

**Leserzuschrift zu:****Anaphylaktische Reaktion auf Protamin**

(Anästh Intensivmed 2012;53:632-635)

Sehr geehrte Schriftleitung,

Die Wiederaufnahme einer komplexen Problematik, mit der ich mich vor mehr als 25 Jahren beschäftigt habe [1], kam für mich überraschend, und es freut mich, dass erneut Interesse an diesem Thema besteht.

Durch die Verfügbarkeit der Herz-Lungen-Maschine nach dem 2. Weltkrieg konnte sich die Herzchirurgie im heutigen Stil entwickeln – die Anwendung von hohen Dosen Heparin und Protamin ist mit dieser Technologie noch immer unabdingbar verbunden [2]. Da kardiochirurgische Patienten, ausgestattet mit kontinuierlichem Kreislaufmonitoring, Höchstdosen beider Wirksubstanzen ausgesetzt sind und relativ häufig entsprechende Reaktionen zeigen, eignet sich dieses Kollektiv besonders zu Studien interventionsbedingter Kreislaufveränderungen [3]. Daher liegen die meisten Daten zu der beschriebenen Thematik aus diesem Bereich vor.

In den 50er Jahren erschienen erste Fallberichte, die anaphylaxieartige Reaktionen auf Heparin behandelten [4,5]. Bald wurden Reaktionen sowohl auf Heparin als auch auf Protamin mit einer Histaminfreisetzung in Zusammenhang gebracht; eine ganze Generation von Mediatorenforschern hat sich u.a. diesem Themenkreis zugewandt [6,7,8].

Heparin kommt auch in (menschlichen) Mastzellen vor und ist eine der stärksten Säuren im Organismus. Sein pH-Wert liegt bei  $\approx 2,5$ . Diese Eigenschaft ermöglicht es dem Heparin, mit der Stabilität von Zellmembranen zu interagieren

bzw. Mediatorkonzentrationen im Blut zu verändern. Sein Molekulargewicht und seine Strukturformel sind nicht klar definierbar, weil es eine Mischung von Polysacchariden darstellt; seine chemische Zusammensetzung variiert von Charge zu Charge [9]. Industriell wird es aus Schweinedarmmukosa hergestellt, in den USA evtl. noch aus Rinderlunge.

Das Ursprungsmaterial für Protamin sind Lachstestikel [10]. Zunächst wurden proteinhaltige Verunreinigungen, die zur Antikörperbildung führen konnten und „adverse reactions“ verursachen, vermutet. Protamin war früher auch s.c. injizierbaren Insulinen zur Resorptionsverzögerung zugesetzt, was bei manchen Diabetikern zur Bildung von Antikörpern führte. Vasektomierte Männer können gegen Protamin ebenfalls Antikörper bilden, da es auch im menschlichen Sperma vorkommt, außerdem Fisch-Allergiker [10]. Protamin kann aus menschlichen Hautmastzellen und aus kardialen menschlichen Mastzellen Histamin freisetzen [11].

Heparin, Protamin und/oder der Heparin/Protaminkomplex können heftige anaphylaktoide Reaktionen auslösen, wobei Histamin als der Hauptmediator gelten darf. Eigene Untersuchungen konnten zeigen, dass die prophylaktische Anwendung von  $H_1$ - und  $H_2$ -Rezeptorantagonisten – als Kurzinfusion vor Narkoseeinleitung unter Kreislaufmonitoring verabreicht – die während Anaesthesie und Chirurgie ausgelöste Histaminfreisetzung nicht aufhalten, jedoch die Histaminwirkung auf Herz und Kreislauf nahezu komplett aufheben kann [3,12].

Dass Histamin nicht nur periphere Kreislaufreaktionen, sondern am isolierten Meerschweinchenherz in der Langendorff-Präparation zu Arrhythmie neigung, Frequenzanstieg, Verminderung der koronaren Perfusion sowie der Kontraktibilität des Myokards führt, ist gut erforscht, ebenso dass diesen Symptomen mit  $H_1$ - und  $H_2$ -Rezeptorantagonisten wirksam begegnet werden kann [13].

**Literatur**

1. Adt M, Reimann H, Schmucker P: Anstieg der Plasmahistaminkonzentration nach Protamininfusion bei koronar chirurgischen Patienten. *Anaesthesist* 1987;36 (9):529-530
2. Jorpes E, Edman P, Thaning T: Neuralisation of action of heparin by protamine. *Lancet* 1939;2:975
3. Adt M: Kreislaufbeeinflussung und Histaminfreisetzung nach Heparin-injektion bei herzchirurgischen Patienten und Prophylaxe der heparinbedingten Kreislaufeffekte durch die Anwendung von  $H_1$ - und  $H_2$ -Rezeptorantagonisten. Berlin: Freie Univ; Habil-Schr. 1988
4. Hojensgard IC, Schwartz M: Heparin. *Hypersensitivity Acta* 1949
5. Gotz A: Severe spontaneous hypersensitivity to heparin. *Ann Intern Med* 1951;35:919
6. Werle E, Amann R: Über eine Bindung des Histamins an Heparin. *Naturwissenschaften* 1955;21:583
7. Hahn F, Schmutzler W, Seske G, Giertz H, Bernauer W: Histaminasefreisetzung durch Heparin und Protamin beim Meerschweinchen. *Biochem Pharmacol* 1966;15(2):155-160
8. Lorenz W, Reimann H-J, Barth H, Kusche J, Meyer R, Doenicke A, Hutzel M: A Sensitive and Specific Method for the Determination

- of Histamine in Human Whole Blood and Plasma. *Hoppe-Seyler's Physiol Chem* 1972;353:911
9. Jaques LB: Heparins – Anionic Polyelectrolyte Drugs. *Pharmacol Rev* 1980;31(2):99-165
  10. Levy JH: Anaphylactic Reactions in Anesthesia and Intensive Care – 2<sup>nd</sup> ed 113ff. Butterworth-Heinemann; 1992
  11. Marone G: persönliche Mitteilung 1994
  12. Adt M, Schütz A, Baumert J-H, Reimann H-J: Histamine Response to various Stimuli during CABG-surgery: A study in patients with and without prophylactically administered H<sub>1</sub>- and H<sub>2</sub>-Rezeptor antagonists. *Inflamm Res* 1995;44(Suppl1):80-81
  13. Levi R: Cardiac Anaphylaxis: Models, Mediators, Mechanisms and Clinical Considerations. In: *Human Inflammatory Disease, Clinical Immunology*, Vol. 1988; 1:93-105. G. Marone, L.M. Lichtenstein, M. Condorelli and A.S. Fauci (eds). B.C. Decker, Inc. Toronto/Canada.

### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. med. Monika Janke-Adt**

Flandernstraße 60  
73732 Esslingen am Neckar,  
Deutschland

### Stellungnahme zum Leserbrief

Wir möchten Frau Kollegin Prof. Dr. Janke-Adt für ihren konstruktiven Leserbrief zu unserer Kasuistik "Anaphylaktische Reaktion nach Protamin", erschienen in *Anästh Intensivmed* (2012;53:632-635), danken. Insbesondere die ergänzenden historischen Anmerkungen sind wichtig, um die Entwicklungen im Umgang mit Heparin- und Protaminunverträglichkeit in einem breiteren Kontext verstehen zu können.

Die Rolle einer prophylaktischen Gabe von Histaminantagonisten bei besonderen Risikokollektiven wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Hinweisen auf eine deutliche Abschwächung der kardialen, bronchialen und kutanen Symptome stehen der Unfähigkeit gegenüber, eine Schockreaktion wirksam verhindern zu können. Hierbei besteht die Gefahr der

Etablierung eines falschen Sicherheitsgefühls [1].

Bei der Behandlung schwerer anaphylaktischer Reaktionen stehen die Sicherung der Vitalfunktionen und die schnelle Wiederherstellung stabiler Kreislaufverhältnisse im Vordergrund. Die in unserer Kasuistik beschriebenen kardiovaskulären Manifestationen bedürfen einer sofortigen Reaktion durch potente und dafür zugelassene Pharmaka. Eine Histamin-induzierte Schocksituation kann unserer Meinung nach kaum durch die alleinige Anwendung von Histaminantagonisten aufgehoben werden. In diesem Zusammenhang erscheint es schwierig, tierexperimentelle Daten auf den menschlichen Organismus zu übertragen. Eine Analyse der Cochrane-Datenbank konnte mangels Daten mit ausreichender Evidenz keine Empfehlung für den Einsatz von Histaminantagonisten bei Anaphylaxien geben [2]. Die Leitlinien des ERC sehen Antihistaminika und Kortikoide allenfalls in zweiter Linie nach der Gabe von Adrenalin [3]. Neben diesen eher verhaltenen Ergebnissen von Analysen großer Datenbanken existieren auch (seltene) Fälle, bei denen Antihistaminika selbst als Auslöser von Anaphylaxien beschrieben wurden [4,5]. Dies gilt ebenso für die Anwendung des in unserer Kasuistik beschriebenen Methylenblaus [6].

Im manifesten anaphylaktischen Schock steht neben der medikamentösen Therapie die Volumentherapie im Fokus, die, je nach Ausprägung, bereits alleine zur Wiederherstellung suffizienter Kreislaufverhältnisse führen kann [7]. Das "empty vena cava"-Syndrom, ein kardiales Leerpumpen durch relativen Volumenmangel, kann damit (bei entsprechender Schnelligkeit und hoher Volumenrate) verhindert werden [8].

Zur Diagnosesicherung Anaphylaxie sollte immer ein Tryptase-Test durchgeführt werden, der im Idealfall Abnahmen von Blutproben unmittelbar nach der Akutbehandlung, 1-4 Stunden und 24 Stunden nach Symptomatik beinhaltet, da der laborchemische Nachweis von Histamin als relativ instabile Substanz eingeschränkt sein kann [8].

### Literatur

1. Friederich P: Anästhesie und Begleiterkrankungen (Hrsg.: Wappler, Tonner, Bürkle). Stuttgart: Thieme-Verlag; 2006: Kapitel 10:401
2. Sheikh A, Ten Broek V, Brown SG, Simons FE: H1-antihistamines for the treatment of anaphylaxis: Cochrane systematic review. *Allergy* 2007;62:830-837
3. Soar J, Perkins GD, Abbas G, Alfonso A, Barelli A, Bierens JJ, Brugger H, Deakin CD, Dunning J, Georgiou M, Handley AJ, Lockey DJ, Paal P, Sandroni C, Thies KC, Zideman DA, Nolan JP: 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;81:1400-1433
4. Aouam K, Bouida W, Ben Fredj N, Chaabane A, Boubaker H, Boukef R, Boughattas NA, Nouira S: Severe ranitidine-induced anaphylaxis: a case report and literature review. *J Clin Pharm Ther* 2012;37:494-496
5. Thurot-Guillou C, Bourrain JL, Jacquier JP, Beani JC: Anaphylactic reaction to ranitidine and dexchlorpheniramine. *Eur J Dermatol* 2007;17:170-171
6. Giladi AM, Kasten SJ: Anaphylactic-like reaction to methylene blue: case report and review of perioperative hypersensitivity reactions. *Plast Reconstr Surg* 2012;130:98e-105e
7. Adams HA, IAG Schock DIVI: Schockformen: Anaphylaktischer Schock. *Anästh Intensivmed* 2005;46:226-231
8. Rutkowski K, Dua S, Nasser S: Anaphylaxis: current state of knowledge for the modern physician. *Postgrad Med J* 2012;88:458-464.

**Manuel F. Struck**, Dresden und Leipzig