

Patentblau V

Inerter Farbstoff oder potentes Allergen?

Patentblau V (4-[(4-Diethylaminophenyl)-(4-Diethylazaniumylidencyclohexa-2,5-Dienyliden)Methyl]-6-Hydroxy-3-Sulfobenzolsulfonat, Natriumsalz) wird aufgrund seiner kräftigen blauen Farbe und hohen Brillanz als Lebensmittelfarbstoff (E 131) Süßigkeiten, Glasuren und Getränken zugesetzt. In der Medizin findet Patentblau V als lymphotroper Vitalfarbstoff v. a. zur Identifizierung von Sentinel-Lymphknoten maligner Tumoren Verwendung. In diesem Zusammenhang mehrten sich in jüngster Zeit Fallberichte über teilweise schwer verlaufende anaphylaktische Reaktionen [1, 2, 3].

Fallbeschreibung

Anamnese

Nach durchgeführter neoadjuvanter Chemotherapie mit Epirubicin und Docetaxel stellte sich die 47-jährige Patientin mit stanzbiopsisch gesichertem Mammakarzinom zur primären Ablatio mammae mit Entfernung der axillären Wächter-Lymphknoten, axillärer Lymphnodektomie vom Level I und II sowie Knochenmarkpunktion vor. Die präoperative anästhesiologische Evaluation ergab keine weiteren relevanten Vorerkrankungen, insbesondere keinen Hinweis auf vorbestehende Allergien oder kardiopulmonale Erkrankungen. In der präoperativ durchgeführten transösophagealen Echokardiographie (TEE) fand sich kein pathologischer Befund mit Ausnahme eines persistierenden Foramen ovale (PFO). Aufgrund der vorliegenden Systemerkrankung wurde die

Patientin gemäß dem Schema der American Society of Anesthesiologists der ASA-Klasse II zugeteilt.

Ablatio mammae und axilläre Lymphnodektomie

Narkoseeinleitung

Der operative Eingriff erfolgte in Allgemeinanästhesie. Die Narkose wurde mit Sufentanil (0,3 µg/kgKG), Propofol (2,5 mg/kgKG) und Rocuronium (30 mg) eingeleitet. Zur Prophylaxe einer postoperativen Übelkeit („postoperative nausea and vomiting“, PONV) wurden 4 mg Fortecortin verabreicht. Die antibiotische Prophylaxe erfolgte mit Cephazolin (1 g, fraktionierte Gabe). Nach erfolgter endotrachealer Intubation wurde die Narkose mit Desfluran (0,7–0,9 minimale alveoläre Konzentration, MAC) und bedarfsadaptierten repetitiven Gaben von Sufentanil aufrechterhalten. Die Beatmung wurde volumenkontrolliert vorgenommen [6 ml/kgKG; positiver endex-

spiratorischer Druck („positive end-expiratory pressure“, PEEP) 5 cmH₂O, inspiratorische Sauerstofffraktion (F_IO₂) 0,4]; die Atemfrequenz wurde so gewählt, dass sich eine endexpiratorische CO₂-Konzentration von etwa 34 mmHg einstellte (ca. 12–14/min). Die pulsoxymetrisch bestimmte Sauerstoffkonzentration betrug 100%. Der nichtinvasiv gemessene arterielle Blutdruck lag bei 110/60 mmHg (systolisch/diastolisch), die Herzfrequenz um 80/min.

Intraoperativer Verlauf

Nach Hautdesinfektion und steriler Abdeckung wurde zur Markierung der axillären Wächter-Lymphknoten Patentblau V (Guerbet, Sulzbach) peritumoral subkutan injiziert (1 ml □ 25 mg). Nach dem Hautschnitt erfolgte die Präparation bis zum M. pectoralis, und es wurden insgesamt 3 Sentinel-Lymphknoten identifiziert.

Etwa 20 min nach Operationsbeginn fiel ein Abfall der pulsoxymetrisch ge-

Tab. 1 Arterielle Blutgasanalysen

Parameter	Uhrzeit		
	13:27	13:52	14:41
Inspiratorische Sauerstofffraktion (F _I O ₂)	1,0	0,8	0,6
Hämoglobin			
– g/dl	12,6	13,2	11,4
– mmol/l	7,82	8,19	7,07
Hämatokrit (Vol.-%)	38,8	40,6	35,1
Natrium (mmol/l)	139	139	140
Kalium (mmol/l)	3,6	3,4	3,5
Kalzium (mmol/l)	0,85	1,03	0,74
pH	7,39	7,33	7,34
Arterieller Kohlendioxidpartialdruck (p _a CO ₂ , mmHg)	37,4	43,9	32,6
Arterieller Sauerstoffpartialdruck (p _a O ₂ , mmHg)	356,3	236,6	161,0

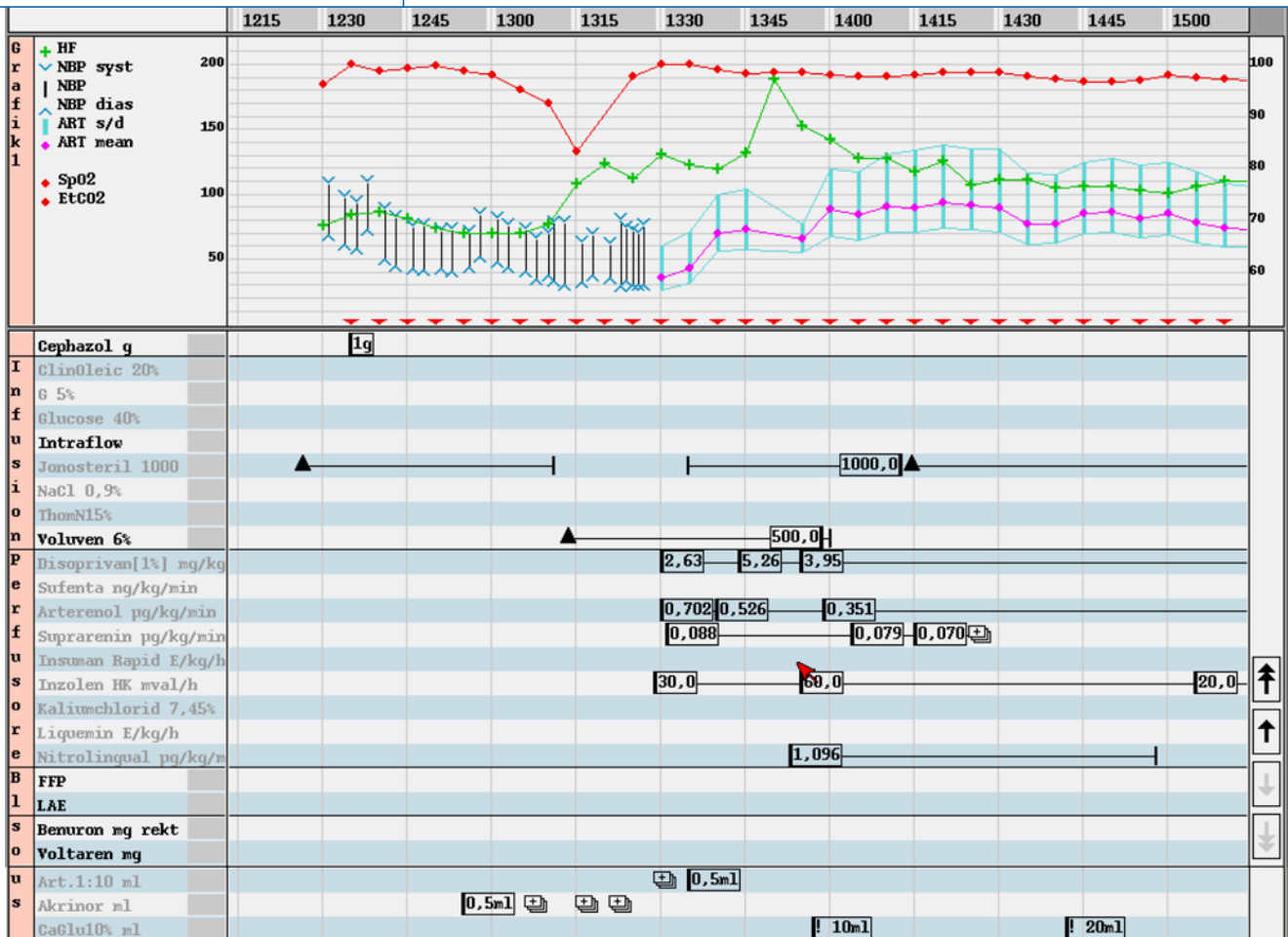


Abb. 1 ▲ Intraoperativer Verlauf der relevanten Vitalparameter. Originalausdruck des CareVue®-Protokolls

gemessenen Sauerstoffsättigung auf ca. 94% auf. Dieser wurde als typischer Messfehler infolge der Interferenz der Pulsoxymetrie mit der Absorption von Patentblau V interpretiert und entsprechend zunächst ohne weitere Maßnahmen toleriert. In der Folge fiel die Sauerstoffsättigung jedoch rasch weiter bis zu Werten um 84% ab. Auskultatorisch zeigte sich ein nur diskretes Giemen über beiden Lungen. Der Beatmungsdruck stieg nicht an. Für eine allergische Reaktion typische Hautsymptome wie „flush“ oder Quaddeln wurden im einsehbaren Gebiet (Gesicht, obere Extremität, oberer Körperstamm) nicht beobachtet. Ein technisches Problem mit der Beatmung konnte ausgeschlossen werden. Der Sättigungsabfall war von einem massiven Blutdruckabfall bis zu Werten von ca. 60/40 mmHg (systolisch/diastolisch) begleitet; die Herzfrequenz stieg auf etwa 110/min. Wiederholte Gaben von Akri-nor® (insgesamt 4 ml) und die rasche In-

fusion von 1 l einer kolloidalen Lösung (Voluven®) führten nicht zu einer nennenswerten Stabilisierung des Kreislaufs. Nach Etablierung einer invasiven Blutdruckmessung in der A. radialis und Anlage eines zentralen Venenkatheters in der V. jugularis interna wurde eine Katecholamintherapie eingeleitet (Bolus: Noradrenalin 3-mal 0,1 mg, kontinuierlich: Noradrenalin bis 0,7 µg/kgKG/min, Adrenalin bis 0,1 µg/kgKG/min). Hierunter kam es zu einer raschen Erholung von arteriellem Blutdruck und Sauerstoffsättigung (■ **Abb. 1**). Die arterielle Blutgasanalyse zeigte normale Werte für Hämoglobin, Natrium, Kalium, Kalzium, arteriellen Sauerstoffpartialdruck (p_{aO_2}), arteriellen Kohlendioxidpartialdruck (p_{aCO_2}) und pH (■ **Tab. 1**). Der initial gemessene zentrale Venendruck (ZVD) war mit 16–20 mmHg hochnormal, sodass eine Senkung der kardialen Vorlast mit Nitroglyzerin (bis 1 µg/kgKG/min) vorgenommen wurde. Unter dem Ver-

dacht einer anaphylaktoiden Reaktion erhielt die Patientin zudem Methylprednisolon (250 mg) sowie eine H₁- und H₂-Blockade mit Dimetinden (8 mg) und Ranitidin (50 mg). Nach weiterer Volumensubstitution konnten die Adrenalintherapie beendet und die Dosierung von Noradrenalin deutlich reduziert werden. Nach Stabilisierung des Kreislaufs wurde der operative Eingriff ohne weitere Komplikationen zu Ende geführt.

Postoperativer Verlauf

Zur Beurteilung der myokardialen Funktion bei weiterhin hohem ZVD wurde nach Beendigung der Operation eine TEE durchgeführt. Hier zeigten sich eine gute Kontraktilität beider Ventrikel ohne Hypo- oder Dyskinesien und normale Klap-penfunktionen. Sowohl im 12-Kanal-EKG als auch laborchemisch ergaben sich keine Hinweise auf eine Myokardischämie. Die beatmete Patientin wurde auf die anästhesiologische Intensivstation verlegt.

Eine dort erneut durchgeführte TEE ergab eine gute linksventrikuläre Funktion, keine Wandbewegungsstörungen, intakte Herzklappen und keinen Hinweis auf eine Lungenarterienembolie. Im Thoraxröntgen fand sich eine diskret vermehrte hiläre Gefäßzeichnung, jedoch kein Lungenödem. Unter weiterer Volumenssubstitution konnte die Katecholamintherapie reduziert und schließlich beendet werden. Die Patientin wurde nach 12 h extubiert und am folgenden Tag in die Frauenklinik zurückverlegt.

Allergietestung

Eine im Intervall 2 Wochen nach dem Ereignis durchgeführte Allergietestung (Prick-Test) ergab eine Soforttypallergie auf Patentblau V. Keine allergischen Reaktionen zeigten sich auf alle anderen im zeitlichen Zusammenhang mit dem operativen Eingriff verabreichten Substanzen (Anästhetika, Dexamethason) oder für andere Farb- und Konservierungsstoffe. Für Cephazolin erfolgte eine i.v.-Provokation in steigender Dosierung bis zu einer kumulativen Gesamtdosis von 1000 mg ohne Reaktionen. Darüber hinaus zeigte sich im Prick-Test keine Reaktion auf Latex.

Diskussion

Patentblau V wird aufgrund seiner kräftigen blauen Farbe und hohen Brillanz als Lebensmittelfarbstoff (E 131) Süßigkeiten, Glasuren und Getränken zugesetzt. In der Medizin findet Patentblau V als lymphotroper Vitalfarbstoff v. a. zur Identifizierung von Sentinel-Lymphknoten maligner Tumoren Verwendung. In diesem Zusammenhang mehren sich in jüngster Zeit Fallberichte über teilweise schwer verlaufende anaphylaktische Reaktionen [1, 2, 3]. Die Häufigkeit allergischer Reaktionen wird mit 1–2% angegeben [4]. In Fallserien wird über eine Häufigkeit von 0,2–2,2% berichtet [5]. Die weite Verbreitung von Patentblau V als Lebensmittelfarbstoff und das Vorkommen von Kreuzallergien mit verwandten – sowie ebenfalls weit verbreiteten – Triphenylmethanfarbstoffen scheinen ursächlich für die Sensibilisierung zahlreicher Patienten zu sein.

Folgende Aspekte sind in dieser Kasuistik besonders diskussionswürdig, da sie die zeitnahe korrekte Beurteilung der klinischen Situation und die daraus abgeleiteten therapeutischen Konsequenzen wesentlich beeinflussten:

1. Definitionsgemäß entstehen klassische Typ-I-Immunreaktionen innerhalb von Sekunden bis Minuten nach Exposition („Soforttyp“). Dies trifft insbesondere für einen parenteralen Allergenkontakt zu. Der hier dargestellte Fall zeigt, dass der Reaktionseintritt nach Exposition gegenüber Patentblau V – wie auch bei anderen Auslösern (z. B. Insektengift) – auch deutlich länger dauern kann. Bei der Patientin vergingen mehr als 20 min zwischen der s.c.-Injektion von Patentblau V und den ersten klinischen Symptomen. Obwohl der typische Zeitpunkt erster Symptome im Rahmen allergischer Reaktionen auf Patentblau V mit 5–15 min nach s.c.-Injektion angegeben wird [6], sind „verzögerte Sofortreaktionen“ auch nach deutlich längerer Zeit beschrieben (30 min bis zu mehreren Stunden nach Injektion; [1, 7]). Damit können derartige Ereignisse auch erst am Ende der Operation oder in der postoperativen Phase auftreten [8]. Diese mögliche zeitversetzte Immunantwort erfordert die besondere Aufmerksamkeit des Anästhesisten auch nach zunächst unauffälligem Narkoseverlauf und unterstreicht die Notwendigkeit einer ausreichend langen postoperativen Überwachung.

2. Der Abfall der pulsoxymetrisch bestimmten Sauerstoffsättigung war der erste mögliche Hinweis auf eine allergische Reaktion. Allerdings wurde dieser zunächst als technisch bedingter Messfehler interpretiert, der nahezu regelhaft nach Injektion von Patentblau V auftritt. Der Abfall der Sauerstoffsättigung tritt typischerweise etwa 20 min nach s.c.-Injektion auf und ist in den meisten Fällen moderat (auf 95–96%; [9]). Allerdings kommt es in Einzelfällen auch zu deutlich stärker ausgeprägten Abfällen auf Werte unter 90% [10]. Er wird durch die Interferenz der pulsoxymetrischen Lichtabsorption bei ähnlicher Wellenlänge von Farbstoff und deoxygeniertem Hämoglobin (639 nm bzw. 660 nm) verursacht. Zur eindeutigen Beurteilung ist eine arterielle Blutgasanalyse erforder-

Anaesthesist 2010
DOI 10.1007/s00101-010-1700-3
© Springer-Verlag 2010

V. Rogler · C. Röhm · J. Reutershan
**Patentblau V. Inerter Farbstoff
oder potentes Allergen?**

Zusammenfassung

Patentblau V ist ein weit verbreiteter Lebensmittelfarbstoff. In der onkologischen Chirurgie wird er zur Markierung von Sentinel-Lymphknoten eingesetzt. Es wird über eine Patientin berichtet, die nach s.c.-Injektion von Patentblau V im Rahmen einer Ablatio mammae und axillärer Lymphnodektomie mit einem anaphylaktischen Schock reagierte. Der Fall wird im Kontext ähnlicher Kasuistiken dargestellt, und die für den betreuenden Anästhesisten relevanten Merkmale einer nicht immer typisch verlaufenden allergischen Reaktion werden beschrieben.

Schlüsselwörter

Patentblau · Farbstoff · Allergie · Anaphylaktischer Schock · Sentinel-Lymphknoten

Patent blue V. Inert dye or potent allergen?

Abstract

Patent blue V is widely used as a food dye. Clinically, patent blue V dye has been increasingly used in oncological surgery to identify the sentinel lymph nodes in breast cancer and other malignancies. The case of a patient who developed severe anaphylactic shock to subcutaneous injection of patent blue V during breast surgery is presented. The clinical course and the anesthesiological management are presented, and the pitfalls that may delay the correct diagnosis are highlighted.

Keywords

Patent blue · Dye · Allergy · Anaphylaxis · Sentinel lymph nodes

lich, die den p_aO_2 (Spannungsmessung) unabhängig von der oxymetrischen Sauerstoffsättigung (Absorptionsphotometrie) misst. Ist in das Blutgasanalysegerät außerdem ein Hämoxymeter integriert, können die photometrisch bestimmten Werte ebenfalls Abweichungen durch den Farbstoff anzeigen. Ein bei einigen Blutgasanalysegeräten (falsch-)angezeigter Anstieg von Methämoglobin scheint am ehesten durch eine Kalibrierungslösung verursacht zu werden, die dem Patentblau V ähnliche Absorptionseigenschaften aufweist. Inwieweit der im hier vorgestellten Fall initial detektierte Abfall der Sauerstoffsättigung tatsächlich Zeichen eines zumindest auskultatorisch nichtrelevanten Bronchospasmus war oder durch die fehlerhafte Messung verursacht worden war, bleibt unklar. In jedem Fall müssen bei Verwendung von Patentblau V andere Ursachen für einen Abfall der Sauerstoffsättigung ausgeschlossen werden. Im Zweifelsfall ermöglicht die arterielle Blutgasanalyse eine genaue Differenzierung.

3. Zu den klassischen Symptomen einer Immunglobulin- (Ig)E-vermittelten Immunreaktion vom Soforttyp gehören Urtikaria, die Ausbildung von Ödemen und respiratorische Symptome wie Bronchospasmus. Das Auftreten blauer Hautquaddeln gilt als typisches Zeichen bei der durch blaue Farbstoffe ausgelösten Immunreaktion [11], allerdings können diese Veränderungen – wie im hier vorgestellten Fall – gänzlich fehlen, und die allergische Reaktion imponiert als reines Vasomotorenversagen. Auch das Fehlen respiratorischer Symptome wird betont [4]. Hilfreich für die Differenzialdiagnose wäre die Bestimmung der β -Mastzell-Tryptase als spezifischer Serummarker einer Mastzelldegranulation. Allerdings steht eine bettseitige Bestimmung der Tryptase derzeit nicht zur Verfügung.

4. Ein akutes kardiopulmonales Ereignis kann Ursache einer intraoperativen Tachykardie und katecholaminpflichtiger Hypotension sein. Viele Patienten, bei denen eine Markierung und Entfernung von Sentinel-Lymphknoten ansteht, sind zuvor chemotherapeutisch behandelt worden. Die Kardiotoxizität antrazyklinhaltiger und anderer Chemotherapeutika ist gut etabliert und imponiert

klinisch mit unterschiedlichsten chronischen sowie akuten kardialen Dysfunktionen wie Rhythmusstörungen (Tachykardie, Linksschenkelblock), linksventrikulärer Dekompensation oder Myokardinfarkt [12, 13]. Eine präoperative Evaluation der myokardialen Funktion wurde bei der hier vorgestellten Patientin mithilfe der TEE durchgeführt. Dabei zeigte sich ein funktioneller Normalbefund, jedoch ergab sich der Nachweis eines PFO. Eine akute Druckerhöhung im pulmonalen Kreislauf (z. B. Bronchokonstriktion im Rahmen einer anaphylaktischen Reaktion) hätte daher bei dieser Patientin zu einer Shunt-Umkehr führen können, die ihrerseits die Zyanose und Kreislaufinstabilität verstärkt hätte. Auch der erhöhte ZVD erschien zunächst im Widerspruch zu einer klassischen anaphylaktischen Reaktion zu stehen, jedoch könnte auch hier ein Anstieg des pulmonalen Gefäßwiderstands ursächlich sein. Im postoperativ angefertigten Röntgenbild der Lungen zeigte sich kein Ödem, lediglich eine vermehrte hiläre Gefäßzeichnung. Der sorgfältigen Differenzialdiagnose unter Berücksichtigung des erhöhten kardialen Risikos kommt daher eine entscheidende Bedeutung zu. Eine intraoperativ durchgeführte TEE konnte in diesem Fall eine relevante Myokarddysfunktion ausschließen.

Fazit für die Praxis

Die Injektion von Patentblau V ist ein in den letzten Jahren immer häufiger eingesetztes Verfahren im Rahmen onkologischer Operationen. Die Allergie auf Patentblau V ist mit 1–2% zwar ein eher seltenes Ereignis, stellt aber aufgrund ihres oft untypischen Verlaufs eine besondere Herausforderung für den betreuenden Anästhesisten dar. Ein Abfall der Sauerstoffsättigung kann zeitlich deutlich verzögert auftreten, und oft fehlen klassische Indikatoren einer allergischen Reaktion. Bei der präoperativen Evaluation sollte eine genaue Anamnese hinsichtlich bekannter Allergien erfolgen. Eine präoperative Allergietestung vor geplanter Sentinel-Markierung mit Patentblau V ist erwägenswert.

Korrespondenzadresse

PD Dr. J. Reutershan

Klinik für Anaesthesiologie und Intensivmedizin,
Universitätsklinikum Tübingen
Hoppe-Seyler-Straße 3, 72076 Tübingen
joerg.reutershan@uni-tuebingen.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Mertes PM, Malinovsky JM, Mouton-Faivre C et al (2008) Anaphylaxis to dyes during the perioperative period: reports of 14 clinical cases. *J Allergy Clin Immunol* 122:348–352
2. Barthelmes L, Goyal A, Newcombe RG et al (2009) Adverse reactions to patent blue V dye – the new start and almanac experience. *Eur J Surg Oncol*, doi 10.1016/j.ejso.2009.10.007
3. Dewachter P, Mouton-Faivre C, Benhajjoub A et al (2006) Anaphylactic reaction to patent blue V after sentinel lymph node biopsy. *Acta Anaesthesiol Scand* 50:245–247
4. Montgomery LL, Thorne AC, Van Zee KJ et al (2002) Isosulfan blue dye reactions during sentinel lymph node mapping for breast cancer. *Anesth Analg* 95:385–388
5. Haque RA, Wagner A, Whisken JA et al (2009) Anaphylaxis to patent blue V: a case series and proposed diagnostic protocol. *Allergy*, doi 10.1111/j.1398-9995.2009.02248.x
6. Dill-Müller D (2006) Medical emergencies following dermatological injections and infusions. *Hautarzt* 57:195–201
7. Thierlin L, Steiger D, Zuber JP et al (2008) Severe anaphylactic shock to patent blue V with cardiac arrest during breast carcinoma surgery with lymphatic mapping. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 140:140–141
8. Jeudy G, Louvier N, Rapennes T et al (2008) Immediate patent blue-induced hypersensitivity during sentinel node detection: the value of cutaneous tests. *Ann Dermatol Venerol* 135:461–465
9. Momeni R, Ariyan S (2004) Pulse oximetry declines due to intradermal isosulfan blue dye: a controlled prospective study. *Ann Surg Oncol* 11:434–437
10. Kieckbusch H, Coldewey SM, Hollenhorst J et al (2008) Patent blue sentinel node mapping in cervical cancer patients may lead to decreased pulse oximeter readings and positive methaemoglobin results. *Eur J Anaesthesiol* 25:365–368
11. Thevarajah S, Huston TL, Simmons RM (2005) A comparison of the adverse reactions associated with isosulfan blue versus methylene blue dye in sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Am J Surg* 189:236–239
12. Tu CM, Chu KM, Yang SP et al (2009) Trastuzumab (Herceptin)-associated cardiomyopathy presented as new onset of complete left bundle-branch block mimicking acute coronary syndrome: a case report and literature review. *Am J Emerg Med* 27:903
13. Keefe DL (2000) Cardiovascular emergencies in the cancer patient. *Semin Oncol* 27:244–255