

Schwere Schocksymptomatik infolge anaphylaktoider Reaktion auf Ticagrelor

Gregor A. Schitteck, Holger Simonis, Matthias Fischer, Jens Soukup

Die Kasuistik beschreibt den ersten dokumentierten Fall mit einer klinisch gesicherten schweren Anaphylaxie nach Ticagrelor bei einem 76-jährigen männlichen Patienten mit ST-Hebungs-Myokardinfarkt (STEMI).

ABKÜRZUNGEN

ACS	Acute coronary Syndrome (akutes Koronarsyndrom)
BMI	Body-Mass-Index
bpm	Beats per Minute
CAST	Cellular-Antigen-Stimulationstest
DGAKI	Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie
EMA	European Medicines Agency
ESC	European Society of Cardiology
FDA	Federal Drug Administration
IgE	Immunglobulin E
MAD	mittlerer arterieller Druck
PCI	perkutane koronare Intervention
PCT	Procalcitonin
ROSC	Return of spontaneous Circulation
STEMI	ST-Elevations-Myokardinfarkt
WHO	World Health Organization

Einleitung

Die koronare Herzkrankheit ist die häufigste Todesursache weltweit [1]. Ticagrelor, ein P2Y₁₂-Rezeptor-Antagonist, wird von der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) als antithrombozytäre Therapie für PatientInnen mit akutem Koronarsyndrom (ACS) ohne primäre kardiochirurgische Therapie empfohlen [2]. Die Zulassung des Medikaments erfolgte 2011 sowohl von der US-amerikanischen FDA als auch der europäischen EMA [3,4].

Im folgenden Fallbericht wird erstmalig eine schwere Schocksymptomatik infolge einer anaphylaktoiden Reaktion nach Einnahme von Ticagrelor beschrieben.

Merke

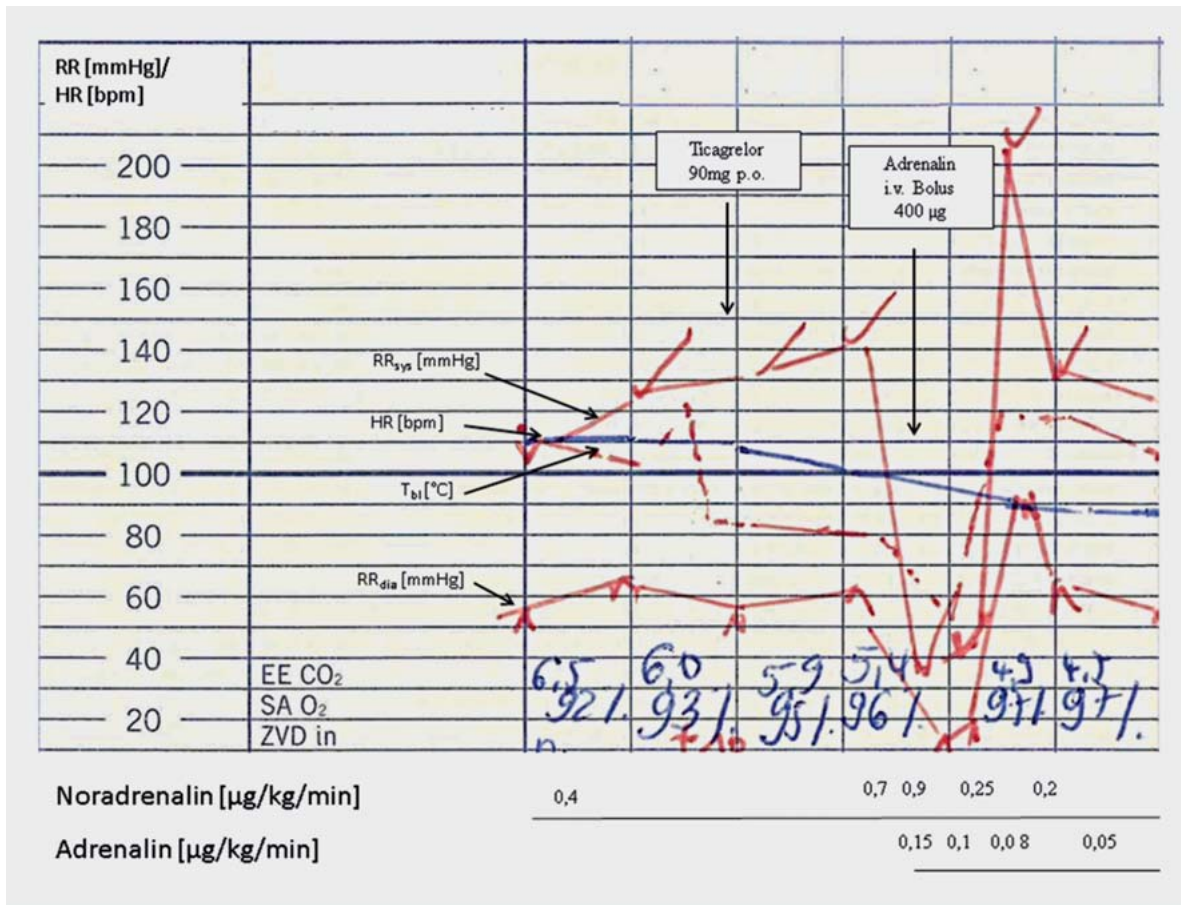
Dieser Fallbericht soll betonen, dass auch sichere Medikamente einen histaminvermittelten Schock auslösen können.

Der Fall

Ein 76-jähriger Patient kollabierte plötzlich aus völligem Wohlbefinden. Die Anwesenden alarmierten den Rettungsdienst und führten sofort eine Herzdruckmassage bis zu dessen Ankunft durch. Durch den Rettungsdienst konnte zeitnah ein Kammerflimmern diagnostiziert und erfolgreich defibriert werden. Mit Wiedererlangung des Spontankreislaufs nach ca. 30 Minuten („return of spontaneous circulation“, ROSC) folgte die Intubation mittels Larynxtubus.

Während des Transportes ins nächstgeeignete Krankenhaus kam es zu einer Tubusdislokation mit Aspiration von Mageninhalt mit konsekutiver respiratorischer Verschlechterung. Klinisch und fremdanamnestisch konnten als relevante Nebendiagnosen eine arterielle Hypertonie sowie eine Adipositas WHO Grad II (BMI 35 kg/m²) erhoben werden.

Bei Ankunft in der Notaufnahme zeigte der Patient eine adäquate neurologische Reaktion. In Anbetracht der Gesamtkonstellation (V. a. STEMI mit ROSC, Aspiration mit respiratorischer Insuffizienz mit einem Horowitz-Index von 184) entschieden wir uns für eine Fortsetzung einer Respiratortherapie. Nach problemloser Umintubation von Larynxtubus auf eine konventionelle endotracheale Intubation konnte bei dem Patienten zeitnah die leitliniengerechte perkutane Koronarintervention (PCI) durchgeführt werden. In der PCI zeigte sich eine 80%ige Stenose des R. circumflexus mit einem poststenotischen Aneurysma. Die Kardiologen und Kardiochirurgen legten sich gemeinsam auf eine konservative Therapie mit 80 mg Ticagrelor 2× täglich und Reevaluation nach wenigen Wochen bei ausreichender Konvaleszenz fest.



► **Abb. 1** Auszug aus der Patientenakte. Dargestellt ist der invasiv gemessene Blutdruck (durchgehende rote Linien [RR_{sys}/RR_{dia}]), die in der Blase gemessene Temperatur (blaue durchgehende Linie [T_{bl}]), die Herzfrequenz (rote gestrichelte Linie [HR]). Die Pfeile markieren den Zeitpunkt der jeweiligen Medikamentengabe von Ticagrelor und Adrenalin. Die blauen Zahlen zeigen die SpO₂ und etCO₂ [kPa]).

Die weitere intensivmedizinische Therapie umfasste im Wesentlichen eine Fortführung der bestehenden Beatmungstherapie, der Katecholamin-Therapie mit Noradrenalin (maximal 0,22 µg/kgKG/min) mit einem Zielwert für den mittleren arteriellen Druck von mindestens 70 mmHg sowie eine kalkulierte antimikrobielle Therapie mittels Ampicillin/Sulbactam bei nunmehr auch radiologisch gesicherter ausgeprägter Aspirationspneumonie.

In den folgenden Stunden entwickelte der Patient rezidivierende plötzliche Blutdruckabfälle (120/60 mmHg versus 60/40 mmHg) und Herzfrequenzanstiege bis 110 bpm trotz adäquater Flüssigkeitstherapie. Wir konnten den Patienten durch Erhöhung der Noradrenalin-Dosierung (teilweise bis 0,4 µg/kgKG/min) und zusätzliche Flüssigkeitsgabe stabilisieren.

In Anbetracht der aktuellen Ereignisse interpretierten wir diese Kreislaufinstabilität als septisches Geschehen auf Basis der stattgehabten präklinischen Aspiration.

In der durchgeführten Diagnostik stellten wir fest, dass trotz des PCT-Spiegels von 2,06 µg/l als potenziellem Marker einer bakteriellen Infektion weder organbezogene klinische Zeichen noch die Blutkulturen einen Hinweis auf einen schweren septischen Prozess lieferten. Eine kardiale Komponente im Sinne eines erneuten ACS oder einer Embolie wurde paraklinisch und bildmorphologisch ausgeschlossen. Wir entschieden uns trotzdem, die weitere antimikrobielle Therapie mit Moxifloxacin (400 mg/d) zu führen.

Beim 3. Blutdruckabfall (bis 40/15 mmHg), verbunden mit einer Tachykardie bis 120 bpm, zeigte bereits eine sehr hohe Noradrenalin-Dosierung (0,9 µg/kgKG/min) eine nur unzureichende Wirkung. Es erfolgte die intravenöse Bolusgabe von insgesamt 400 µg Adrenalin mit anschließender kontinuierlicher Gabe (maximal 0,15 µg/kgKG/min). Dies führte zu einer raschen Kreislaufstabilisierung (► **Abb. 1**).

Obwohl wir in der klinischen Untersuchung keine Hautveränderungen oder pulmonale Veränderungen im Sinne

einer anaphylaktischen Reaktion feststellen konnten, entschieden wir uns zur intravenösen Gabe von Methylprednisolon (100 mg), Dimetinden (0,1 mg/kgKG) und Ranitidin (50 mg). Unter der laufenden Therapie konnte der Patient zügig stabilisiert werden.

Durch dieses eindeutige klinische Ergebnis sahen wir unsere Verdachtsdiagnose als klinisch bestätigt.

Die gemessene Serumtryptase, abgenommen 8 Stunden nach dem kritischen Ereignis, war mit 3,45 µg/l normwertig.

Zu diesem Zeitpunkt war der Auslöser dieser Anaphylaxie unklar. Als potenzielle Auslöser kamen vor allem Moxifloxacin sowie Ticagrelor infrage. Nach kritischer Durchsicht der Patientendokumentation stellten wir den zeitlichen Zusammenhang mit der Ticagrelor-Gabe fest. Nach Rücksprache mit unseren Kardiologen wurde die Plättchenaggregation auf Prasugrel umgestellt. Moxifloxacin wurde für insgesamt 7 Tage belassen. Eine weitere Hypersensitivitätsreaktion wurde nicht beobachtet. Sowohl die Gabe von Adrenalin als auch die von Noradrenalin konnten innerhalb von 48 Stunden beendet werden.

Nach erfolgreichem Respirator-Weaning konnte der Patient am 21. Behandlungstag in eine Rehabilitationsklinik verlegt werden.

Diskussion

Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen durch Ticagrelor wurden bisher sehr selten beschrieben [5]. Die klinische Manifestation ist sehr variabel. Aktuell informiert die FDA über insgesamt 36 registrierte unterschiedliche Reaktionen, beschrieben mit Dyspnoe als häufigster Form (in ca. 14% der Fälle, Stand Mai 2019) [6]. Bis Mai 2019 wurden 8 anaphylaktische Reaktionen im Zusammenhang mit einer Ticagrelor-Gabe der FDA und 4 der EMA berichtet [6, 7].

In der aktuellen Literatur findet sich kein Bericht über eine Anaphylaxie ohne respiratorische Symptome, Exanthem/Urtikaria oder Ödembildung durch eine Ticagrelor-Gabe. Der erste Fall einer Ticagrelor-Überempfindlichkeitsreaktion wurde 2014 publiziert [8]. Quinn und Connelly berichteten über einen Patienten mit einer Typ-IV-Hypersensitivität am 5. Tag der Behandlung mit einem Exanthem und histologisch nachgewiesener perivaskulärer Dermatitis mit lymphozytärem Infiltrat. Durch den Wechsel der Medikation, ähnlich wie in unserem Fallbeispiel, konnte die Problematik behoben werden [8].

Dies ist allerdings nicht immer der Fall, denn wie ebenfalls bereits beschrieben, existieren auch Kreuzreaktionen zwischen den unterschiedlichen P2Y12-Plättchenaggregationshemmern, speziell bei den Thienopyridinen (Clo-

pidogrel, Prasugrel, und Ticlopidin) und den Cyclopentyl-Triazolopyrimidinen (Ticagrelor und Cangrelor). In der Arbeit von Chin et al. konnte die P2Y12-Therapie durch eine erfolgreiche protokollgeführte Desensibilisierung mit Clopidogrel fortgeführt werden [9].

In unserem Fall wurde die anaphylaktoide Reaktion erst nach der 3. Gabe als solche differenzialdiagnostisch in Erwägung gezogen, nachdem die Behandlung der vorangegangenen Kreislaufinstabilitäten nicht mehr erfolgreich gewesen war und ein weiteres kardiales Ereignis als Ursache neben der potenziell möglichen Verschlechterung eines septischen Krankheitsbildes ausgeschlossen wurde. Eine sichere klinische Differenzierung zwischen einer IgE-vermittelten allergischen Reaktion und einer direkten Histamin-Freisetzung im Sinne einer pseudoallergischen Reaktion ist allerdings meist nicht möglich. Chin et al. spekulierten beispielsweise in Bezug auf die Pathogenese der Kreuzreaktion chemisch unterschiedlich strukturierter P2Y12-Plättchenaggregationshemmer dahingehend, dass ihrer Meinung nach der zugrunde liegende Mechanismus eher in der gemeinsamen chemischen Wirkung als in ihrer immunologischen Erkennung zu suchen sei. In diesem Fall konnte keine eindeutige Pathogenese nachgewiesen werden.

Die aktuellen S2-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) zu Akuttherapie und Management der Anaphylaxie beschreiben die Diagnosestellung als rein symptombezogen [10]. Die laborchemische Bestimmung spezifischer Mediatoren beschränkt sich auf eine unterstützende Funktion in der Diagnosestellung. Insbesondere die Bestimmung der Serumtryptase kann durchaus hilfreich sein, um eine abgelaufene Degranulation der Mastzellen auf Basis einer IgE-vermittelten Immunreaktion nachzuweisen. Je nach Cut-off-Wert finden sich in der Literatur eine Spezifität von 88–93% sowie eine Sensitivität zwischen 36% und 86% [11–13].

Die Spezifität im Nachweis stattgehabter IgE-abhängiger Mastzellreaktion kann deutlich verbessert werden, sofern ein Anstieg der Serumtryptase von > 506% des Baseline-Wertes messbar ist (Sensitivität 52,8%, Spezifität 84,2%, positiver prädiktiver Wert 86,4%, negativer prädiktiver Wert 48,5%) [14]. Die in unserem Fall gemessene Serumtryptase ist nur von begrenzter Verwertbarkeit, da es sich zudem um einen Einzelwert, erhoben 8 Stunden nach dem Ereignis, handelt und eine ereignisbezogene Dynamik aufgrund fehlender Baseline-Bestimmung fehlt.

Auch in dem hier beschriebenen Fall ist eine eindeutige Diagnosestellung einer klassischen IgE-vermittelten anaphylaktischen Reaktion nicht möglich gewesen. Unabhängig davon, ob der zugrunde liegende Pathomechanismus einer Typ-I-Allergie oder einem pseudoallergischen Mechanismus unterliegt, sprechen die mehrfach auf-

getretenen hämodynamischen Akutereignisse mit rapiden und kritischen Blutdruckabfällen sowie konsekutivem Anstieg der Herzfrequenz im zeitlichen Zusammenhang mit Ticagrelor mit sich anschließender klinischer Stabilisierung nach Gabe von Adrenalin in Kombination mit Methylprednisolon, einem H₁- sowie H₂-Blocker, für ein histaminvermitteltes Geschehen, zumal mit der vorangegangenen Gabe von Noradrenalin eine nur unzureichende Kreislaufstabilität erzielt werden konnte. Zudem trat nach Umstellung von Ticagrelor auf Prasugrel kein weiteres Akutereignis dieser Art auf. Leider entzog sich unser Patient der weiterführenden allergologischen Diagnostik (Prick, Intrakutantestung, CAST).

Cave

Wenngleich anaphylaktische Reaktionen häufig mit den typischen kutanen Zeichen wie Flush, Urtikaria etc. als Leitsymptom einhergehen, sind schwerwiegende kardiovaskuläre Veränderungen Ausdruck der fortgeschrittenen Erkrankungsschwere. Sie werden nicht selten als alleiniges klinisches Zeichen einer Anaphylaxie bzw. anaphylaktoiden Reaktion, gerade auch in Bezug auf differenzialdiagnostisch mögliche kardiopulmonale Akutereignisse, im klinischen Alltag, unterschätzt.

Der vorliegende Fallbericht soll dahingehend sensibilisieren, dass auch dann, wenn in der Literatur keine Anaphylaxie vorher beschrieben wurde, trotz alledem vermeintlich sichere Medikamente schwere anaphylaktoide Reaktionen auslösen können. Insgesamt sind anaphylaktoide Reaktionen durch Ticagrelor sehr selten. Erschwert wird die Diagnosestellung dadurch, dass diese Patienten aufgrund ihrer kardialen und nicht kardialen Komorbidität bereits einem hohen Risiko für akute kardiopulmonale Ereignisse ausgesetzt sind.

TAKE HOME MESSAGE

Dieser Fall sollte das Bewusstsein dafür wecken, dass ein vermeintlich sicheres Medikament auch einen anaphylaktischen Schock auslösen kann.

KERNAUSSAGEN

Ticagrelor als P2Y₁₂-Rezeptor-Antagonist wird bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne primäre kardiochirurgische Therapie empfohlen. Schwerwiegende relevante Nebenwirkungen, insbesondere anaphylaktische Reaktionen, wurden in der aktuellen Literatur noch nicht beschrieben.

- Falldarstellung: Wir beschreiben den ersten dokumentierten Fall in der aktuellen Literatur mit einer klinisch gesicherten schweren Anaphylaxie nach Ticagrelor bei einem 76-jährigen männlichen Patienten mit ST-Hebungs-Myokardinfarkt. Die Diagnose scheint durch das beobachtete zeitbedingte lebensbedrohliche Ereignis nach wiederholter Gabe von Ticagrelor und die rasche Stabilisierung nach adäquater anaphylaktischer Behandlung objektiviert zu sein.
- Schlussfolgerungen:
 - Auch ein vermeintlich sicheres Medikament kann einen anaphylaktischen Schock auslösen.
 - Eine Anaphylaxie kann ohne bronchospastische Zeichen oder Exanthem/Urtikaria stattfinden.
 - Der Tryptasetest kann bei positivem Ergebnis als Hinweis auf eine Anaphylaxie gewertet werden, ein negatives Ergebnis ist jedoch nicht aussagekräftig.
 - Zwischen den unterschiedlichen P2Y₁₂-Plättchenaggregationshemmern kann es Kreuzreaktionen geben. Daher sollte eine allergiebedingte Umstellung eventuell unter Überwachung der Vitalparameter stattfinden.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Autorinnen/Autoren



Gregor A. Schittek

Univ.-Ass. Dr. med. Jahrgang 1987. 2005–2011 Studium der Humanmedizin an der Charité Berlin. 2012–2017 Facharzt für Anästhesiologie, Zusatzbezeichnung Notfallmedizin und Intensivmedizin. Seit 2018 Leiter der AG Klinische Forschung an der Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin der Medizinischen Universität Graz.



Holger Simonis

MHBA, Dr. med. univ. Dr. scient. med., Jahrgang 1984. 2005–2011 Studium der Humanmedizin in Graz. 2013–2016 Doktoratsstudium der Med. Wissenschaften in Graz. 2011–2013 Masterstudiengang Health Business Administration, Erlangen-Nürnberg. Facharzt für Anästhesiologie und Intensivmedizin sowie Europ. Diplom in Anästhesiologie und Intensivmedizin (EDAIC). Seit 2011 tätig an der Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin der Medizinischen Universität Graz.



Matthias Fischer

Prof. Dr. med. habil. 1987–1993 Studium der Humanmedizin an der J.W. Goethe-Universität Frankfurt am Main. 1994–1995 Medizinische Klinik Bürgerhospital Frankfurt am Main, 1995–2007 Universitätsklinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie der Martin Luther-Universität Halle-Wittenberg. 2007–2016 Klinik für Dermatologie und Venerologie HELIOS Klinikum Aue, 2016–2017 Martin Luther-Universität Halle-Wittenberg, 2017–2018 BG Klinik für Berufskrankheiten Falkenstein gGmbH. Seit 2018 Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie am Carl-Thiem-Klinikum Cottbus.



Jens Soukup

PD Dr. med. 1987–1993 Medizinstudium an der MLU Halle-Wittenberg. 1993–2010 Klinik für Anästhesie und operative Intensivmedizin der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg. Anerkennung „Arzt im Rettungswesen“, Fachgebietsanerkennung „Arzt für Anästhesiologie“, Zusatzbezeichnung „Spezielle Intensivmedizin“. 2010 Erlangung der Venia Legendi für das Fach „Anästhesiologie“ Seit 2011 Chefarzt der Klinik für Anästhesiologie, Intensivtherapie und Palliativmedizin am Carl-Thiem-Klinikum Cottbus.

Korrespondenzadresse

Univ.-Ass. Dr. med. Gregor Alexander Schitteck

Klinische Abteilung für Allgemeine Anästhesiologie,
Notfall- und Intensivmedizin
Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin
LKH-Universitätsklinikum Graz
Auenbruggerplatz 5
8036 Graz
Österreich
gregor.schitteck@medunigraz.at

Literatur

- [1] Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P et al. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J* 2016; 37: 3232–3245
- [2] Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018; 53: 34–78. doi:10.1093/ejcts/ezx334

- [3] U.S. Food & Drug Administration. Drugs@FDA (2011). Im Internet: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&appNo=022433>; Stand: 26.09.2019
- [4] European Medicines Agency. „Find medicine“. Im Internet: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001241/human_med_001398.jsp&mid=WC0b01ac058001d124; Stand: 26.09.2019
- [5] Hofmeier K, Bircher AJ. Hypersensitivity reactions to modern antiplatelet and anticoagulant drugs. *Allergo J Int* 2015; 24: 58–66. doi:10.1007/s40629-015-0043-7
- [6] U.S. Food & Drug Administration. Drug Surveillance. Im Internet: <https://www.fda.gov/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/surveillance/adversedruggedeffects/ucm070093.htm>; Stand: 26.09.2019
- [7] European Medicines Agency. Drug Surveillance (2018). Im Internet: <http://www.ema.europa.eu/ema/>; Stand: 26.09.2019
- [8] Quinn KL, Connelly KA. First report of hypersensitivity to Ticagrelor. *Can J Cardiol* 2014; 30: 957.e3–957.e4. doi:10.1016/j.cjca.2014.04.011
- [9] Chin N, Rangamuwa K, Mariasoosai R et al. Oral antiplatelet agent hypersensitivity and cross-reactivity managed by successful desensitisation. *Asia Pac Allerg* 2015; 5: 51–54
- [10] Brockow K, Przybilla B, Aberer W et al. S2K-Leitlinie Allergologische Diagnostik von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Arzneimittel. *Allergo J Int* 2015; 24: 94–105
- [11] Brown SG, Blackman KE, Heddle RJ. Can serum mast cell tryptase help diagnose anaphylaxis? *Emerg Med Australas* 2004; 16: 120–124
- [12] Edston E, van Hage-Hamsten M. beta-Tryptase measurements post-mortem in anaphylactic deaths and in controls. *Forensic Sci Int* 1998; 93: 135–142
- [13] Yunginger JW, Nelson DR, Squillace DL et al. Laboratory investigation of deaths due to anaphylaxis. *J Forensic Sci* 1991 36: 857–865
- [14] Krishna MT, York M, Chin T et al. Multicentre retrospective analysis of anaphylaxis during general anaesthesia in the United Kingdom: aetiology and diagnostic performance of acute serum tryptase. *Clin Exp Immunol* 2014; 178: 399–404

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0901-6613>
Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2019; 54: 630–634 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0939-2661