

## Anaphylaktische Reaktion auf Protamin

## Anaphylactic reaction caused by protamine

M. F. Struck<sup>1</sup> · A. Michel<sup>1</sup> · T.-P. Wendlandt<sup>2</sup> · A. Nowak<sup>1</sup>

### Zusammenfassung

Protamin wird bei einigen Eingriffen in der Herz- und Gefäßchirurgie perioperativ zur Aufhebung einer vorhergehenden Heparin-gabe verabreicht. Dabei sind schwere anaphylaktische Reaktionen nach Protamingabe selten, aber bekannt und gefürchtet. Voraussetzungen eines erfolgreichen Managements dieser Komplikation sind eine schnelle Diagnosestellung und angemessene Maßnahmen zur Wiederherstellung stabiler Kreislaufverhältnisse. Wir berichten über eine schwere anaphylaktische Reaktion nach Protamingabe während einer gefäßchirurgischen Operation und gehen auf die Pathophysiologie und mögliche weitere Komplikationen durch das klinische Management ein.

### Summary

Although serious anaphylactic reactions induced by protamine are rare, they are nevertheless a known and dreaded complication that may occur during surgery when the effects of previous heparin administration are to be reversed. Transient cardiac manifestations of anaphylaxis may be caused by impaired coronary perfusion due to shock-related systemic hypotension and coronary artery vasospasm. Successful management includes rapid diagnosis and appropriate measures to restore and maintain haemodynamic stability. We report a case of severe cardiac involvement after protamine-induced anaphylaxis that occurred during peripheral vascular surgery, and discuss further potential complications associated with clinical management.

### Der Fall

Ein 66-jähriger Mann mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit Stadium II b war für einen gefäßchirurgischen Eingriff seiner rechten iliaco-femorale Arterien aufgeklärt und vorbereitet. Sein arterieller Hypertonus war mit Bisoprolol und Diovan gut eingestellt, des Weiteren nahm er Simvastatin ein. Er hatte einen insulinpflichtigen Diabetes mellitus und betrieb einen Nikotinabusus (40 pack-years); es waren weder Allergien bekannt noch eine Exposition auf Protamin in seiner Vorgeschichte.

Eine Stunde vor dem Eingriff erhielt er 10 mg Bisoprolol und 7 mg Midazolam als orale Prämedikation. Der Implementation des Standardmonitorings und der Präoxygenation folgte die Narkoseeinleitung mit  $0,5 \mu\text{g}/\text{kg}^{-1}/\text{min}^{-1}$  Remifentanyl, 100 mg Propofol und 50 mg Rocuronium. Nach problemloser endotrachealer Intubation wurde der Patient mit einem Gasgemisch aus Luft/Sauerstoff und Sevofluran (endtidale Konzentration 1,0-1,5 Vol%) beatmet und kontinuierlich mit  $0,2 \mu\text{g}/\text{kg}^{-1}/\text{min}^{-1}$  Remifentanyl infundiert. Die Fraktion des inspiratorischen Sauerstoffs betrug 0,4, das Tidalvolumen 520 ml, die Beatmungsfrequenz 12/min bei einem positiven endexpiratorischen Druck von 8 cm H<sub>2</sub>O. Folgende Parameter wurden kontinuierlich überwacht: EKG einschließlich automatisierte, am individuellen J-Punkt adjustierte ST-Segment-Analyse, pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung und endtidale CO<sub>2</sub>- und Narkosegaskonzentration. Der Blut-

- 1 Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie, Notfallmedizin und Schmerztherapie, Städtisches Krankenhaus Dresden-Friedrichstadt, Dresden (Chefarzt: Dr. A. Nowak)
- 2 Klinik für Gefäßchirurgie, vaskuläre und endovaskuläre Chirurgie, Phlebologie, Städtisches Krankenhaus Dresden-Friedrichstadt, Dresden (Chefarztin: Dr. F. Zimmermann)

### Schlüsselwörter

Protamin – Anaphylaktische Reaktion – Akutes Koronarsyndrom – ST-Streckenhebung – Adrenalin

### Keywords

Protamine – Anaphylactic Reaction – Acute Coronary Syndrome – ST-Segment Elevation – Adrenaline

## Case Reports

druck wurde oszillotonometrisch alle 3 Minuten gemessen. Nach der Narkoseeinleitung waren die Vitalfunktionen stabil mit einem Blutdruck von 110/70 mmHg, einer Herzfrequenz von 70/min, einer pulsoxymetrischen Sauerstoffsättigung von 100% und einer endtidalen  $\text{CO}_2$ -Konzentration von 33 mmHg. Elektrokardiografisch bestand ein Sinusrhythmus. Heparin (5.000 I.E.) wurde auf Anordnung der Operateure verabreicht, und der weitere OP-Verlauf war vorerst unauffällig. Kurz vor Eingriffsende (122 min nach Heparingabe) wurde Protamin (5.000 I.E.) über den Zeitraum von ca. drei Minuten verabreicht. Fünf Minuten nach Protamingabe wurden ein Anstieg der Herzfrequenz auf 95/min, eine signifikante ST-Streckenhebung im EKG, ein Blutdruckabfall auf 40/22 mmHg, Sauerstoffsättigungsabfall auf 88% und eine Hypokapnie von 14 mmHg beobachtet. Der Beatmungsdruck stieg nicht an. Eine anaphylaktische Reaktion wurde sofort angenommen. Die  $\text{FiO}_2$  wurde auf 1,0 maximiert und die Sevofluranzufuhr gestoppt. Es wurden 1.000 ml Hydroxyäthylstärke 6% (Vitafusal, MG 130.000 Da; Serumwerk Bernburg AG, Bernburg, Deutschland) im Zeitraum von 7 Minuten verabreicht, begleitet von wiederholten intravenösen Adrenalin-Boli von 500 µg (insgesamt 4,5 mg). In Absprache mit den Operateuren erhielt der Patient bei Verdacht auf akuten Myokardinfarkt eine Wiederholungs-dosis Heparin (5.000 I.E.) und 500 mg Acetylsalicylsäure. Gleichzeitig wurden 100 mg Ranitidin, 8 mg Dimetinden und 1 g Methylprednisolon verabreicht. Nach 17 Minuten stabilisierten sich die Kreislaufverhältnisse und schlugen um in eine hypertensive Episode mit Blutdruckwerten bis 285/135 mmHg über 4 Minuten. Die Hypertension wurde mit Sevofluran und 100 mg Propofol behandelt. Die chirurgische Re-exploration ergab keine Blutung durch die Hypertension und die erneute Antikoagulation. Die ST-Hebung verschwand nach 25 Minuten, und ein noch perioperativ durchgeführtes 12-Kanal-EKG und eine transthorakale Echokardiographie zeigten keine Residuen. Im Labor wurden erhöhte Troponin-I-Werte gemessen, die ihren Maximalwert

6 Stunden postoperativ bei  $1.128 \mu\text{g/l}^{-1}$  hatten. Im weiteren Verlauf wurden ein arterieller und zentralvenöser Zugang angelegt, und Noradrenalin wurde zur Kreislaufunterstützung (Maximalrate  $0,2 \mu\text{g/kg}^{-1}/\text{min}^{-1}$ ) infundiert. Eine generalisierte Hautrötung und ein ausgeprägtes Lidödem entwickelte sich ca. eine halbe Stunde nach Protamingabe, wobei die Hautrötung nach einer weiteren Stunde wieder verschwand. Die Operation wurde beendet, und der Zustand des Patienten stabilisierte sich weiter. Er wurde intubiert und beatmet auf die Intensivstation verlegt. Ein HNO-Konsil ergab ein ausgeprägtes Glottisödem, so dass die Extubation erst am zweiten postoperativen Tag durchgeführt werden konnte. Nach insgesamt fünf Tagen wurde der Patient wieder auf die Normalstation verlegt. Die dermatologische Nachuntersuchung mit immunologischer Testung bewies drei Monate später eine allergische Disposition des Patienten auf Protamin.

### Diskussion

Für die systemische Verwendung sowohl von Heparin als auch für dessen Antagonisierung mit Protamin gibt es in der gefäßchirurgischen Literatur kaum belastbare Daten mit hohem Evidenzniveau. Dennoch ist dieses Vorgehen weit verbreitet und wird aufgrund positiver Erfahrungswerte bei bestimmten peripheren gefäßchirurgischen Eingriffen, abhängig von den Klemmzeiten der Gefäße, auch an der Einrichtung der Verfasser durchgeführt.

Schwere anaphylaktische Reaktionen auf Protamin sind selten, dann aber oft mit einem fulminanten Verlauf und hoher Letalität verbunden. In einer systematischen Literaturübersicht wurde eine Inzidenz von 0,69% in prospektiven Studien (verglichen mit 0,19% in retrospektiven Studien) beschrieben, wobei nur wenige prospektive Studien existieren [1,2]. Insulinpflichtige Diabetiker (wie der hier beschriebene Patient) scheinen dabei ein erhöhtes Risiko für diese Komplikation zu haben, was mit einer immunologischen Sensibilisierung durch Fremdeiweiß enthaltendes Insulin erklärt wird. In einer retrospektiven Stu-

die mit 1.150 gefäßchirurgischen Patienten erlitten 11 Patienten schwere anaphylaktische Reaktionen auf Protamin (Inzidenz 1%), wobei neun von ihnen zu den 325 Patienten mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus (Inzidenz 3%) gehörten. Zehn der 11 Patienten hatten eine vorbestehende koronare Herzkrankheit, wovon 6 während der anaphylaktischen Reaktion einen Myokardinfarkt erlitten. Drei Patienten starben dabei, und ein weiterer Patient starb an therapieresistentem Kammerflimmern ohne vorherige Infarktzeichen (Gesamtmortalität 36%) [3].

Die Pathophysiologie der Anaphylaxie auf Protamin ist komplex, und ihre kardiale Auswirkung ist noch nicht ausreichend erforscht. In der veröffentlichten Literatur herrscht eine gewisse Verzerrung, da dort meist über Patienten mit bereits vorbestehender koronarer Herzkrankheit berichtet wird [2]. Kardiale Auswirkungen bei herzgesunden Patienten sind selten. Die im vorliegenden Fall berichteten kardialen Auswirkungen der anaphylaktischen Reaktion können durch einen koronaren Vasospasmus mit konsekutiver koronarer Minderperfusion hervorgerufen werden [1]. Dabei entwickelt sich die Schocksymptomatik durch einen Widerstandsverlust der peripheren Gefäße. Zusätzlich führt die Protamin-induzierte Hypotension zu einer temporären myokardialen Ischämie und reduziert die Verfügbarkeit koronar vasodilatierend wirkender Mediatoren, was Thrombosen und Verschlüsse der Arteriolen sowie eine Myozytenschädigung begünstigen kann. Protamin-induzierte Konzentrationssteigerungen von Komplement C3a und C4a können dabei auch bei intaktem Koronarendothel zu Vasospasmus und Thrombosen führen [1]. Perivaskulär lokalisierte kardiale Mastzellen der arteriellen Intima können über die Vermittlung von IgE und C5a eine schnelle Freisetzung von Histamin und Tryptase bewirken. Diese Stimulation der Histaminrezeptoren im Endothel setzt Stickstoff und Prostazyklin frei, welche als potente vasoaktive Mediatoren auch bei anaphylaktisch bedingten koronaren Manifestationen eine Schlüsselrolle spielen [1,4,5].

Standardtherapie beim anaphylaktischen Schock ist Adrenalin, ein Katecholamin mit sowohl alpha- als auch beta-adrenergem Effekt [6-8]. Adrenalin verbessert die kardiale Auswurfleistung, verstärkt den Gefäßtonus, reduziert Bronchokonstriktion und unterbindet die weitere Freisetzung vasodilatierender Mediatoren von Mastzellen. Bei einigen Patienten kann Adrenalin für die Wiederherstellung stabiler Kreislaufverhältnisse jedoch unwirksam oder sogar schädlich sein. Patienten, die, wie im vorliegenden Fall, mit Betablockern behandelt werden, können durch kompetitiven Antagonismus an adrenergen Rezeptoren nur unzureichend auf Adrenalin reagieren. Glukagon kann bei diesen Patienten die Betablockade antagonisieren und eine Adrenalinwirkung verbessern, es ist jedoch in vielen OP-Bereichen nicht standardmäßig verfügbar [6]. Darüber hinaus sind Patienten mit koronarer Herzkrankheit oder Aortenklappenstenose sehr empfindlich gegenüber unerwünschten Nebenwirkungen von Adrenalin wie ventrikulärer Arrhythmie, Tachykardie, erhöhtem Sauerstoffverbrauch, hypertensiver Entgleisung und Myokardinfarkt. Als Alternative bietet Noradrenalin einen selektiven alpha-adrenergen Effekt [9]. Auch Vasopressin kann anaphylaktische Reaktionen effektiv umkehren, was bei Patienten mit fehlendem Ansprechen auf Volumengabe, Adrenalin und Noradrenalin von Nutzen sein kann [10]. Seine vasokonstriktive Wirkung beruht auf der Aktivierung non-adrenerger vaskulärer Vasopressin-Rezeptoren. Es blockiert außerdem direkt das intrazelluläre zyklische Guanosin-Monophosphat (cGMP), das Zielenzym der Stickstoffsynthese, was die weitere Synthese von vasoaktivem Stickstoff und damit eine weitere stickstoffvermittelte Entspannung der vaskulären glatten Muskelzellen verhindert. Vorliegende Studien über Vasopressin in der Behandlung von Anaphylaxien sind jedoch nicht nur positiv und beschreiben auch ungünstige Verläufe und Ergebnisse, die mit einer frühen oder alleinigen Gabe bzw. höheren Dosen verbunden sein können [11]. Methylenblau kann durch einen ähnlichen Mechanismus wie Vasopressin den vaskulären Kollaps

umkehren und dabei sogar Adrenalin- und Vasopressin-resistente Anaphylaxien effektiv behandeln [5,12]. Die Wahl der optimalen Substanz für die Behandlung schwerer Anaphylaxien ist Gegenstand einer andauernden Expertendebatte und bedarf derzeit weiterer Untersuchungen [7-9]. Die Richtlinien des European Resuscitation Council (ERC) zur Behandlung von Anaphylaxien nennen Adrenalin als Referenzsubstanz in der Akutphase und erwähnen Alternativen mangels ausreichender klinischer Daten nur am Rande [6]. Im vorliegenden Fall hätte die Verwendung von Vasopressin oder Methylenblau möglicherweise das Ausmaß der beschriebenen Rebound-Hypertension vermindern können. Darüber hinaus stellt die Steuerung der Adrenalingabe ohne invasive Blutdruckmessung eine große Herausforderung dar und birgt große Risiken, da ein verzögertes Ansprechen auf Adrenalin zu Überdosierungen führen kann. Hypertensive Episoden, wie im beschriebenen Fall erlebt, beinhalten das Risiko koronarer und zerebraler Ischämien und erfordern eine verlängerte Intensivüberwachung.

Sowohl die erneute Gabe von Heparin zur Umkehr der Protaminwirkung als auch die Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern zur Behandlung einer koronaren Minderperfusion (bei Verdacht auf akuten Myokardinfarkt) sollten nur in enger Absprache mit den Operateuren erfolgen, da sie zu schweren Blutungskomplikationen führen können. Vor allem wenn, wie im Fall beschrieben, perioperativ eine plötzliche hypertensive Episode mit einer ungetriggerten Antikoagulation verknüpft wird, kann eine chirurgische Re-Exploration erforderlich werden.

Die Entwicklung von anaphylaxiebedingten Schwellungen im Schleimhautbereich und oberen Respirationstrakt stellt ebenfalls ein nicht zu unterschätzendes Risiko dar. Für eine sichere Extubation sollte neben systemischen und/oder topischen abschwellenden

Maßnahmen gegebenenfalls ein HNO-ärztliches Konsil erfolgen, zumindest jedoch eine Kontroll-Laryngoskopie durchgeführt werden.

### Fazit für die Praxis

**Eine anaphylaktische Reaktion auf Protamin kann auch bei Patienten ohne vorbestehende koronare Herzerkrankung zu einer schweren temporären Minderperfusion der Koronararterien führen. Die Behandlung der Anaphylaxie und der damit verbundenen Symptome erfordern eine fallbezogene Therapie, die von der Art der Operation abhängt und mit weiteren Komplikationen verbunden sein kann. Bei unzureichender Wirkung von Adrenalin kann auch der Einsatz von Vasopressin und Methylenblau in Erwägung gezogen werden. Vor der Extubation ist eine erneute Laryngoskopie zur Beurteilung der Glottisregion empfehlenswert, um mögliche Schwellungen auszuschließen.**

### Literatur

1. Welsby IJ, Stafford-Smith M: Protamine contributes to myocardial ischemia. *Anesthesiology* 2005;103:669
2. Nybo M, Madsen JS: Serious anaphylactic reactions due to protamine sulfate: a systematic literature review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2008;103:192-6
3. Gupta SK, Veith FJ, Ascer E, Wengertter KR, Franco C, Amar D, el-Gawet ES, Gupta A: Anaphylactoid reactions to protamine: an often lethal complication in insulin-dependent diabetic patient undergoing vascular surgery. *J Vasc Surg* 1989;9:342-50
4. Genovese A, Rossi FW, Spadaro G, Galdiero MR, Marone G: Human cardiac mast cells in anaphylaxis. *Chem Immunol Allergy* 2010;95:98-109
5. Viaros F, Dalio MB, Evora PRB: Catastrophic cardiovascular adverse reactions to protamine are nitric oxide/cyclic guanosine monophosphate dependent and endothelium mediated. *Chest* 2002;122:1061-6
6. Soar J, Perkins GD, Abbas G, Alfonso A, Barelli A, Bierens JJ, et al: European

Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 8. Cardiac arrest in special circumstances: Electrolyte abnormalities, poisoning, drowning, accidental hypothermia, hyperthermia, asthma, anaphylaxis, cardiac surgery, trauma, pregnancy, electrocution. *Resuscitation* 2010;81:1400-33

7. Dewachter P, Mouton-Fivre C, Emala CW: Anaphylaxis and anesthesia: controversies and new insights. *Anesthesiology* 2009;111:141-50
8. José RJ, Fiandeiro PT: Knowledge of adrenaline (epinephrine) administration in anaphylaxis in adults is still deficient. Has there been any improvement? *Resuscitation* 2010;81:1743
9. McBrien ME, Webb ST, Breslin DS: Anaphylaxis and anaesthesia. *Brit J Anaesth* 2005;94:547-8
10. Schummer C, Wirsing M, Schummer W: The pivotal role of vasopressin in refractory anaphylactic shock. *Anesth Analg* 2008;107:620-4
11. Dewachter P, Raeth-Fries I, Jouan-Hureau V, Menu P, Vigneron C, Longrois D, Mertes PM: A comparison of epinephrine only, arginine vasopressin only, and epinephrine followed by arginine vasopressin on the survival rate in a rat model of anaphylactic shock. *Anesthesiology* 2007;106:977-83
12. Del Duca D, Sheth SS, Clarke AE, Lachapelle KJ, Ergina PL: Use of methylene blue for catecholamine-refractory vasoplegia from protamine and aprotinin. *Ann Thorac Surg* 2008;87:640-2.

### Korrespondenz- adresse



**Manuel F. Struck**

Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie, Notfallmedizin und Schmerztherapie  
Städtisches Krankenhaus  
Dresden-Friedrichstadt  
Friedrichstraße 41  
01067 Dresden, Deutschland  
Tel.: 0351 4801170  
Fax: 0351 4801179  
E-Mail: manuelstruck@web.de