

Kasuistik mit Literaturübersicht

Protamingabe bei Patientin mit Fischeiweißallergie

Simone Brück • Christian Skrabal • Karl Träger • Helmut Reinelt

Protamin wird routinemäßig zur Neutralisierung der Antikoagulation mit Heparin bei großen herz- und gefäßchirurgischen Eingriffen nach extrakorporaler Zirkulation (EKZ) eingesetzt. Zwischenfälle nach Protamingabe sind selten. Wenn sie auftreten, verlaufen sie häufig katastrophal. Anhand des Fallberichts einer Patientin mit Fischeiweißallergie und einer Literaturübersicht werden Risikofaktoren für Zwischenfälle nach Protamingabe sowie das perioperative Management und Outcome bei entsprechendem Risikoprofil dargestellt.

Fallbericht

Anamnese



Die Patientin Eine 75-jährige Patientin (168 cm, 82 kg KG) – ASA 4, NYHA 3 – stellt sich mit einem kombinierten Aorten- und Mitralklappenvitium mit jeweils führender hochgradiger Stenose sowie mit einer koronaren Eingefäßerkrankung (rechte Koronararterie > 75 % stenotisiert) vor. Des Weiteren besteht eine mittelgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz.

Allergienachweis In der Anamnese kommt eine ausgeprägte Typ-I-Allergie auf Fischeiweiß zur Sprache. Als Allergietest dient ein Prick-Test in der Dermatologie. Hierbei wird ein definierter Allergenextrakt auf die Haut aufgetropft, die Haut mit einer Lanzette leicht angestochen und nach 20 min die Rötung und Quaddelbildung beurteilt. Die am meisten ausgeprägte Reaktion zeigt sich mit

- ▶ einer Quaddel > 6 mm bei Karpfen und Kabeljau/Dorsch,
- ▶ einer Quaddel von 4–6 mm bei Forelle und Seezunge sowie
- ▶ einer Quaddel von 2–4 mm bei Aal, Lachs, Krabbe und Thunfisch.

Wegen der extremen Symptomatik führt die Patientin stets ein Notfallset mit sich, um Symptome eines akzidenziellen Kontakts mit Fischeiweiß therapieren zu können.

Weitere Allergien gibt die Patientin u. a. auf Latex und Metamizol an.

Vorerkrankungen Anamnestisch bestehen ein Z. n. Mammakarzinom mit axillärer Lymphadenektomie sowie eine linksseitige Stenose der Arteria carotis interna (50–60 %) und ein Diabetes Mellitus Typ II, der mit Metformin behandelt wird.

Labor Im präoperativen Labor zeigt sich eine unauffällige Gerinnung mit einem Quick-Wert von 96 %, einer International Normalized Ratio (INR) von 1, einer partiellen Thromboplastinzeit (PTT) von 26 s und 295 T/ml Thrombozyten.

Entscheidung Trotz des ungünstigen Komorbiditätsprofils – insbesondere bei der zu erwartenden Gerinnungsproblematik – stellen wir nicht zuletzt aufgrund des hohen Leidensdrucks der Patientin die Indikation zum sicherlich als Hochrisikoeingriff zu wertenden Doppelklappenersatz und zur Einfach-Myokardrevaskularisation. Zudem arbeiten wir interdisziplinär eine Strategie für das postoperative Gerinnungsmanagement inklusive der Aufbereitung des Drainageblutes aus.

Operation



Vorbereitung und Narkoseeinleitung Vor Narkoseeinleitung erfolgt die Anlage eines arteriellen Katheters zur invasiven Blutdruckmessung. Nach der endotrachealen Intubation werden ein zentraler Venenkatheter sowie eine Schleuse platziert. Als Herz-Lungen-Maschine (HLM) kann eine Stöckert S5 mit einem Medtronic Fusion Oxygenator zum Einsatz.

- ▶ Dieser Oxygenator ist nicht mit Heparin beschichtet (Balance Biosurface), sondern verfügt über eine hydrophile Polymerbeschichtung, um die Plättchenadhäsion und Aktivierung zu verhindern und damit die Plättchenfunktion zu erhalten [1].

Heparindosis Die initiale Heparindosis vor extrakorporaler Zirkulation (EKZ) beträgt in unserer Klinik standardmäßig 350 IE/kg KG. Bei dieser Patientin wird jedoch versucht, die Ziel-PTT (>400 s) möglichst exakt zu titrieren, um eine unnötig hohe Heparin-Dosis zu vermeiden. Da die ACT (activated clotting time) nach 300 IE/kg KG nur bei 349 s liegt, werden noch einmal 4000 IE Heparin nachgegeben (ACT 593 s). Das Priming der EKZ enthält weitere 5000 IE Heparin. Die Kardioplegie erfolgt durch Gabe von Bretschneider-HTK-Lösung (HTK = Histidin-Tryptophan-Ketoglutarat). Die Aorten- und Mitralklappen wurden jeweils durch biologische Prothesen (Edwards Lifesciences, Perimount Magna Ease) ersetzt. Zusätzlich wird ein aortokoronarer Venenbypass zur rechten Kranzarterie angelegt. Zur Antikoagulation für die Phase der EKZ dient ACT-gesteuert intraoperativ insgesamt 49 000 IE Heparin. Eine Antagonisierung der Heparinwirkung nach Beendigung der EKZ erfolgt nicht.

Nach EKZ Die EKZ-Zeit beträgt (bei komplexem intraoperativen Befund) 3 h 24 min, die Aortenklammzeit 2 h 35 min. Die ACT zu EKZ-Ende liegt bei 380 s und der Hämoglobin-Wert bei 9,5 g/dl (Ausgangs-Hb bei 11,4 g/dl). Im Anschluss transfundiert werden nach ROTEM-Kontrolle

- ▶ 3 Einheiten (840 ml) gefrorenes Frischplasma (FFP),
- ▶ 2 Einheiten (520 ml) Thrombozytenkonzentrat (TK) sowie
- ▶ 2 g Fibrinogen.

Über den gesamten operativen Zeitraum werden insgesamt 4 Einheiten (1200 ml) Erythrozytenkonzentrat (EK) sowie 3 g Tranexamsäure verabreicht.

Postoperativer Verlauf

Auf der Intensivstation Die Patientin wird beatmet auf die kardioanästhesiologische Intensivstation verlegt. Die Aufbereitung der Fördermengen aus den thorakalen Drainagen erfolgt über insgesamt 18 h mit einem Cell-Saver, Xtra®, Sorin Group. Der Katecholaminsupport postoperativ ist moderat (Suprenin 0,07 µg/kg KG/min, Noradrenalin 0,08 µg/kg KG/min).

In dieser Zeit werden insgesamt

- ▶ 4269 ml Drainageverluste aufbereitet und
- ▶ 1514 ml (Blut) retransfundiert.

4 und 8 h nach OP-Ende wurden nach ROTEM-Kontrolle 4 Einheiten (1120 ml) FFP, 2 g Fibrinogen und 1 g Tranexamsäure verabreicht. Nach Beendigung des Cell-Savers werden weitere 2 Einheiten (600 ml) Erythrozytenkonzentrat transfundiert.

Die Extubation erfolgt am 3. postoperativen Tag.

Literaturübersicht

Herstellung



Ursprung und Wirkung Protamin wurde 1868 entdeckt. Es ist ein Protein, das vorwiegend aus dem Sperma bestimmter Lachsarten isoliert wird, und enthält einen hohen Anteil an L-Arginin.

- ▶ In der Medizin wird es v.a. zur Neutralisierung der Heparinwirkung z.B. nach großen herz- und gefäßchirurgischen Eingriffen eingesetzt. Als Wirkungsverzögerungssubstanz ist es Bestandteil der NPH-Insuline (NPH = Neutral Protamin Hagedorn) [2].

Nebenwirkungen



Inzidenz Zwischenfälle nach Protamingabe sind selten, aber meist folgeschwer [2–4].

In der Literatur wird eine Inzidenz zwischen 0,06 % und 10,7 % von unerwünschten Reaktionen auf Protamingabe angegeben [2, 5, 6].

Bereits 1990 erschien ein Artikel in der Fachzeitschrift „Circulation“ mit dem Titel „Neutralization of Heparin by Protamine. Time for a change?“ [2, 7]. Da praktikable Alternativen bisher fehlen, wird Protamin weiter routinemäßig bei herzchirurgischen Eingriffen zur Neutralisierung der Heparinwirkung verwendet.

Hypotension / pulmonale Vasokonstriktion Eine häufig beschriebene Nebenwirkung der Protamingabe ist die Hypotension. In einer Studie von Weiler et al. [6] hatten 26 von 243 Patienten eine unerwünschte Reaktion auf Protamin, wobei 24 (92 %) eine Hypotension entwickelten. Bei 4 dieser Patienten zeigte sich ein akuter Blutdruckabfall von ≥ 50 mmHg.

- ▶ Ein Risikofaktor für diese Reaktion ist eine zu schnelle Infusion, die eine Histaminfreisetzung induzieren kann.

Des Weiteren kann nach Protamingabe im pulmonalen Stromgebiet eine Vasokonstriktion mit konsekutiver rechtsventrikulärer Dysfunktion beobachtet werden [8]. Bei diesen Reaktionen handelt es sich am ehesten um die Folge der Aktivierung des Komplementsystems, da im Plasma kein signifikanter Anstieg von Histamin, jedoch ein Anstieg von C_{5a} und Thromboxan A_2 gefunden wurde [3].

Allergische Reaktionen



Mechanismus Der genaue Mechanismus, durch den Protaminsulfate eine anaphylaktische Reaktion hervorrufen können, ist bisher noch nicht vollständig verstanden. Zum einen existieren

Hinweise, dass Protamin als Antigen agiert und an IgE-Antikörper bindet. In der Folge kommt es zu einer Degranulation der Mastzellen [9, 10] und somit zur Freisetzung von Histamin, Cytokinen, Leukotrienen und weiteren inflammatorischen Mediatoren [2].

Zum anderen ist eine Interaktion zwischen Protamin und Komplement-bindenden Anti-Protamin-IgG-Antikörpern zu finden. Hier bindet Protamin an Zellstrukturen. Die zirkulierenden IgG-Antikörper erkennen das gebundene Protamin als Antigen und führen zur Aktivierung des Komplementsystems [11]. Wie sowohl in vivo als auch in vitro gezeigt werden konnte, kann schließlich die Komplementkaskade durch den Protamin-Heparin-Komplex selbst aktiviert werden [2, 12–15].

Folgen Patienten mit Insulin-pflichtigem Diabetes mellitus, die nach Protamingabe eine ausgeprägte Reaktion entwickelten, wiesen eine Mortalitätsrate von 36 % (4/11) auf [4]. Ein Patient verstarb hier an nicht beherrschbarem Kammerflimmern. Sechs weitere Patienten erlitten einen Myokardinfarkt. Drei dieser Patienten verstarben daran [2].

Schwerwiegende Nebenwirkungen einer Protamingabe sind selten und durch langsame Injektion vielfach zu vermeiden. Wenn sie auftreten, zeigen sie meist einen gravierenden Verlauf. Als Nebenwirkungen von Protamingabe sind zu erwarten:

- ▶ Hypotension
- ▶ pulmonale Vasokonstriktion
- ▶ Anaphylaxie

Risikofaktoren



Insulingabe In der Literatur sind letale Verläufe nach Protamingabe bei Patienten mit Fischeiweißallergie und Diabetes mellitus beschrieben [4, 16]. Sie traten jedoch auch bei Patienten ohne diese Risikofaktoren auf [17].

Das NPH-Insulin ebenso wie Protamin-Zink-Insulin enthalten Protamin. Es dient hier dazu, die Wirkung der Insuline zu verlängern. Normalerweise ist die geringe Dosis von Protamin ungefährlich (0,35–0,45 mg/100 Einheiten Insulin [11]).

- ▶ Bei einigen Patienten jedoch bilden sich Gedächtniszellen, die bei erneuter Exposition eine Immunantwort auslösen können.

In einer Studie von Levy et al. [18] wird eine Inzidenz von 2 % klinischer Reaktionen auf Protamin bei Patienten mit NPH-Insulinen beschrieben. Mittels ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) konnte gezeigt werden, dass 53 % der Patienten, die NPH-Insuline in der Medikamentenanamnese angaben, IgE-Antikörper gegen Protamin gebildet hatten.

Im Gegensatz dazu weisen Diabetiker ohne NPH-Insuline sowie Nicht-Diabetiker keine Antikörper auf [19].

Kreuzreaktivität Zwischen Protamin und menschlichem Sperma gibt es eine Kreuzreaktivität. Bei vasektomierten Männern kann es zu einer systemischen Absorption von Spermabestandteilen kommen, welche die Produktion entsprechender Antikörper anregen. Adouran et al. [20] beschreiben, dass bei 29 % der vasektomierten Männer, aber bei keinem Mann der Kontrollgruppe IgG gegen Protamin im Serum nachgewiesen werden konnte [14].

Allergie auf Fischeiweiß Da Protamin aus dem Sperma bestimmter Lachsarten isoliert wird, kann eine Allergie auf Fischeiweiß eine Protamin-unverträglichkeit hervorrufen. Knappe et al. [21] fanden bei Patienten mit einer Fischallergie erhöhte IgG-, IgM- und IgE-Antikörper gegen Protamin. Eine Studie bei Patienten mit herzchirurgischen Eingriffen und einer anamnestisch bekannten Allergie auf Krustentiere zeigte hingegen keine erhöhte Inzidenz pathologischer Reaktionen auf Protamin [11].

- ▶ Somit könnte es von Bedeutung sein, zwischen einer Allergie auf Krustentiere und einer Allergie auf Speisefisch zu unterscheiden.

Literatur Levy et al. [11] leiteten aus ihren Ergebnissen keine absolute Kontraindikation für eine Protamingabe bei Patienten mit einem insulinabhängigen Diabetes mellitus, einer Fischallergie oder einer stattgehabten Vasektomie ab. Keiner der in dieser Studie untersuchten 6 Patienten mit bekannter Fischallergie und keiner der 16 Patienten mit Vasektomie zeigte eine Reaktion auf Protamin. Lediglich ein Patient (0,6 %) mit NPH-Insulin in der Vorgeschichte reagierte auf Protamin. Jedoch ist das Ergebnis nicht signifikant im Vergleich zu den anderen Patienten ohne entsprechende Risikofaktoren, bei denen die Inzidenz einer klinischen Reaktion bei 0,06 % lag.

Als Risikofaktoren für eine unerwünschte Reaktion auf Protamin gelten:

- ▶ Sensibilisierung durch NPH-Insulin oder Protamin-Zink-Insulin
- ▶ Z. n. Vasektomie
- ▶ Fischallergie
- ▶ Sensibilisierung durch vorherigen Kontakt mit Protaminsulfat

Heparin



Wirkung von Heparin In den letzten Jahren wurden einige Alternativen zu Heparin für die therapeutische Antikoagulation unter EKZ erprobt. Heparin i.v. hat bei gesunden Personen eine Halbwertszeit von 30–152 min [22–24]. Die antikoagulatorische Wirkung des unfractionierten Heparins basiert sowohl auf der Bindung an Antithrombin III als auch auf der Hemmung des Faktor Xa [25].

- Die genaue antikoagulatorische Wirkung kann aufgrund einer Vielzahl von unspezifischen Bindungen mit plasmatischen Akutphasekomponenten und Zellen nicht zuverlässig abgeschätzt werden [26].

Abbau von Heparin Der Abbau von Heparin weist eine schnelle und eine langsame Komponente auf. Die schnelle Phase basiert auf einer Bindung an Endothelzellen und Makrophagen. Hierbei wird das Heparin depolymerisiert. Der langsame Abbau erfolgt über die Niere.

In einer niedrigen Dosierung wird Heparin v.a. über den zellulären, dosisabhängigen Weg eliminiert. Der gerinnungshemmende Effekt ist nicht linear sondern nimmt disproportional mit steigender Dosierung zu. Daraus resultiert

- eine niedrigere Halbwertszeit bei kleinen Mengen (30 min bei 25 U/kg KG)
- im Vergleich zu höheren Dosierungen (150 min bei 400 U/kg KG) [24].

In der Literatur finden sich Hinweise, dass sehr hohe Dosen von Heparin renal eliminiert werden [24]. Jedoch existieren keine Studien, dass eine forcierte Diurese einen wesentlichen Effekt auf die Halbwertszeit hat. Kürzere Halbwertszeiten weisen direkte Thrombininhibitoren wie Hirudin (1 h) [27], Argatroban (45 min) und Bivalirudin (25 min) [28, 29] auf.

Vorteil dieser Substanzen ist, dass sie nicht mit Heparin-Antikörpern reagieren und mittels ACT überwacht werden können [30].

Alternativen:

Direkte Thrombininhibitoren



Hirudin Hirudin ist ein Polypeptid. Es blockiert irreversibel die aktive Seite der Fibrinogen-bindenden Stelle des Thrombins [31].

- Es wird als der stärkste natürlich vorkommende Thrombininhibitor beschrieben [32].

Der Abbau von Hirudin erfolgt ausschließlich renal. Demzufolge ist bei Patienten mit Niereninsuffizienz eine strenge Dosisanpassung notwendig.

Die gerinnungshemmende Wirkung von Hirudin lässt sich am besten mittels der Ecarin-Clotting-Time (ECT) und zusätzlich mit der aktivierten

partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) überwachen [33]. Die rekombinante Form, Lepirudin, war der erste direkte Thrombininhibitor, der zum klinischen Gebrauch 1997 zugelassen wurde. Es existieren Berichte zu dessen Verwendung in der Herzchirurgie. Hierbei wurde jedoch eine höhere postoperative Blutungsrate im Vergleich zu Heparin festgestellt. Zur Überwachung dieser Hochdosis-Konzentrationen muss die ECT genutzt werden (die PTT und ACT sind nicht aussagekräftig in diesen Dosisbereichen). Die Wirkdauer kann nach Beendigung der Herz-Lungen-Maschine mittels forcierter Diurese verkürzt werden. Allerdings war v.a. bei Patienten mit Niereninsuffizienz postoperativ eine erhöhte Blutungsrate zu verzeichnen [32]. Aufgrund der renalen Elimination kann die Halbwertszeit bei niereninsuffizienten Patienten von 1 auf bis zu 200 h steigen [34]. Lepirudin wurde 2011 in Deutschland vom Markt genommen.

Bivalirudin Bivalirudin ist ein synthetisches Hirudin-Derivat und hat die gleiche Bindungsstelle an Thrombin wie das Hirudin, allerdings eine kürzere Halbwertszeit [31]. Nach Beendigung der parenteralen Gabe kommt es innerhalb von 1–2 h zu einer Normalisierung der Blutgerinnung [26]. Überwacht werden kann die Dosierung mittels ACT und PTT. Es wird bei perkutanen Koronarinterventionen eingesetzt. Es existieren Studien zur Verwendung in der Off-Pump-Bypass-Chirurgie [28, 35, 36] ebenso wie in der Bypass-Chirurgie mit Herz-Lungen-Maschine [37]. Des Weiteren findet man in der Literatur Daten zur therapeutischen Antikoagulation mit Bivalirudin bei Patienten unter ECMO-Therapie (ECMO = extrakorporale Membranoxygenierung) [38].

- Insgesamt wird hier eine geringere Blutungsrate als unter Heparin beschrieben [39, 40]. Der Abbau erfolgt zu 80% enzymatisch und zu 20% renal [41]. Bei einer Kreatinin-Clearance <30 ml/min ist die Gabe der Substanz kontraindiziert [30]. Jedoch wird Bivalirudin bisher eher zurückhaltend eingesetzt. Die Gründe hierfür sind wahrscheinlich neben der geringen Erfahrung mit der Substanz die hohen Kosten [42].

Argatroban Argatroban ist ein Argininderivat und übt seinen antikoagulatorischen Effekt ebenso durch eine reversible Bindung an Thrombin aus. Es inhibiert Thrombin-vermittelte Reaktionen und hemmt die Gerinnungsfaktoren V, VIII und XIII sowie Protein C und die Thrombozytenaggregation. Laborchemisch überwacht werden kann es mittels PTT, ACT und INR.

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung notwendig. Jedoch muss bei Patienten mit Leberinsuffizienz die Dosis verringert werden, da der Abbau hepatobiliär erfolgt. Bei einer Überdosierung ist derzeit kein spezifisches Antidot verfügbar [43]. Argatroban wird als

Alternative für Patienten mit einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie (HIT) sowohl für eine perkutane Koronarintervention [43] als auch für den ECMO-Einsatz beschrieben [44]. Jedoch existieren Fallberichte, bei denen es unter Argatroban zu einer Clot-Bildung in der Herz-Lungen-Maschine und zu einer verlängerten antikoagulatorischen Wirkung postoperativ kam [45].

Bisher ist für Hirudin, Bivalirudin und Argatroban kein Antidot verfügbar.

Empfehlungen In den Guidelines des American College of Chest Physicians zur antithrombotischen Therapie und Prävention bei Patienten mit HIT werden bei Patienten mit akuter HIT und Indikation zur dringenden herzchirurgischen Operation Bivalirudin oder Heparin mit Plättchenaggregationshemmern empfohlen [41].

GP1Ib/IIa-Inhibitoren Bezüglich den GP1Ib/IIa-Inhibitoren existieren in der Literatur Fallberichte zu Patienten mit HIT und kardiochirurgischer Operation mit Herz-Lungen-Maschine [46, 47]. Hierbei wird beschrieben, dass die Patienten sowohl einen Bolus von unfractioniertem Heparin als auch von dem GP1Ib/IIa-Inhibitor Tirofiban erhalten haben, gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion von Tirofiban. Überwacht wurde die Antikoagulation mittels Abciximab-modifizierter Thrombelastografie und ADP-Aggregometrie (ADP = Adenosin-Diphosphat). Die postoperative Antikoagulation erfolgte mit Hirudin. In indizierten Fällen wurden FFP (7 von 10 Patienten), Erythrozytenkonzentrate (8 von 10 Patienten) oder Thrombozytenkonzentrate (2 von 10 Patienten) verabreicht [46]. Ein anderer Fallbericht beschreibt die Gabe von Faktor VIIa nach anhaltender Blutung postoperativ [47].

Konkreter Fall In der vorliegenden Kasuistik wies die Patientin keine HIT, sondern eine Protaminunverträglichkeit auf, welche die Verwendung von Heparin nicht prinzipiell verbietet. Nach ausführlichen interdisziplinären Diskussionen unter Einbeziehung der persönlichen Erfahrungen mit alternativen Antikoagulanzen haben wir uns für das gut steuerbare Heparin entschieden – wohlwissend um die Notwendigkeit eines postoperativen, vermutlich nicht alltäglichen Gerinnungsregimes.

Als mögliche Alternativen bei Patienten mit kardiochirurgischen Eingriffen und Kontraindikationen für eine Heparin-Gabe werden in der Literatur diskutiert:

- ▶ Argatroban
- ▶ Bivalirudin
- ▶ GP1Ib/IIa-Inhibitoren

Andere Alternativen Als Alternativen zu Protamin in In-vitro-Untersuchungen kamen Vancomycin, Methylenblau und Hexadimethrine zur Antagonisierung der Heparinwirkung zum Einsatz [3, 48]. Die Neutralisierung basiert bei diesen Substanzen auf der Säure-Base-Interaktion.

▶ Lediglich bei Hexadimethrine konnte eine wirksame Antagonisierung der Heparinwirkung nachgewiesen werden.

Der Einsatz dieser Substanz ist auch aufgrund der eingeschränkten Verfügbarkeit derzeit nur bedingt möglich [3].

Herz-Lungen-Maschine Unabhängig von individuellen Risikofaktoren für eine erhöhte Blutungsneigung ist der Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine an sich für das Auftreten perioperativer Gerinnungsstörungen mitverantwortlich [49]. So kann es zu einer Thrombozytenfunktionsstörung, Hämodilution, gesteigerter fibrinolytischer Aktivität sowie verminderter Gerinnungsaktivität kommen. Inzwischen existieren für Bypass-Operationen oder die Implantation von Klappenprothesen Verfahren, die ohne EKZ auskommen.

OPCAB-Verfahren Bei dem OPCAB-Verfahren (Off-pump coronary artery bypass) werden nur geringere Heparindosen benötigt. Auf eine Antagonisierung kann ggfs. verzichtet werden. Eine Fragebogen-Studie wandte sich an 750 europäische Herzchirurgen zum Einsatz von Heparin und Protamin bei OPCAB-Operationen. Der Rücklauf betrug 43,7%. Bei den Auswertungen zeigte sich eine Spanne zwischen einer Dosierung von 70 IE/kg KG und 500 IE/kg KG Heparin intraoperativ. Dabei bevorzugten 60% der Herzchirurgen eine Low-Dose-Gabe (≤ 150 IU/kg KG). Die niedrigste akzeptierte ACT lag bei mind. 200 s. 91% der Befragten setzten jedoch regelmäßig Protamin zur Neutralisierung des Heparineffekts ein. Über die Hälfte (52%) der teilnehmenden Chirurgen sahen in Bezug auf das Blutungsrisiko keinen Unterschied zwischen einer Operation mit und einer Operation ohne Herz-Lungen-Maschine [50].

▶ Aufgrund der regelmäßigen Gaben von Protamin ist das OPCAB-Verfahren keine echte Alternative für Patienten mit Kontraindikationen für Protamin.

TAVI Die Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) ist mittlerweile ein etabliertes Verfahren zur Implantation einer Aortenklappe ohne den sonst notwendigen Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine. Zugangswege sind transfemorale oder transapikale [51]. Jedoch ist die TAVI momentan noch Patienten mit einem für den konventionellen Klappenersatz unverhältnismäßig hohem Operationsrisiko vorbehalten. Aber selbst hier wird Heparin entsprechend einer Ziel-ACT von 250–350 s verabreicht [52] und das Heparin wird in der Regel mit Protamin antagonisiert [53].

Prophylaxe und Therapie

Immunologische Abklärung Bei der Prämedikation von Patienten, die über eine Nebenwirkung nach Protamingabe berichten, ist eine immunologische Abklärung sinnvoll. Serumkonzentrationen von IgE, IgG, Thromboxan und C_{5a} zum Zeitpunkt der Reaktion sind richtungsweisend. Diese Befunde liegen aber in der Regel nicht vor.

Hauttest Zum Ausschluss einer allergischen Disposition kann präoperativ ein Hauttest durchgeführt werden. Intradermal werden dafür 0,01–0,02 ml einer 1 %-igen Protaminlösung appliziert. ▶ Das Auftreten einer Induration >8 mm innerhalb von 10 min steht für einen positiven Test. Die Sensitivität liegt allerdings nur bei 91 % und die Spezifität bei 78 % [14, 54]. Somit ist dieser Test nur eingeschränkt zu verwerten. Eine bessere Aussage erlaubt der hochspezifische Agarose-RAST-Test auf Protamin-IgE-Antikörper. Dieser Test ist allerdings sehr teuer und nicht überall verfügbar.

H₁- und H₂-Rezeptorantagonisten/ Steroide In dringenden Fällen können H₁- und H₂-Rezeptorantagonisten (z.B. Clemastin und Ranitidin) sowie Steroide vor der Protamin-Gabe verabreicht werden. Protamin-Nebenwirkungen können nur durch das völlige Vermeiden von Protamingaben sicher vermieden werden.

Therapie Die Therapie einer unerwünschten Reaktion auf Protamin ist symptomatisch. Bei ersten Anzeichen einer (allergischen) Reaktion muss die Infusion sofort gestoppt werden. Die Sauerstoffzufuhr soll auf 100 % erhöht werden. Bei kardiopulmonaler Instabilität gilt Adrenalin als effektivstes Medikament, das zudem die Mastzelldegranulation hemmt. Bei protrahierter Hypotonie kann Noradrenalin hinzugenommen werden. Bei ausgeprägter Vasodilatation und erhöhter Gefäßpermeabilität ist ausreichender Volumenersatz essenziell. Bei Atemwegsobstruktionen ist die inhalative Gabe von Beta-2-Mimetika sinnvoll. Fester Bestandteil der Therapie anaphylaktischer Reaktionen bleiben auch H₁- und H₂-Rezeptorantagonisten sowie die Gabe von Glukokortikoiden [56, 57]. In schweren Fällen ist erneutes Anschließen an die EKZ lebensrettend.

Cell-Saver-Einsatz In dem vorliegenden Fall wurde bis zum spontanen Abklingen der Heparinwirkung ein Cell-Saver eingesetzt, wie er v.a. in der Orthopädie und Traumatologie häufig verwendet wird [58]. Der Einsatz eines Cell-Savers bei herzchirurgischen Eingriffen in der postoperativen Phase wird bisher nur vereinzelt diskutiert [59]. Grundsätzlich könnten durch seinen perioperativen Einsatz transfusionsassoziierte Nebenwirkungen wie Unverträglichkeiten oder Übertragung von Infektionen vermieden werden.

Bei dem Verdacht auf eine unerwünschte Reaktion sollte die Protamingabe sofort beendet und eine Therapie wie bei anaphylaktischen Reaktionen eingeleitet werden. Da sichere und schnell verfügbare Tests präoperativ derzeit nicht zur Verfügung stehen, sollte bei vorbekannter Unverträglichkeit bzw. entsprechendem Risikoprofil erwogen werden, auf eine Protamingabe gänzlich zu verzichten.

Fazit Jede Protamingabe kann schwerste Nebenwirkungen auslösen. Bei Patienten mit dem potenziellen Risiko einer allergischen Reaktion auf Protamin muss eine gründliche Nutzen-Risiko-Abwägung vor dessen Applikation erfolgen. Die Frage, wie Patienten mit entsprechenden Risikofaktoren therapiert werden sollten, ist bei Kenntnis des Patienten, des Eingriffs und der Notwendigkeit der Protamingabe individuell zu entscheiden. Eine einheitliche Meinung dazu existiert nicht. Eine anaphylaktische Reaktion auf Protamin ist selten. Sie kann jedoch katastrophal verlaufen. Echte Alternativen zu Heparin/ Protamin bei großen herz- und gefäßchirurgischen Eingriffen werden derzeit nur vereinzelt angewandt und haben daher noch keinen Eingang in die klinische Routine gefunden. Im dargestellten Fallbericht konnte durch ein angepasstes Gerinnungsmanagement und die Wiederaufbereitung des Drainageblutes mittels Cell-Saver die Protamingabe nach EKZ komplett vermieden und der Transfusionsbedarf in Grenzen gehalten werden. ◀

Kernaussagen

- ▶ Protamin ist ein Protein, das vorwiegend aus dem Sperma bestimmter Lachsarten isoliert wird. In der Medizin wird es zur Neutralisierung der Heparinwirkung nach großen herz- und gefäßchirurgischen Eingriffen eingesetzt.
- ▶ Unverträglichkeiten sind selten und äußern sich als Hypotension, pulmonale Vaskonstriktion und allergische Reaktionen. Patienten mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus und der Einnahme von NPH-Insulin, einer Allergie auf Fischeiweiß oder Patienten mit Z.n. Vasektomie haben ein erhöhtes Risiko, auf eine Protamingabe zu reagieren.
- ▶ Bei Patienten mit bekannter Reaktion auf Protamin soll die Substanz möglichst vermieden werden. Der Transfusionsbedarf kann durch den Einsatz eines Cell-Savers zur Wiederaufbereitung des Drainageblutes sowie ein gezieltes Gerinnungsmanagement (ROTEM-gesteuert) reduziert werden. Je nach Befund- und Patientenkonstellation sind auch alternative OP-Verfahren wie Off-Pump-Chirurgie oder TAVI mit geringerem Heparinbedarf und Verzicht auf eine Antagonisierung zu diskutieren.
- ▶ In der Literatur sind als Alternativen zu Heparin in der Herzchirurgie Bivalirudin, Argatroban oder eine Kombination von unfractioniertem Heparin mit GPIIb/IIIa-Inhibitoren beschrieben.
- ▶ Sollte die Gabe von Protamin unumgänglich sein, ist eine präoperative Testung mittels Hauttest oder – sofern verfügbar – mittels Agarose-RAST-Test auf Protamin-IgE-Antikörper dringend anzuraten. Die H₁- und H₂-Blocker Clemastin und Ranitidin sowie Glukokortikoide (Prednisolon) sollten bei unklaren Fällen vor Applikation von Protamin verabreicht werden. Die Infusion von Protamin muss grundsätzlich langsam erfolgen.



Dr. med. Simone Brück ist Fachärztin in der Abteilung für Kardiomanästhesiologie des Universitätsklinikums Ulm. E-Mail: simone.brueck@uniklinik-ulm.de



PD Dr. med. Christian Skrabal ist leitender Oberarzt und stellvertretender ärztlicher Direktor der Klinik für Herz-, Thorax und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Ulm.



Prof. Dr. med. Karl Träger ist Oberarzt und Leiter der kardiomanästhesiologischen Intensivstation der Abteilung für Kardiomanästhesiologie des Universitätsklinikums Ulm.



PD Dr. med. Helmut Reinelt ist Leiter der Abteilung für Kardiomanästhesiologie des Universitätsklinikums Ulm.

Interessenskonflikt Die Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

Beitrag online zu finden unter <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1383887>

Literaturverzeichnis

- 1 <http://www.medtronic.com/for-healthcare-professionals/products-therapies/cardiovascular/cardiopulmonary-products/balance-biosurface>. (Stand 04.02.2014.)
- 2 Porsche R, Brenner ZR. Allergy to protamine sulfate. *Heart Lung J Crit Care* 1999; 28: 418–428
- 3 Collins C, O'Donnell A. Does an allergy to fish pre-empt an adverse protamine reaction? A case report and a literature review. *Perfusion* 2008; 23: 369–372
- 4 Gupta SK, Veith FJ, Ascer E et al. Anaphylactoid reactions to protamine: an often lethal complication in insulin-dependent diabetic patients undergoing vascular surgery. *J Vasc Surg* 1989; 9: 342–350
- 5 Morel DR, Zapol WM, Thomas SJ et al. C_{50} and thromboxane generation associated with pulmonary vaso- and broncho-constriction during protamine reversal of heparin. *Anesthesiology* 1987; 66: 597–604
- 6 Weiler JM, Gellhaus MA, Carter JG et al. A prospective study of the risk of an immediate adverse reaction to prot-

amine sulfate during cardiopulmonary bypass surgery. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 713–719

- 7 Schapira M, Christman BW. Neutralization of heparin by protamine. Time for a change? *Circulation* 1990; 82: 1877–1879
- 8 Lowenstein E, Johnston WE, Lappas DG et al. Catastrophic pulmonary vasoconstriction associated with protamine reversal of heparin. *Anesthesiology* 1983; 59: 470–473
- 9 Cormack JG, Levy JH. Adverse reactions to protamine. *Coron Artery Dis* 1993; 4: 420–425
- 10 Weiss ME, Nyhan D, Peng ZK et al. Association of protamine IgE and IgG antibodies with life-threatening reactions to intravenous protamine. *N Engl J Med* 1989; 320: 886–892
- 11 Levy JH, Schwieger IM, Zaidan JR et al. Evaluation of patients at risk for protamine reactions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 98: 200–204
- 12 Best N, Sinosich MJ, Teisner B et al. Complement activation during cardiopulmonary bypass by heparin-protamine interaction. *Br J Anaesth* 1984; 56: 339–343
- 13 Kirklin JK, Chenoweth DE, Naftel DC et al. Effects of protamine administration after cardiopulmonary bypass on complement, blood elements, and the hemodynamic state. *Ann Thorac Surg* 1986; 41: 193–199
- 14 Park KW. Protamine and protamine reactions. *Int Anesthesiol Clin* 2004; 42: 135–145
- 15 Rent R, Ertel N, Eisenstein R et al. Complement activation by interaction of polyanions and polycations. I. Heparin-protamine induced consumption of complement. *J Immunol Baltim Md* 1975; 114: 120–124
- 16 Chu Y-Q, Cai L-J, Jiang D-C et al. Allergic shock and death associated with protamine administration in a diabetic patient. *Clin Ther* 2010; 32: 1729–1732
- 17 Panos A, Orrit X, Chevalley C et al. Dramatic post-cardiotomy outcome, due to severe anaphylactic reaction to protamine. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg* 2003; 24: 325–327
- 18 Levy JH, Zaidan JR, Faraj B. Prospective evaluation of risk of protamine reactions in patients with NPH insulin-dependent diabetes. *Anesth Analg* 1986; 65: 739–742
- 19 Sharath MD, Metzger WJ, Richerson HB et al. Protamine-induced fatal anaphylaxis. Prevalence of antiprotamine immunoglobulin E antibody. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 90: 86–90
- 20 Adourian U, Shampaine EL, Hirshman CA et al. High-titer protamine-specific IgG antibody associated with anaphylaxis: report of a case and quantitative analysis of antibody in vasectomized men. *Anesthesiology* 1993; 78: 368–372
- 21 Knappe JT, Schuller JL, Haan P de et al. An anaphylactic reaction to protamine in a patient allergic to fish. *Anesthesiology* 1981; 55: 324–325
- 22 Olsson P, Lagergren H, Ek S. The elimination from plasma of intravenous heparin. An experimental study on dogs and humans. *Acta Med Scand* 1963; 173: 619–630
- 23 Swart CA de, Nijmeyer B, Roelofs JM et al. Kinetics of intravenously administered heparin in normal humans. *Blood* 1982; 60: 1251–1258

Literatur online

Das vollständige Literaturverzeichnis zu diesem Beitrag finden Sie im Internet:

Abonnenten und **Nichtabonnenten** können unter „www.thieme-connect.de/ejournals“ die Seite der AINS aufrufen und beim jeweiligen Artikel auf „Zusatzmaterial“ klicken – hier ist die Literatur für alle frei zugänglich.

Abonnenten können alternativ über ihren persönlichen Zugang an das Literaturverzeichnis gelangen. Wie das funktioniert, lesen Sie unter: <http://www.thieme-connect.de/ejournals/help#SoRegistrieren>