la caféine et ses variantes), et un traitement médical efficace pour ce syndrome (dantrolène).¹

La spécialité en entier doit tirer son chapeau aux individus qui ont tant fait en moins de 15 ans depuis la description initiale de la maladie, réduisant la mortalité de 70 à 7 pour cent tel que rapporté récemment.⁵ C'est maintenant l'application par les cliniciens de cette nouvelle connaissance qui doit être clarifiée.

Peu de doute existe actuellement quant à l'efficacité du dantrolène dans le contrôle de ce syndrome. Dans une étude multicentrique² il a été démontré qu'à des doses de 1 à 10 mg·kg⁻¹ par voie intraveineuse, le dantrolène était efficace. Cette efficacité

dépend de l'administration précoce, de l'arrêt de l'exposition anesthésique, du traitement de support ainsi que des soins intensifs appropriés post-crise.³ La majorité des patients qui ont répondu l'ont fait aux doses égales ou inférieures à 3 mg·kg⁻¹. Ces doses par ailleurs seraient conformes aux données pharmacocinétiques qui suggèrent qu'un niveau plasmatique efficace est atteint aux doses de 2.4 ± 0.5 mg·kg⁻¹.⁴ Il est actuellement suggéré que 3 mg·kg⁻¹ doive être la dose thérapeutique initiale lors de la crise aiguë. L'administration de dantrolène prophylactique pour les individus reconnus comme risques est aussi recommandée. Initialement les doses recommandées par voie orale étaient de 2–4 mg/kg/24 heures mais, à cause de l'incapacité d'atteindre un niveau plasmatique "de protection" dans tous les cas, il est probablement plus sécuritaire d'utiliser la voie intraveineuse dans la période pré-opératoire.

Même en évitant les causes déclenchant le syndrome, on n'élimine pas le danger de la crise. Occasionnellement, des présentations tardives requièrent une vigilance continue bien au-delà de la période post-opératoire. Le rôle de la prophylaxie chez les parents de patients connus est moins défini dû à la difficulté de déterminer la transmission génétique du risque. A présent il est approprié pour le clinicien de pécher du côté du conservatisme et de considérer tous les parents du premier degré, ceux avec une myopathie sous-jacente ou ceux qui présentent des CPK élevés, à risque de développer l'hyperthermie maligne. Les personnes mêmes apparentées de loin à un patient connu présentant le syndrome d'hyperthermie maligne ne doivent pas recevoir de drogues anesthésiques susceptibles de déclencher le syndrome.

Malheureusement, la situation thérapeutique a été compliquée par un facteur d'économie médicale ainsi que par la position adoptée par les compagnies pharmaceutiques et leurs consultants. Le dantrolène pour usage intraveineux n'est pas bon marché! Un vial unique contenant 20 mg de dantrolène lyophilisé coûte \$25.00. Soucieux du coût et conscients de la rareté d'utilisation du médicament, du temps d'entreposage relativement court (deux ans), et de la philosophie du marketing du manufacturier (achat initial minimum de 36 vials), les comités responsables dans les hôpitaux ne s'approvisionnent pas. Dans d'autres cas, ils choisissent de régionaliser l'approvisionnement.

Même les comités concernés par les normes de

pratique médicale étaient hésitants à appuyer la disponibilité du dantrolène. Quand on a demandé au Collège des médecins et chirurgiens du Manitoba d'appuyer la requête d'un médecin pratiquant dans une région rurale pour un stock de ce médicament, le Collège a, en premier lieu refusé d'endosser la politique d'un inventaire obligatoire de ce médicament dans les localités offrant les services d'anesthésie.⁶ Il a récemment révisé sa position (avril 1985).

Le coût d'entreposage d'une quantité suffisante de ce médicament afin de traiter initialement un patient de 70 kg est de \$262.00 ($3 \text{ mg} \times 70 \text{ kg} \times \$25.00/\text{vial}$). Ceci, amorti sur 24 mois, représente un coût mensuel de \$10.93 – probablement moindre que le coût du café dans les réunions des comités!

Le deuxième problème économique concerne le manufacturier, Norwich-Eaton Company, car celui-ci refuse de vendre des volumes initiaux inférieurs à 36 vials (même si les achats subséquents peuvent être moindres). Cette compagnie, avec le soutien de ses consultants médicaux, maintient que chaque hôpital devrait avoir une quantité suffisante pour traiter tout patient au maximum de la dose.

Ainsi on fait face à une situation unique où le seul producteur d'une commodité oblige l'acheteur à acheter, fixe le prix ainsi que la quantité. Il est aussi étrange que le manufacturier d'un médicament détermine de cette manière les méthodes de prescription pour les médecins. Cette position a conduit certains hôpitaux à refuser l'entreposage de ce médicament pour des raisons économiques. D'autres ont opté pour une régionalisation de l'approvisionnement (les hôpitaux du centre ville de Toronto se partagent le même stock). Alors qu'on doit encourager l'entreprise libre et récompenser la compagnie qui a fait des recherches et produit un médicament essentiel à la vie, la politique du marketing ne doit pas déterminer sa disponibilité. La plus grande application du médicament n'est probablement pas thérapeutique mais prophylactique. Dans ce dernier cas les doses plus faibles sont recommandées. Certains hôpitaux (centres pédiatriques où la maladie est plus fréquente) requièrent des doses totales moindres pour une même marge de sécurité. Finalement, le traitement de la crise requiert la continuation du médicament pendant plusieurs jours, souvent par voie intraveineuse, encore des doses inférieures aux doses maximales pour un total moindre que le minimum de 36 vials

achetés. Les indications pour ce médicament augmentent progressivement – la politique de la compagnie ne doit pas être l'unique déterminant du marché pour le dantrolène. La Société canadienne des anesthésistes a contesté cette position mais la compagnie reste sur ses positions.

Ainsi c'est à l'anesthésiste de déterminer sa façon de procéder. Comment vous préparez-vous pour la seule maladie qui est uniquement votre responsabilité? La réalité médico-légale actuelle ainsi qu'une prise de conscience accrue des patients suite à la formation de Sociétés d'Hyperthermie maligne tant au Canada* qu'aux Etats Unis,[†] nous dictent l'obligation de monitorer au moins la température ou l'électrocardiogramme afin de faciliter le diagnostic précoce. Aucun anesthésique ne doit être administré sans la disponibilité immédiate d'au moins $3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ de dantrolène comme dose thérapeutique initiale. L'inventaire de la salle d'opération doit ainsi tenir compte du nombre total de patients ainsi que de la distance par rapport aux centres régionaux d'approvisionnement. Etant donné que la dose totale requise peut être aussi haute que $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, la disponibilité de la dose totale à l'intérieur d'un temps raisonnable doit être assurée.

La non-spécificité des signes précoces ainsi que la rapidité de l'évolution de la crise une fois établie ne donne guère plus que 10 à 15 minutes pendant lesquelles le traitement doit débiter. La reconstruction du médicament nécessitant trois minutes, le temps devient précieux. La régionalisation des stocks n'est pas logique pour le traitement de la crise aiguë alors qu'elle serait acceptable pour la prophylaxie et le suivi. Pratiquer sans cette mesure de sécurité sur les lieux est aussi irresponsable qu'un cardiologue pratiquant l'angiographie en présence d'un défibrillateur défectueux.

L'hyperthermie maligne est notre "maladie". Nous devons déterminer par nous-mêmes, comme médecins responsables, en nous basant sur la meilleure littérature disponible, ce qui est requis pour la conduite optimale. Laisser l'économie, les politiques de marketing ou des opinions isolées contrôler notre pratique serait similaire à "laisser la charrue contrôler les bœufs".

*Malignant Hyperthermia Association, 2 Bloor Street West, Box 144, Toronto, Ontario M4W 3E2.

†Malignant Hyperthermia Association of the United States, Box 3231, Darien, Connecticut 06820.

References

- 1 *Nelson TE, Flewellan EH.* The malignant hyperthermia syndrome. *N Engl J Med* 1983; 309: 416–8.
- 2 *Kolb ME, Horne ML, Martz R.* Dantrolene in human malignant hyperthermia: A multicenter study. *Anesthesiology* 1982; 56: 254–62.
- 3 *Britt BA.* Dantrolene (Review). *Can Anaesth Soc J* 1984; 31: 61–75.
- 4 *Flewellan EH, Nelson TE, Jones WP et al.* Dantrolene dose response in awake man: implications for management of malignant hyperthermia. *Anesthesiology* 1983; 59: 275–80.
- 5 *Britt BA.* History of dantrolene sodium. Newsletter of the Malignant Hyperthermia Association (Canada), Volume II, Spring 1984.
- 6 Newsletter of the Manitoba College of Physicians and Surgeons (1984) 20(3).