

Die Effekte von Aprotinin
Eine retrospektive Analyse in der Koronarchirurgie

Inauguraldissertation
Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Christoph Immler
aus München

Gießen 2008

**Aus dem Zentrum für Chirurgie, Anästhesiologie und Urologie
Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie
der Justus-Liebig-Universität Gießen
Direktor: Prof. Dr. Andreas Böning**

**1.Gutachter: Prof. Dr. Görlach
2.Gutachter: Prof. Dr. Kemkes-Matthes**

Tag der Disputation: 20. Februar 2009

<u>Inhaltsverzeichnis:</u>	Seite
1. Einleitung	
1.1 Allgemeiner Hintergrund	1
1.2 Zielsetzung	2
1.3 Die Koronare Herzkrankheit	3
1.3.1 Ätiologie und Pathophysiologie der KHK	4
1.3.2 Klinik der KHK	4
1.3.3 Diagnostik und Therapie der KHK	5
1.4 Die aortokoronare Bypassoperation	6
1.5 Medikamentöse Reduzierung des Blutverlustes	7
2. Patienten und Methoden	
2.1 Patientenauswahl	9
2.2 Datenspeicherung und Auswertung	9
2.3 Erhobene Parameter	10
2.4 Statistische Methoden	14
3. Ergebnisse	
3.1 Deskriptive Statistik des Gesamtkollektivs	15
3.2 Deskriptive Statistik der Vergleichsgruppen	16
3.3 Nierenfunktion	19
3.4 Myokardinfarkt	22
3.5 Apoplex	23
3.6 Gesamtmortalität im Gruppenvergleich	24
3.7 Blutverlust und Transfusionsbedarf	25
4. Diskussion	
4.1 Kontroverse Studienlage	26
4.2 Eigene Ergebnisse im Vergleich	31

4.2.1 Nierenfunktion	31
4.2.2 Myokardinfarkt	32
4.2.3 Apoplex	33
4.2.4 Mortalität	34
4.2.5 Blutverlust und Transfusionsbedarf	35
4.3 Schlussfolgerung	36
5. Zusammenfassung	37
6. Summary	38
7. Literaturverzeichnis	40
8. Abkürzungsverzeichnis	46
9. Erklärung	47
10. Danksagung	48
11. Lebenslauf	49

1. Einleitung

1.1 Allgemeiner Hintergrund

In den westlichen Industrienationen sind Herz-Kreislauf-erkrankungen die häufigste Todesursache. Den größten Anteil an dieser Gruppe hat dabei die koronare Herzkrankheit (KHK). Im Jahre 2020 werden Herz-Kreislauf-erkrankungen weltweit die häufigste Ursache für Krankheit und Behinderung sein (Murray & Lopez 1997). Ursächlich trägt die Wohlstandsgesellschaft der Industrienationen durch den übermäßigen Konsum von Genuss- und Lebensmitteln maßgeblich dazu bei.

In den letzten Jahrzehnten hat die Medizin sowohl im konservativen als auch im operativen Bereich enorme Fortschritte in der Behandlung dieser Erkrankung gemacht, immer das Ziel vor Augen die Lebensqualität zu verbessern.

Mit ca. 80000 Operationen jährlich in Deutschland und ca. 1 Million weltweit ist der aortokoronare Bypass (ACB), als eine der operativen Therapiemöglichkeiten der KHK, hierzulande eine der am häufigsten durchgeführten Operationen. Wie auch in unserer Studie, erfolgt der Eingriff in den meisten Fällen unter Zuhilfenahme der extrakorporalen Zirkulation (EKZ), also der Verwendung einer Herz- Lungen- Maschine (HLM), einer standardisierten Operation, mit der Zielsetzung die Wiederherstellung der Koronarperfusion zu gewährleisten. Eine andere Möglichkeit ist das minimalinvasive Verfahren der »off pump coronary artery bypass« (OPCAB), bei dem auf die Verwendung der HLM verzichtet wird.

Wie jeder chirurgische Eingriff ist auch die ACB- Operation mit allgemeinen und speziellen Risiken verbunden. Besonders hervorzuheben sind in diesem Zusammenhang intra- und postoperativ auftretende Blutungen, die mit zu den häufigsten Komplikationen zählen.

Durch die Exposition des Patientenblutes mit den künstlichen Oberflächen der HLM und der Gewebereaktion in der Wundfläche, kommt es zur Induktion einer massiven Entzündungsreaktion und Aktivierung der Gerinnungskaskade. Hierdurch entsteht ein starker thrombogener Stimulus, einerseits ausgelöst durch das extrinsische System während der Gewebsverletzung, andererseits

durch die Aktivierung des intrinsischen Systems auf den nichtendothelialen Oberflächen der HLM. Dadurch kommt es zur Produktion, Freisetzung und Zirkulation von vasoaktiven und zytotoxischen Substanzen, die zur Zellnekrose führen können. Die körpereigenen antikoagulatorischen Substanzen wie Antithrombin, Protein C und S sowie Plasmin, sind nach kurzer Zeit nicht mehr in ausreichendem Maß verfügbar um die Thrombinproduktion zu neutralisieren. Durch die Aktivierung der Thrombozyten kommt es zur Thrombozytopenie und deren Funktionsverlust. Eine extrakorporale Zirkulation ist nur durch die Verwendung von Heparin möglich, um ein Equilibrium zwischen prokoagulatorisch und antikoagulatorisch wirksamen Substanzen aufrecht zu erhalten. Die beschriebenen Reaktionen können zu einer Verbrauchs-koagulopathie und somit zu vermehrten Blutungen führen. Auch ein postoperativer Heparin – Rebound, nach Antagonisierung mit Protamin, kann postoperative Blutungen provozieren (Cohn et al, 2008).

Durch diese Blutverluste kann die Transfusion von Fremd- oder Eigenblutkonserven während und nach der Operation notwendig werden. Bei der Verabreichung von Fremdblut kann es zu immunologisch bedingten Transfusionszwischenfällen beim Empfänger kommen, die eine Reaktion mit Bildung von Antikörpern gegen Bestandteile des Blutplasmas hervorrufen können. Leider muss heutzutage immer noch mit dem Risiko einer über Blutprodukte übertragenen Infektion gerechnet werden. Neben den Hepatitis B- und C- Viren, sind Übertragungen von Epstein- Barr- Viren (EBV), dem Cytomegalievirus (CMV) und dem Humanen Immundefizienz Virus (HIV) möglich.

Um dieses Risiko möglichst gering zu halten, können Eigenblutspenden verwendet werden und intraoperativ kann mit dem »Cell Saver« oder mittels Hämofiltration aus dem Reservoir gewonnenes Blut retransfundiert werden.

Durch den Einsatz von Medikamenten wie Aprotinin (Trasylol®) versuchte man die Blutgerinnung zu optimieren, um Blutverluste intra- und postoperativ zu minimieren.

Bis zu 5% der Patienten die sich einer Bypassoperation unterziehen, müssen aufgrund einer konservativ nicht beherrschbaren Blutung reoperiert werden. Die Reoperation steigert die Mortalität und postoperative Morbidität um das drei- bis

vierfache, verlängert die durchschnittliche Verweildauer und hat einen messbaren Effekt auf die Kosten für das Gesundheitssystem (Hausenloy DJ et al 2008).

1.2 Zielsetzung der Studie

Mehrere Autoren berichteten über erhöhte Mortalität und höhere Inzidenz an Endorganschäden, wie Apoplex, Myokardinfarkt und Niereninsuffizienz unter Verwendung von Aprotinin (Karkouti et al 2006, Mangano et al 2006, Shaw et al 2008, Schneeweiss et al 2008, Fergusson et al 2008).

Ziel dieser retrospektiven Untersuchung von Patientendaten aus der Herzchirurgie war es, herauszufinden ob die intraoperative Applikation von Aprotinin nach festgelegtem Schema die perioperative Komplikationsrate auch in unserem Patientengut erhöht.

Folgende Fragestellungen sind zu betrachten:

- Hat die intraoperative Gabe von Aprotinin Einfluss auf die Nierenfunktion, gemessen am Kreatininwert?
- Ist die Inzidenz eines postoperativen Apoplexes bzw. Myokardinfarktes erhöht?
- Ist die Mortalität in der Gruppe der Patienten die intraoperativ Aprotinin erhalten haben erhöht?
- Führt das Medikament zu geringeren perioperativen Blutverlusten und somit zur Reduzierung von Bluttransfusionen?

1.3 Die Koronare Herzkrankheit (KHK)

Die KHK ist die Manifestation der Atherosklerose in den Herzkranzarterien. Bedingt durch flusslimitierende Koronarstenosen kommt es zur Koronarinsuffizienz, die ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und –angebot darstellt. (Herold et al., 2006)

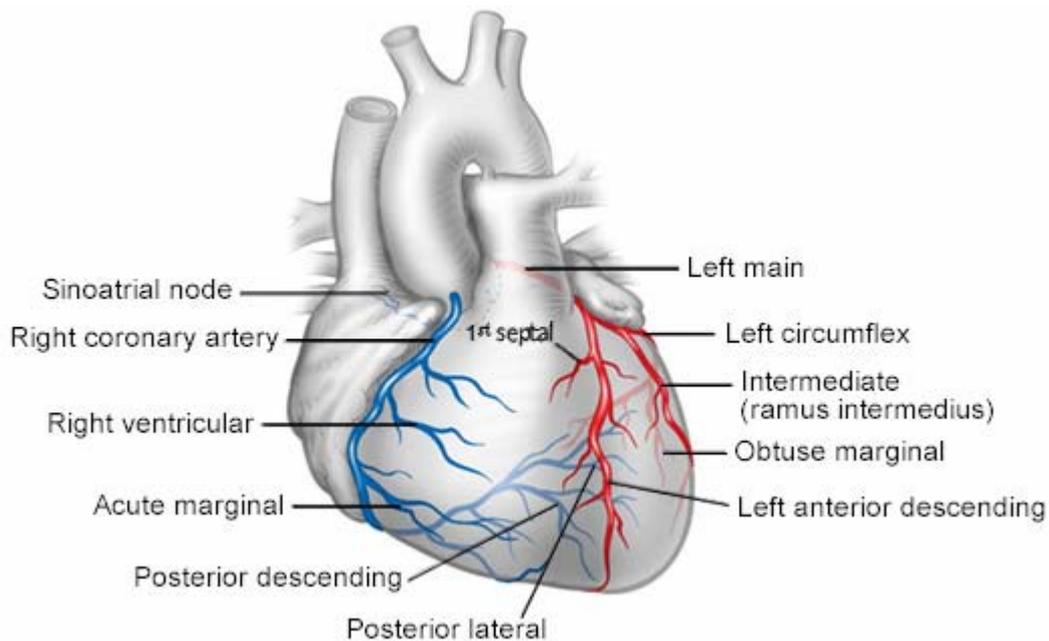


Abbildung 1 Schematische Darstellung der Koronararterien (www.ctsnet.org)

1.3.1 Ätiologie und Pathogenese

Haupttrisikofaktoren für die Entstehung einer KHK sind Zigarettenrauchen, arterielle Hypertonie, LDL-Cholesterin-Erhöhung, HDL-Cholesterin-Erniedrigung und Diabetes mellitus. Weitere sichere Risikofaktoren sind genetische Prädisposition, männliches Geschlecht, hohes Lebensalter, Adipositas und körperliche Inaktivität sowie erhöhte Lipoprotein A Serumspiegel und eine »Typ A«-Persönlichkeit. Der über Jahre andauernde Prozess, beginnt häufig schon im Kindesalter, wo schon subintimale Fettablagerungen, sogenannte »fatty streaks« nachweisbar sind. Infolge der lokalen Produktion von Wachstumsfaktoren wird die Proliferation von Bindegewebe und Myozyten gefördert, die zur Bildung von »fibrösen Plaques« führen. Diese können von sogenanntem »Neo-Endothel« abgedeckt werden. Durch weitere Schädigung des Gefäßendothels kommt es zur Freilegung thrombogenen subintimalen Gewebes auf dem sich ein appositionell wachsender Thrombus bildet, der das Gefäßlumen teilweise oder

ganz verlegen kann. Ab einer Lumeneinengung von mehr als 50% resultiert eine regionale Perfusionsstörung der distal der Stenose gelegenen Bezirke unter Belastung. Je nach Anzahl der verengten großen Koronararterien wird in eine Ein-, Zwei- oder Dreigefäßerkrankung unterschieden (Renz-Polster et al, 2001).

1.3.2 Klinik der KHK

Die Erstmanifestation der KHK ist in 40% der Fälle die stabile Angina pectoris (AP), weitere 40% machen das akute Koronarsyndrom und den Myokardinfarkt aus und 20% manifestieren sich erstmals durch den plötzlichen Herztod. Eine AP tritt ab einer kritischen Koronarstenose von circa 75% auf. Die Patienten klagten über retrosternal lokalisierte Schmerzen die in die oberen Extremitäten in den Hals und Unterkiefer sowie in das Epigastrium ausstrahlen können. Die typische AP tritt oft belastungsabhängig auf und klingt durch Ruhe oder nach Nitro-Einnahme wieder ab (Herold et al, 2006).

1.3.3 Diagnostik und Therapie der KHK

Die Anamnese ist von entscheidendem Einfluss auf die Einschätzung der Wahrscheinlichkeit einer relevanten KHK. Hierbei spielt die genaue Feststellung der Art der Beschwerden, die Einschätzung der körperlichen Belastbarkeit und die Erfassung der bereits o.g. Risikofaktoren eine herausragende Rolle (Dietz et al, 2003).

An nichtinvasiven Verfahren bei stabiler AP stehen das Ruhe- und Belastungs-EKG, sowie die Echokardiographie im Vordergrund. Die Echokardiographie erlaubt unter anderem indirekte Rückschlüsse auf die Myokardperfusion über die Analyse der Wandbewegungen und dient zur Beurteilung der linksventrikulären Pumpfunktion (Gersh et al 1997). Weitere etablierte bildgebende Verfahren sind die Stressechokardiographie, sowie die Myokardszintigraphie inklusive der SPECT- (Single-Photon-Emissionscomputertomographie) und PET- (Positronen-emissionstomographie) Technik. Neuere nichtinvasive Methoden wie die MSCT (Mehrschichtcomputertomographie), welche eine hochqualitative Darstellung der Koronarien erlaubt, sowie die MRT (Magnetresonanz-

tomographie), die eine exakte Visualisierung der Herzfunktion, -perfusion und -vitalität möglich macht, werden in den kommenden Jahren die Wertigkeit der klassischen diagnostischen Verfahren ändern (Dewey et al, 2004).

Goldstandard in der Diagnostik der KHK ist die selektive Koronarangiographie. Über die Kontrastmitteldarstellung der Koronarien liefert sie wegweisende Informationen zu Lokalisation, Schweregrad und Morphologie der Stenosen sowie zur Kollateralversorgung. Die im selben Eingriff durchführbare Laevokardiographie erlaubt die zuverlässige Abschätzung der linksventrikulären Funktion. Die Anzahl der erkrankten Koronargefäße und die linksventrikuläre Funktion sind gewichtige Parameter für die Abschätzung der Prognose des Patienten sowie zur Therapieplanung (Bestehorn & Roskamm, 1996).

Im wesentlichen gliedert sich die Therapie der KHK in die Sekundärprophylaxe, die medikamentöse Therapie und die Revaskularisationsverfahren.

Die medikamentöse Therapie hat das Ziel, das Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und -verbrauch durch den Einsatz von hämodynamisch wirksamen Substanzen wie Nitraten, β -Rezeptorenblockern oder ACE-Hemmern zu beeinflussen. Durch den Einsatz von Thrombozytenaggregationshemmern, soll die Entstehung eines okkludierenden Appositionsthrombus im Bereich der atherosklerotischen Plaques verhindert werden. Wenn sich die medikamentöse Therapie als unzureichend erweist, sind interventionelle Verfahren als nächste Therapiestufe indiziert.

Die Indikationen zur Revaskularisationstherapie mittels perkutaner transluminaler koronarer Angioplastie (PTCA), werden gemäß den Leitlinien der European Society of Cardiologists in prognostische und symptomatische unterteilt. Demnach besteht bei AP CCS I-IV trotz medikamentöser Therapie bei Ein- und Mehrgefäßerkrankungen, ohne Diabetes, keine prognostische jedoch eine symptomatische Indikation und bei deutlicher großer Ischämie bei oligosymptomatischen Patienten eine eingeschränkte prognostische Indikation. Bringen die bisher genannten therapeutischen Möglichkeiten keine Beschwerdebesserung ist die Indikation für ein chirurgisches Verfahren gegeben. Bei Mehrgefäßerkrankung, insbesondere bei Hauptstammstenose, schlechter EF, Diabetikern und vollständiger Revaskularisationsmöglichkeit ist

eine symptomatische und prognostische Indikation zur Bypassoperation gegeben (Bonzel et al 2008).

1.4 Die aortokoronare Bypassoperation

Die konventionelle aortokoronare Bypassoperation wird unter Einsatz der Herz Lungen-Maschine bei milder Hypothermie und unter Induktion eines mittels Kardioplegie induzierten Herzstillstands durchgeführt. Operationszugang ist die mediane Sternotomie. Als Grafts werden in der Regel die Vena saphena magna, die Arteria thoracica interna und die Arteria radialis verwendet. Zur Überbrückung der Koronararterienstenose werden die venösen Grafts, sowie Grafts aus der A. radialis, mit der Aorta ascendens und der Koronararterie distal der Stenose anastomosiert, die arteriellen Bypässe durch die A. mammaria interna direkt distal der Stenosen der entsprechenden Koronarien anastomosiert. Allgemein anerkannte Operationsindikationen stellen die medikamentös nicht mehr behershbare AP, die Hauptstammstenose der linken Koronararterie und die 3-Gefäßerkrankung dar.

Alternativ ergibt sich bei spezieller Indikation die Möglichkeit des off-pump Koronararterien-Bypass (OPCAB), ebenfalls über eine Sternotomie, jedoch ohne die für den Patienten sehr belastende Verwendung einer EKZ. Auch bei dem minimal-invasiven direkten Koronararterien-Bypass (MIDCAB) durch links anterolaterale Minithorakotomie wird am schlagenden Herzen und ohne Einsatz der Herz-Lungen-Maschine gearbeitet. Auch in der Herzchirurgie nehmen Operationsverfahren mit endoskopischen Arbeitstechniken Einzug. Bei einem Anteil von unter 1 ‰ spielen diese klinisch jedoch keine entscheidende Rolle und seien hier nur am Rand erwähnt.

Die perioperative Letalität der konventionellen Herzbybpassoperation wird im allgemeinen zwischen 2% und 5% angegeben (Kurki et al, 1996; Geissler et al, 2000; Sadeghi et al, 2002; Baretta et al, 2002; Jarvinen et al, 2003; Dinh et al, 2008).

In den letzten Jahrzehnten sind die perioperativen Sterblichkeitsraten stetig zurückgegangen, obwohl das Patientengut älter, kränker und somit das individuelle Risiko höher geworden ist (Ferguson et al, 2002).

Aufgrund des steten Wandels sind fortwährende Analysen von perioperativen Parametern unabdingbar, um die Letalität weiter zu senken und Komplikationen zu vermeiden.

1.5 Medikamentöse Reduzierung des Blutverlustes

Um den Blutverlust bei großen kardiochirurgischen Eingriffen zu reduzieren wurde unter anderem das seit 1953 erhältliche Medikament Trasylol® (Fa. Bayer, Leverkusen, Deutschland) mit dem Wirkstoff Aprotinin verwendet. Es war in 0,9 prozentiger steriler Kochsalzlösung gelöst (ca.70 mg Aprotinin in 50ml 0,9% NaCl). Eine Flasche Trasylol® à 50ml Volumen enthielt 500 000 KIE (Kallikrein inhibitorische Einheiten) Aprotinin, was einer Konzentration von 10 000 KIE/ml Trasylol® entsprach. Eine KIE ist als die Inhibitormenge definiert, die von zwei Kallikreineinheiten die Hälfte zu hemmen vermag (Trautschold et al, 1965).

1930 wurde Aprotinin erstmals von Kraut et al. in Parotis, Lymphknoten, Leber, Milz und Rückenmark des Rindes isoliert und als Kallikreininhibitor beschrieben (Kraut et al. 1930). Es ist ein unspezifischer Serinproteinasen-Inhibitor, bestehend aus 58 Aminosäuren. Es besitzt die Fähigkeit zur Hemmung von Trypsin, Chymotrypsin, Kallikrein und Plasmin und gehört zur Familie der Kunitz-Typ-Inhibitoren (Kunitz et al, 1936). Zusätzlich ist es ein starkes Antifibrinolytikum (Longstaff, 1994). So lässt sich die hämostatische Eigenschaft von Aprotinin zum einen mit der Hemmung der Komplementaktivierung und zum anderen mit einer Hemmung der Fibrinolyse erklären.

Die Plasmahalbwertszeit wird mit weniger als zwei Stunden angegeben (Westaby, 1993). Es verteilt sich im Extrazellulärraum, reichert sich kurzfristig in der Leber an, wird sodann in den Nierenglomeruli frei filtriert und innerhalb weniger Stunden zu 90% im Bürstensaum der proximalen Tubuli der Niere eingelagert. Dort verbleibt es für bis zu 24h und wird dann binnen fünf bis sechs Tagen abgebaut (Fischer und Knupfer, 1983; Waxler et al, 2003).

Die Aprotinin-Plasmakonzentration, die für eine Hemmung der Plasminaktivität gefordert wird (50-125 KIE/ml) ist kleiner als jene, welche man zur Hemmung der

Kallikreinaktivität benötigt (200-250 KIE/ml). Die Gabe von 2×10^6 KIE reicht aus um eine Plasmakonzentration von 200 KIE/ml zu erreichen (Findley und Kufner, 2003; Hardy et al, 1992; Levy et al, 1994; Westaby, 1993).

2. Patienten und Methoden

2.1 Patientenauswahl

In der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Auswertung der Daten von 866 Patienten (n=866). Diese unterzogen sich aufgrund einer koronaren Herzerkrankung im Zeitraum von Januar 2003, bis Dezember 2004 einer aorto-koronaren-Bypass-Operation in der Abteilung für Herzchirurgie der Justus-Liebig-Universität Gießen. Ausgeschlossen wurden diejenigen Patienten die im gleichen Eingriff einen Herzklappenersatz bekamen.

Die Patienten denen intraoperativ Aprotinin verabreicht wurde (n= 526), wurden der Kontrollgruppe (n=340) ohne Medikamentenapplikation gegenübergestellt. Die Zuteilung zu den einzelnen Gruppen erfolgte abhängig vom intraoperativen Verlauf subjektiv durch den Chirurgen. Als grobe Richtlinie wurde diese Entscheidung vor allem am intraoperativen Blutverlust bzw. der Blutungsneigung festgemacht.

Die Patienten aus unserem Patientengut denen intraoperativ Aprotinin verabreicht wurde (n=526), bekamen nach standartisiertem Schema 100 ml Trasylo[®].

2.2 Datenspeicherung und Auswertung

Zur Erfassung der 96 Parameter pro Patient wurde ein Programm in Microsoft Office Access 2003 geschrieben. Hierdurch war die Digitalisierung der Daten aus den Krankenblättern vereinfacht. Zur statistischen Auswertung wurden sämtliche Informationen in eine Microsoft Office Excel 2003 Tabelle extrahiert. Die

statistische Analyse erfolgte mit dem Programm SPSS für Windows (SPSS Inc., Chicago).

2.3 Erhobene Parameter

Biometrie	Geschlecht (w/m)
	Alter (Jahre)
	Größe (cm)
	Gewicht (kg)
	Body-Mass-Index (kg/m ²)

Tab. 1: Biometrische Parameter

Präoperative Parameter	NYHA – Klassifikation (I-IV)
	Myokardinfarkt (innerhalb der letzten 90 Tage, länger als 91 Tage, unbekannt)
	Rhythmusstörungen (Vorhofflimmern, Kammerflimmern, andere)
	kardiale Dekompensation (innerhalb der letzten 48h, in den letzten 3 Wochen, länger als 3 Wochen, unbekannt)
	kardiale Voroperationen
	intraaortale Ballonpumpe
	Dringlichkeit der OP (elektiv, dringlich, Notfall, ultima ratio)
	Hypertonie (unbehandelt, behandelt, unbekannt)
	Hypercholesterinämie (unbehandelt, behandelt, unbekannt)
	Hepatopathie (Hepatitis, Zirrhose, andere, unbekannt)
	Diabetes mellitus (unbehandelt, diätetisch, orale Medikation, Insulin, unbekannt)

	Nikotinabusus (Nichtraucher, Ex-Raucher, rauchte innerhalb der letzten 2 Monate, unbekannt)
	Nierenfunktion (normal, kompensiert, dialysepflichtig, Transplantat)
	COPD
	restriktive Lungenerkrankung
	neurologisches Defizit
	periphere arterielle Verschlusskrankheit
	cerebrovaskuläre Stenose
	Hauptstammstenose
	Koronarklassifikation (Anzahl der betroffenen Koronarien)
	Ejektionsfraktion (%)
	LVEDP (mmHg)
	Nitrate intravenös
	Inotrope intravenös
	Thrombozytenfunktionshemmer (oral, intravenös, Kombination, unbekannt)
Bronchodilatoren	
Steroide	

Tab. 2: Präoperativer Status

Präoperatives Labor	
	Hämoglobin (g/l)
	Thrombozyten (giga/l)
	Quick (%)
	PTT (sek)
	Kreatinin (mg/dl)
	CRP (mg/l)

Tab. 3: ausgewählte Laborparameter präoperativ

Intraoperative Parameter	Operationsdauer (min)
	Aufnahmediagnosen (ICD)
	Prozeduren (OPS)
	verwendete Grafts (Herkunft, Vene/Arterie)
	sonstige Grafts (Biocompound, Kunststoff, andere)
	periphere Anastomosen
	Bypasszeit (min)
	Aortenklemmzeit (min)
	Off-Pump/On-Pump
	Maschinenbilanz (ml)
	verwendete Kardioplegielösung (Bretschneider, Eppendorf, Kirklin, Kirsch, St.Thomas, Kombination, andere)
	linksventrikuläre Aneurysmaresektion
	Aprotiningabe (ja/nein)
	intraoperative Komplikationen (LCO, Hypoxämie, andere)
	Transfusion Erythrozytenkonzentrate (ml)
	Transfusion Thrombozytenkonzentrate (ml)
	Transfusion FFP (ml)

Tab. 4: intraoperativ erhobene Parameter

Postoperative Parameter	Beatmungsdauer (h)
	intraaortale Ballonpumpe (ja/nein)
	Drainagemenge 24h (ml)

	Drainagenmenge gesamt (ml)
	Transfusion Erythrozytenkonzentrate (ml)
	Transfusion Thrombozytenkonzentrate (ml)
	Transfusion FFP (ml)
	Hämofiltration
	Rethorakotomie (Blutung, LCO, Tamponade, Ischämie, Wundinfektion, Dissektion, instabiles Sternum, Chylothorax, Mediastinitis, andere, keine)
	Reanimation
	Rhythmusstörungen (Vorhofflimmern, Kammerflimmern, andere Rhythmusstörungen, keine)
	Neurologische Komplikationen (Durchgangssyndrom, TIA, PRIND, Apoplex, keine)
	Sepsis
	Pneumonie
	Katecholaminbedarf auf ITS
	Aufenthaltsdauer ITS (Tage)
	Krankenhausverweildauer (Tage)
	Todesursache (kardial, Sepsis, neurologisch, Multiorganversagen, andere)

Tab. 5: postoperativ erhobene Parameter

Postoperatives Labor	Hämoglobin 1. Wert (g/l)
	Hämoglobin niedrigster Wert (g/l)
	Hämoglobin bei Entlassung (g/l)
	Thrombozyten (giga/l)
	Quick (%)
	PTT (sek)
	Kreatinin höchster Wert (mg/dl)

	CRP 2.Tag(mg/l)
	CKMB (U/l)
	CK (U/l)

Tab. 6: ausgewählte Laborparameter postoperativ

Alle oben aufgeführten qualitativen Merkmale ohne weitere Erläuterung wurden als ja/nein Entscheidung erfasst.

2.4 Statistische Methoden

Die Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit Beratung des Instituts für medizinische Informatik der Universität Gießen.

Die deskriptive Darstellung der untersuchten Parameter erfolgt in Textform sowie tabellarisch mit der Darstellung des arithmetischen Mittelwertes, Minimum und Maximum und der Standardabweichung.

Quantitative Merkmalsausprägungen wie Laborparameter und ihre Korrelationen wurden mit dem Chi-Quadrat Test nach Pearson und dem exakten Test nach Fisher berechnet.

Dichotome Variablen wie Komplikationen und Ereignisse wurden ebenfalls mittels Chi-Quadrat Test nach Pearson sowie dem exakten Test nach Fisher ausgewertet.

Der Korrelationskoeffizient ist ein Maß für den Zusammenhang von zwei Merkmalen. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 5% ($p < 0,05$) wurde die Nullhypothese verworfen und die geprüften Daten als signifikant unterschiedlich angesehen.

3. Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik des Gesamtkollektivs

Untersucht wurden insgesamt 866 Patienten die sich in den Jahren 2003 und 2004 einem revaskulisierendem Eingriff unterzogen. Davon waren 76,4 % (n= 662) männlich und 23,6 % (n= 204) weiblich. Das mittlere Alter der Patienten betrug 67 Jahre, der Jüngste war 36 Jahre alt, der Ältteste 93.

1,9% (n=16) litten an einer 1-Gefäßerkrankung, 18,5% (n=160) an einer 2-Gefäßerkrankung und 79,6% (n=678) an einer 3-Gefäßerkrankung. Bei 24,6% (n=213) war eine Hauptstammstenose größer oder gleich 50% festgestellt worden.

Hinsichtlich der Herzinsuffizienz waren 3,3% (n=27) in NYHA Klasse I eingestuft, 45,8% (n=374) NYHA Klasse II, 40,3% (n=329) NYHA Klasse III und 7,1% (n=58) NYHA Klasse IV.

71,8% (n=622) waren elektive Eingriffe zur Myokardrevaskularisation, 26,1% (n=226) dringlich und 2,1% (n=18) als Notfallindikation deklariert.

Bei 3,9% (n=34) der Patienten war keine arterielle Hypertonie bekannt, in 3,1% (n=27) lag eine unbehandelte Hypertonie vor und 92,9% (n=804) wurden mit einer behandelten arteriellen Hypertonie operiert.

Bei 14,7% (n=127) lagen normale Blutfettwerte vor, in 34,3% (n=297) der Fälle eine unbehandelte Hypercholesterinämie und in 51% (n=442) eine behandelte Hypercholesterinämie.

Bei 64,7% (n=560) gab es keinen Anhalt für einen Diabetes Mellitus Typ II, in 7,6% (n=66) wurde er diätetisch behandelt, 12,9% (n=112) waren mit einer oralen Medikation eingestellt und 14,4% (n=125) insulinpflichtige Diabetiker.

Laut Anamnesebögen waren 42,1% (n=365) Nichtraucher, 23,6% (n=204) abstinente Exraucher und 27,8% (n=241) Raucher.

Die durchschnittliche Operationszeit betrug 240 Minuten, bei einer minimalen Dauer von 112 Minuten und einer maximalen Dauer von 705 Minuten.

8,8% der Patienten (n=76) wurden ohne Unterstützung der HLM operiert, 91,2% (n=790) bei laufender HLM.

3.2 Deskriptive Statistik der Vergleichsgruppen

Es wurden zwei Gruppen gebildet und gegenübergestellt. In der Medikamentengruppe (intraoperativer Verabreichung von 100ml Trasylo®) befanden sich 60,7% (n=526) der Patienten des Gesamtkollektivs, in der Kontrollgruppe befanden sich die restlichen 39,3% (n=340, ohne intraoperativer Medikamentengabe). Im Folgenden eine tabellarische Übersicht der beiden Gruppen und ihrer Verteilungen.

Geschlecht	Aprotinin nein	Aprotinin ja	Gesamt
männlich	265 (77,9%)	397 (75,5%)	662 (76,4%)
weiblich	75 (22,1%)	129 (24,5%)	204 (23,6%)
Gesamt	340 (100%)	526 (100%)	866 (100%)

Tab.7: Geschlechterverteilung Medikamentengabe

NYHA	Aprotinin nein	Aprotinin ja	Gesamt
I	8 (2,5%)	19 (3,8%)	27 (3,3%)
II	149 (46,7%)	225 (45,2%)	374 (45,8%)
III	129 (40,4%)	200 (40,2%)	329 (40,3%)
IV	21 (6,5%)	37 (7,4%)	58 (7,1%)
Fehlend	12 (3,8%)	17 (3,4%)	29 (3,5%)
Gesamt	319 (100%)	498 (100%)	817 (100%)

Tab.8: New York Heart Association Klassifikation

Dringlichkeit	Aprotinin nein	Aprotinin ja	Gesamt
elektiv	233 (68,5%)	389 (74,0%)	622 (71,8%)
dringlich	97 (28,5%)	129 (24,5%)	226 (26,1%)
notfallmäßig	10 (2,9%)	8 (1,5%)	18 2,1%)
Gesamt	340 (100%)	526 (100%)	866 (100%)

Tab.9: Dringlichkeit

Kardiale Voroperationen	Aprotinin nein	Aprotinin ja	Gesamt
nein	323 (95,0%)	501 (95,2%)	824 (95,2%)
ja	17 (5,0%)	25 (4,8%)	42 (4,8%)
Gesamt	340 (100%)	526 (100%)	866 (100%)

Tab.10: kardiale Voroperationen

Hypertonie	Aprotinin nein	Aprotinin ja	Gesamt
nein	19 (5,6%)	15 (2,9%)	34 (3,9%)
ja, unbehandelt	12 (3,5%)	15 (2,9%)	27 (3,1%)
ja, behandelt	308 (90,9%)	496 (94,3%)	804 (92,9%)
Gesamt	339 (100%)	526 (100%)	865 (100%)

Tab.11: arterielle Hypertonie

Hypercholesterinämie	Aprotinin nein	Aprotinin ja	Gesamt
nein	54 (15,9%)	73 (13,9%)	127 (14,7%)
ja, unbehandelt	111 (32,6%)	186 (35,4%)	297 (34,3%)
ja, behandelt	175 (51,5%)	267 (50,8%)	442 (51,0%)
Gesamt	340 (100%)	536 (100%)	866 (100%)

Tab.12: Hypercholesterinämie

Hauptstammstenose	Aprotinin nein	Aprotinin ja	Gesamt
nein	251 (73,8%)	401 (76,4%)	652 (75,4%)
ja, größer oder gleich 50%	89 (26,2%)	124 (23,6%)	213 (24,6%)
Gesamt	340 (100%)	525 (100%)	865 (100%)

Tab.13: Koronarklassifikation Teil 1

Koronarklassifikation	Aprotinin nein	Aprotinin ja	Gesamt
1-Gefäßerkrankung	9 (2,7%)	7 (1,3%)	16 (1,9%)
2-Gefäßerkrankung	73 (21,5%)	87 (16,6%)	160 (18,5%)
3-Gefäßerkrankung	257 (75,8%)	430 (82,1%)	687 (79,6%)
Gesamt	339 (100%)	524 (100%)	863 (100%)

Tab.14: Koronarklassifikation Teil 2

Diabetes mellitus Typ II	Aprotinin nein	Aprotinin ja	Gesamt
nein	225 (66,2%)	335 (63,7%)	560 (64,7%)
ja, diätetisch behandelt	25 (7,4%)	41 (7,8%)	66 (7,6%)
ja, orale Medikation	42 (12,4%)	70 (13,3%)	112 (12,9%)
ja, insulinpflichtig	46 (13,5%)	79 (15,0%)	125 (14,4%)
ja, unbehandelt	2 (0,6%)	1 (0,2%)	3 (0,3%)
Gesamt	340 (100%)	526 (100%)	866 (100%)

Tab.15: Diabetes mellitus Therapie

Nikotinkonsum	Aprotinin nein	Aprotinin ja	Gesamt
hat nie geraucht	135 (41,9%)	230 (47,1%)	365 (45,1%)
Raucher	111 (34,5%)	130 (26,6%)	241 (29,8%)
Exraucher	76 (23,6%)	128 (26,2%)	204 (25,2%)
Gesamt	322 (100%)	488 (100%)	810 (100%)

Tab.16: Rauchgewohnheiten

Thrombozytenaggregationshemmer	Aprotinin nein	Aprotinin ja	Gesamt
präoperativ abgesetzt	111 (32,8%)	129 (24,8%)	240 (27,9%)
präoperativ eingenommen	227 (67,2%)	392 (75,2%)	619 (72,1%)
Gesamt	338 (100%)	521 (100%)	859 (100%)

Tab.17: präoperative Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern

Die in Tabelle 7 – 17 wiedergegebenen Daten beider Gruppen sind statistisch ohne signifikante Differenz bezüglich der Merkmale und somit vergleichbar.

Im Folgenden werden diese Gruppen hinsichtlich eines Anstiegs des postoperativen Kreatininwertes, als Indikator der Nierenfunktion, des Auftretens eines thromboembolischen Ereignisses wie Myokardinfarkt und Apoplex, der Gesamtmortalität und postoperativen Blutverlust sowie Transfusionsbedarf verglichen.

3.3 Nierenfunktion

Im Gesamtkollektiv der Patienten waren 74,5% (n=645) ohne bekannte Nierenfunktionsstörung, 24,1% (n=209) Niereninsuffiziente im Stadium der kompensierten Retention, 1% (n=9) dialysepflichtig und 0,3% (n=3) Nierentransplantierte. Zur Auswertung kamen der unmittelbar präoperative und der höchste postoperative Kreatininwert gemessen in mg/dl. Die folgende Tabelle zeigt die Verteilung der intraoperativen Applikation von Aprotinin (Trasylo®) in den verschiedenen Gruppen.

Nierenfunktion	Aprotinin nein	Aprotinin ja	Gesamt
normal	246 (72,4%)	399 (75,9%)	645 (74,5%)
insuffizient	88 (25,9%)	121 (23,0%)	209 (24,1%)
dialysepflichtig	4 (1,2%)	5 (1,0%)	9 (1,0%)
Transplantat	2 (0,6%)	1 (0,2%)	3 (0,3%)
Gesamt	340 (100%)	526 (100%)	866 (100%)

Tab.18: Medikamentenapplikation und Nierenfunktion

Die Verteilung der Patienten auf die beiden Gruppen lässt auf eine Vergleichbarkeit schließen. Aufgrund der geringen Fallzahlen werden hier nur die statistisch relevanten Gruppen der nierengesunden (n=645) mit der Gruppe der niereninsuffizienten (n=209) verglichen. Der Chi-Quadrat Test nach Pearson ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied in den beiden Gruppen (p=0,55) hinsichtlich Ihrer Homogenität.

Eine neu auftretende Niereninsuffizienz sollte über den Kreatininwert definiert werden. Hierzu wurde ein Anstieg des Kreatininwertes präoperativ zu postoperativ um das Doppelte oder mehr als ausschlaggebend angesehen und ein entsprechender Quotient gebildet.

In Tabelle 19 zeigt sich mit dem Chi-Quadrat Test, dass zwischen Nierengesunden und Niereninsuffizienten kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,66$) hinsichtlich einer Kreatininwerterhöhung ergibt. So scheint eine präoperative Niereninsuffizienz im Stadium der kompensierten Retention in unserem Patientengut keine relevante Auswirkung auf eine postoperative Kreatininwerterhöhung zu haben.

Nierenfunktion präoperativ	Quotient < 2	Quotient \geq 2	Gesamt
normal	620 (97,2%)	18 (2,8%)	638 (100%)
insuffizient	198 (95,7%)	9 (4,3%)	207 (100%)
dialysepflichtig	9 (100%)	0 (0%)	9 (100%)
Transplantat	3 (100%)	0 (0%)	3 (100%)
Gesamt	830 (96,8%)	27 (3,2%)	857 (100%)

Tab.19: präoperative Nierenfunktion und neu aufgetretene Niereninsuffizienz

Im Folgenden werden nun die beiden Gruppen miteinander verglichen. In der Gruppe mit intraoperativer Aprotiningabe ergab sich bei 2,5% der Patienten ($n=13$) eine neu aufgetretene Niereninsuffizienz, bei 97,5% der Patienten ($n=509$) zeigte sich ein weniger ausgeprägter Anstieg oder normale Kreatininwerte postoperativ.

Bei 4,2% der Patienten ($n=14$) aus der Kontrollgruppe ergab sich eine neu aufgetretene Niereninsuffizienz, bei 95,8% der Patienten ($n=321$) nicht (siehe Tabelle 20). In unserem Patientenkollektiv zeigt sich somit eher ein leichter Vorteil für die Patienten mit Applikation von Aprotinin während der Operation. Statistisch signifikant ($p=0,23$) ist der Unterschied gemessen mit dem exakten Test nach Fisher nicht.

Aprotinin	Quotient < 2	Quotient ≥ 2	Gesamt
nein	321 (95,8%)	14 (4,2%)	335 (100%)
ja	509 (97,5%)	13 (2,5%)	522 (100%)
Gesamt	830 (100%)	27 (100%)	857 (100%)

Tab.20: neu aufgetretene Niereninsuffizienz in den Vergleichsgruppen allgemein

Zuletzt blieb herauszufinden inwieweit sich eine Aprotininapplikation auf eine präoperative bekannte Nierenfunktionsstörung auswirkte.

Bei den Patienten ohne präoperativ bekannte Nierenfunktionsstörung, ergab sich in der Medikamentengruppe bei 2,8% (n=11) eine postoperativ neu aufgetretene Niereninsuffizienz, definiert über die oben genannten Kriterien, in der Kontrollgruppe bei 2,9% (n=7). Es ergab sich bei einem $p=1,0$ keine statistische Signifikanz, gemessen mit dem exakten Test nach Fisher (siehe Diagramm1).

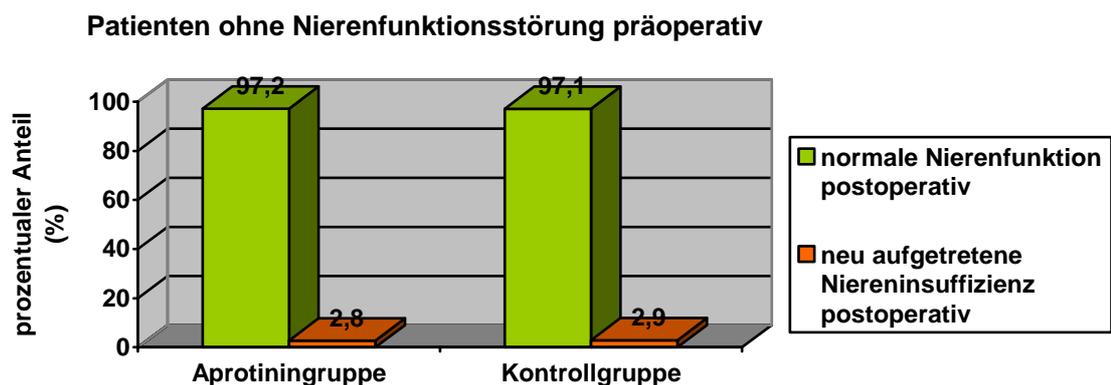


Diagramm1:

Bei den Patienten mit präoperativ bekannter Niereninsuffizienz im Stadium der kompensierten Retention, traten in der Medikamentengruppe bei 1,7% (n=2) eine postoperative Niereninsuffizienz auf, in der Kontrollgruppe bei 8,1% (n=7). Es ergab sich bei einem $p=0,04$ eine statistische Signifikanz, gemessen mit dem exakten Test nach Fisher. Aprotinin erbrachte somit in der Gruppe der Niereninsuffizienten im Stadium der kompensierten Retention einen Vorteil hinsichtlich einer postoperativen Nierendekompensation im Vergleich zur Kontrollgruppe (siehe Diagramm 2).

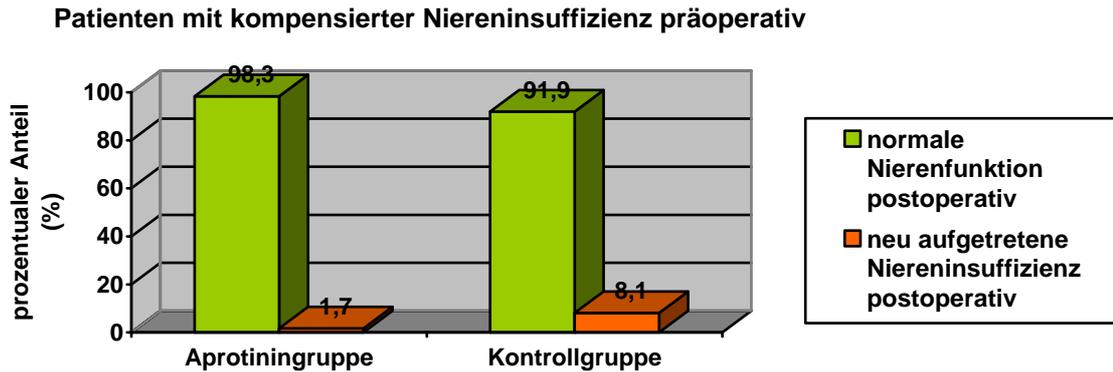


Diagramm 2:

3.4 Myokardinfarkt

Kein anamnestisch dokumentierter Myokardinfarkt war bei 47,6% (n=412) aufgetreten, bei 28,7% (n=248) war innerhalb der letzten 90 Tage präoperativ ein Myokardinfarkt aufgetreten und bei 23,7% (n=205) lag das Geschehen länger als 91 Tage zurück.

Die folgende Tabelle zeigt die Verteilung der intraoperativen Applikation von Aprotinin (Trasylol®) in den verschiedenen Gruppen.

Myokardinfarkt	Aprotinin nein	Aprotinin ja	Gesamt
nein	150 (44,2%)	262 (49,8%)	412 (47,6%)
ja, innerhalb letzter 90 Tage	108 (31,9%)	140 (26,6%)	248 (28,7%)
ja, letzter länger als 91 Tage	81 (23,9%)	124 (23,6%)	205 (23,7%)
Gesamt	339 (100%)	526 (100%)	865 (100%)

Tab.21: anamnestische Myokardinfarkte

Die perioperativ abgelaufenen Myokardinfarkte wurden durch zwei Laborparameter dokumentiert. Bei einer postoperativen CKMB > 100IU bei einem Anteil an der CK >10% sind wir von einem abgelaufenen Myokardinfarkt ausgegangen.

Bei 1,5% der Patienten (n=8) in der Aprotin Gruppe und 1,8% (n=6) in der Kontrollgruppe war ein Myokardinfarkt nach den oben genannten Kriterien abgelaufen (siehe Tabelle 22). Es ergibt sich kein statistisch signifikanter

Nachteil in der Medikamentengruppe, gemessen mit dem exakten Test nach Fisher ($p=0,79$).

perioperativer Myokardinfarkt	Aprotinin nein	Aprotinin ja	Gesamt
nein	334(98,2%)	518 (98,5%)	852 (98,4%)
ja	6 (1,8%)	8(1,5%)	14 (1,6%)
Gesamt	340(100%)	526(100%)	866 (100%)

Tab. 22: perioperative Myokardinfarkte

1,3% der Patienten ($n=7$) der Aprotinigruppe erlitten perioperativ einen tödlichen Myokardinfarkt, in der Kontrollgruppe waren 1,5% der Patienten ($n=5$) dokumentiert. Es ergibt sich kein statistisch signifikanter Vorteil in einer der beiden Gruppen ($p=0,17$).

Todesursache	Aprotinin nein	Aprotinin ja	Gesamt
Myokardinfarkt	5 (1,5%)	7 (1,3%)	12 (2,8%)
Sepsis	5 (1,5%)	2 (0,4%)	7 (1,9%)
MOV	4 (1,2%)	2 (0,4%)	6 (1,6%)
Gesamt	14 (4,2%)	11 (2,1%)	25 (6,3%)

Tab.23: Todesursache

3.5 Apoplex

Wie in Tabelle 24 ersichtlich waren bei 1,1% der Patienten ($n=6$) in der Aprotinigruppe ein postoperativer Apoplex dokumentiert, in der Kontrollgruppe bei 1,5% der Patienten ($n=5$). Bei einem $p=0,93$ gemessen mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson, ergibt sich somit keine statistische Signifikanz. Es scheint abermals ein minimaler Vorteil in der Aprotinigruppe hinsichtlich eines thromboembolischen Insults zu geben, jedoch sicherlich kein Nachteil gegenüber der Kontrollgruppe in unserem Patientengut.

postoperativer Apoplex	Aprotinin nein	Aprotinin ja	Gesamt
nein	335 (98,5%)	520 (98,9%)	855 (98,7%)
ja	5 (1,5%)	6 (1,1%)	11 (1,3%)
Gesamt	340 (100%)	526 (100%)	866 (100%)

Tab.24: postoperative neurologische Komplikation

3.6 Gesamtmortalität im Gruppenvergleich

Aus der Gruppe mit intraoperativer Aprotiningabe war es bei 2,1% der Patienten (n=11) zu einem letalen Ereignis gekommen, während in der Kontrollgruppe 4,1% der Patienten (n=14) verstarben. Auf das Gesamtkollektiv übertragen starben 2,9% (n=25) von 863 Patienten, bei drei fehlenden Patientendokumentationen. Es stellt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen heraus. Bei einem $p = 0,096$ berechnet mit dem exakten Test nach Fisher, bleibt festzuhalten, dass sich kein eindeutiger Überlebensvorteil durch eine intraoperative Aprotininapplikation ergibt. Dennoch ist in unserem Patientengut ein leicht positiver Trend hinsichtlich der Verwendung des Medikaments ersichtlich (siehe Tab. 25).

Ereignis Tod	Aprotinin nein	Aprotinin ja	Gesamt
nein	324 (95,9%)	514 (97,9%)	838 (97,1%)
ja	14 (4,1%)	11 (2,1%)	25 (2,9%)
Gesamt	338 (100%)	525 (100%)	863 (100%)

Tab.25: Mortalität

3.7 Blutverlust und Transfusionsbedarf

In der Medikamentengruppe ergab sich ein eindeutiger Vorteil hinsichtlich des postoperativen Blutverlustes, gemessen 24 Stunden postoperativ und als Gesamtblutverlust. Die mediane Drainagenmenge nach 24 Stunden lag in der Medikamentengruppe bei 580ml, in der Kontrollgruppe bei 1025ml.

Der mediane Gesamtblutverlust in der Medikamentengruppe lag bei 775ml, in der Kontrollgruppe bei 1220ml. Bei einem $p < 0,001$, gemessen mit dem Mann-Whitney-Test ergibt sich ein hoch signifikanter Unterschied (siehe Diagramm 3).

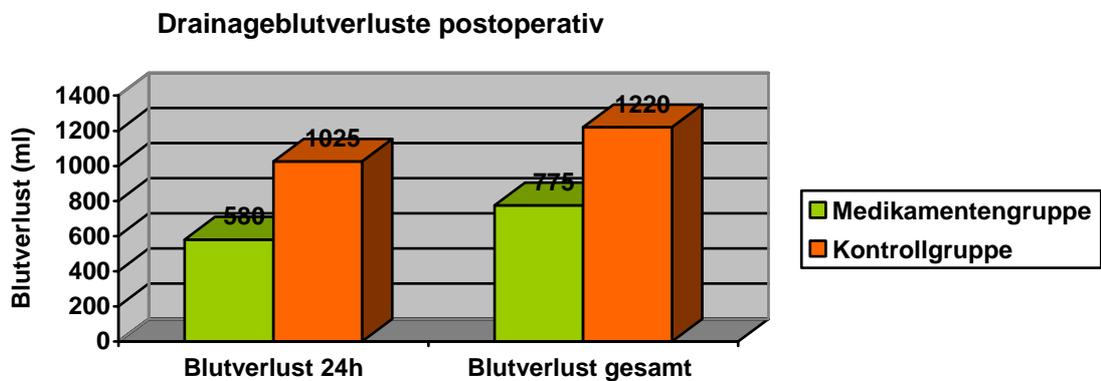


Diagramm 3:

Hinsichtlich des intraoperativen Transfusionsbedarfs ergaben sich, gemessen mit dem Mann-Whitney-Test, keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Vergleichsgruppen ($p=0,77$). In der Medikamentengruppe wurden 55,3% der Patienten ($n=291$) Erythrozytenkonzentrate transfundiert, in der Kontrollgruppe waren es 54,4% der Patienten ($n=185$).

Der postoperative Transfusionsbedarf von Erythrozytenkonzentraten war in der Medikamentengruppe mit 36,5% der Patienten ($n=192$), im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 59,4% der Patienten ($n=202$) statistisch hoch signifikant niedriger ($p < 0,001$). Auch die Anzahl der maximal transfundierten Einheiten unterschied sich deutlich. In der Kontrollgruppe wurden maximal 23 Einheiten (1 Einheit = 300ml) transfundiert, in der Medikamentengruppe maximal 15 Einheiten.

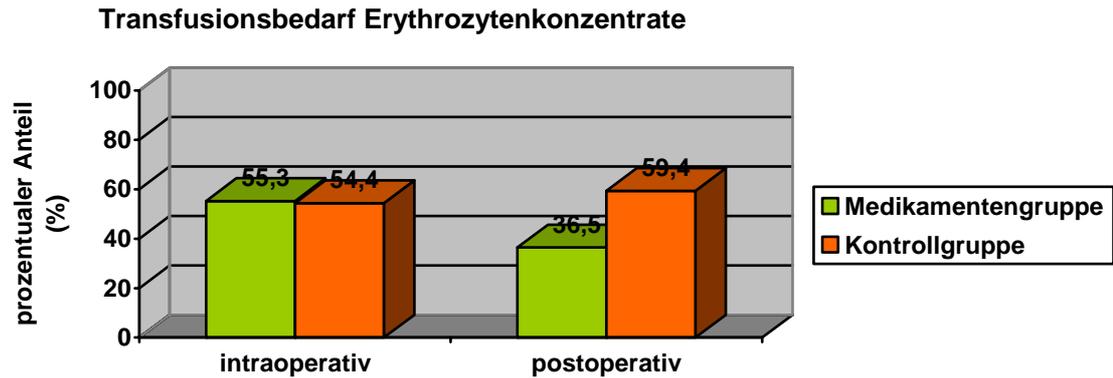


Diagramm 4:

4. Diskussion

4.1 Kontroverse Studienlage

In den frühen 80er Jahren entdeckte Westaby et al im Hammersmith Krankenhaus in England durch Zufall den prokoagulatorischen Effekt des unspezifischen Serinproteaseninhibitors Aprotinin. Das bisher in der Therapie der akuten Pankreatitis erfolglos angewandte Medikament, sollte die Entzündungsreaktion bei Verwendung der HLM reduzieren, als man feststellte, dass sich das Operationsgebiet nach Verabreichung von Aprotinin außerordentlich trocken darstellte. Nach und nach wurden in Europa sodann die Richtlinien zur Indikation des Medikaments erarbeitet (Westaby et al, 2008). Sämtliche europäischen randomisierten Beobachtungsstudien konnten den homöostatischen Effekt, den geringeren Blutverlust und weniger Zweiteingriffe aufgrund postoperativer Blutungen bestätigen (Royston et al, 1987), sodass sich das Medikament seinen Weg in die Chirurgie bahnte.

Aprotinin ist schließlich 1993 von der FDA (Food and Drug Administration) in den USA zugelassen wurde, um den Blutverlust und entsprechende Fremdbluttransfusionen bei ACVB-Zweiteingriffen (Hochrisikopatienten) mit HLM zu minimieren. 1998 wurde die Indikation von der FDA auf ACVB-Primäreingriffe erweitert.

Die Zulassung für Zweiteingriffe ergab sich im Wesentlichen aus drei randomisierten, doppelverblindeten und placebokontrollierten Studien (Cosgrove et al 1992, Lemmer et al 1994, Levy et al 1995) mit insgesamt 540 Patienten, in denen sich eine statistisch signifikante Verminderung um bis zu 45% im Verbrauch von Blutprodukten ergab.

Die Erweiterung der Indikation auf Ersteingriffe erfolgte nach Abschluss von zwei weiteren Studien, ebenso doppelverblindet und placebokontrolliert unter Einschluss von insgesamt 1745 Patienten in denen drei verschiedene Dosisregime untersucht wurden (Lemmer et al 1994, Lemmer et al 1996, Aldermann et al 1998). Auch in diesen Studien ergab sich ein deutlich verminderter Blutverlust mit konsekutiv vermindertem Verbrauch an Blutprodukten. Erstmals ergab sich jedoch in der Arbeit von Lemmer aus dem Jahr 1996 eine Einschränkung, mit dem Hinweis auf eine erhöhte Rate an Myokardinfarkten unter ausschließlicher initialer Gabe des Medikaments mit dem Priming Volumen der EKZ ohne zusätzliche intraoperative Gabe von Aprotinin.

Die verschiedenen Dosisregimes brachten auch weiterhin unterschiedliche Ergebnisse in den perioperativen unerwünschten Ereignissen. So berichtet Levi et al 1999 von einem doppelt so hohem Risiko (8,1% vs. 3,9%) eines perioperativen Myokardinfarkts bei der Gruppe mit standardisierter Hochdosis Aprotinigungabe (Hammersmith-Regime, 6×10^6 KIU), gegenüber der Niedrigdosis (Levi M et al, 1999). Die gleiche Metaanalyse ergab jedoch auch eine Reduzierung der Mortalität um die Hälfte in der Aprotinigruppe im Vergleich zur Placebogruppe und keinen Unterschied in der Mortalität im Vergleich des Hochdosis vs. Niedrigdosisregimes.

Eine weitere große Metaanalyse (n=3879) aus dem Jahr 2004 von Sedrakyan et al, in der 35 ACVB-Studien, alle randomisiert, doppelverblindet und placebokontrolliert, ausgewertet wurden, ergab keinen Hinweis, dass Aprotinin einen negativen Einfluss auf die Mortalität, die Rate an Myokardinfarkten oder Nierenversagen hat, jedoch ein um 47% vermindertes Risiko für einen perioperativen Apoplex (Sedrakyan A et al, 2004). Des Weiteren wurden 39% weniger Bluttransfusionen benötigt. In 29 der 35 Studien wurde die Hochdosistherapie angewandt.

Auch Pagano et al berichten 2008, dass die Verwendung von Aprotinin keinen Einfluss auf die Mortalität oder die Inzidenz einer postoperativen Nierenfunktionsstörung hat (Pagano D et al, 2008). Die Single-Center Studie unter Verwendung des Hammersmith-Regimes und Einschluss von 7836 Patienten berichtet wie in unserem Fall von dem „surgeons choice“ bei der Entscheidung zur Verabreichung von Aprotinin.

Seit der Einführung des Medikaments sind insgesamt 64 randomisierte Studien veröffentlicht worden, die Aprotinin als den effektivsten Wirkstoff zur Reduzierung von Blutungen und ihren Komplikationen herausstellten. In keiner dieser Studien konnten unerwünschte aprotininassoziierte Nebenwirkungen gezeigt werden (Hausenloy et al, 2008), so dass es ein Autor als unethisch erachtete weiterhin Studien mit Kontrollgruppen ohne Aprotinin durchzuführen (Young C et al, 2005).

Alle pharmakologischen Strategien zur Verbesserung der perioperativen Homöostase haben ein prokoagulatorisches Potential, welches zu einem erhöhtem Risiko an unerwünschten thrombotischen Ereignissen führen kann (Levi M 1999).

Im Jahr 1998 veröffentlichten Aldermann et al die „IMAGE“-Studie. Er berichtete über eine erhöhte Bypassverschlussrate unter Aprotinin in der frühen postoperativen Phase (Aldermann et al, 1998). Es handelte sich hierbei um eine internationale Studie an der insgesamt 13 Zentren teilnahmen, was eine Vergleichbarkeit der untersuchten Gruppen schwierig machte und eine Anpassung der Risikofaktoren erforderte. Nach der Einbeziehung dieser Faktoren, nivellierten sich die Bypassverschlussrate unter den amerikanischen Zentren nahezu. Eine erhöhte Rate an Myokardinfarkten oder ein Anstieg der Mortalität war jedoch auch in dieser Studie mit 870 internationalen Patienten aufgetreten.

Seit der FDA- Zulassung 1993 in den USA gab es immer wieder ungeklärte Sicherheitsfragen bei der Verwendung von Aprotinin. Aufgrund der extrem hohen Kosten des Medikaments wurden die meisten Studien von der Herstellerfirma Bayer gesponsort.

Dies war 2006 der Anlass für Mangano et al die Studie „The Risk Associated with Aprotinin in Cardiac Surgery“ zu publizieren, um eine groß angelegte

Hinterfragung der Sicherheit des Medikaments beantworten zu können (Mangano et al, 2006). In der Studie mit insgesamt 4374 Patienten, wurden drei Antifibrinolytika gegen keine medikamentöse Therapie verglichen. Die Aprotiningruppe war mit einem 55% höherem Risiko für einen Myokardinfarkt und einem um 181% erhöhtem Risiko für Apoplex vergesellschaftet. Weiterhin wurde eine gesteigerte Rate an postoperativem Nierenversagen und eine erhöhte Mortalität in dieser Gruppe berichtet, während keines der anderen verwendeten Medikamente, Tranexamsäure und Aminocapronsäure diese Effekte aufwies. Alle drei Medikationen reduzierten den Blutverlust gleichermaßen. Im Ergebnis konstatierte Mangano, die weitere Verwendung von Aprotinin sei nicht mehr klug.

Diese Aussage bewog mehrere Autoren zur scharfen Kritik an Mangano, dahingehend dass eine Vergleichbarkeit in dessen Gruppen nicht gegeben sei und somit die Ergebnisse stark verzerrt würden (Royston et al, 2007; Pagano et al, 2008).

2006 berichten Karkouti und seine Gruppe erneut über eine Zunahme der postoperativen Nierenfunktionsstörungen im Vergleich von Aprotinin und Tranexamsäure (Karkouti et al, 2006).

Am 19. Oktober 2007 wurde die FDA von der Sicherheitskommission der kanadischen BART-Studie über die erhöhte Todesrate in der Aprotiningruppe informiert und die Studie vorzeitig abgebrochen. BART steht für „Blood Conservation using Antifibrinolytics: A Randomized Trial in High-Risk Cardiac Surgery Patients“ (Fergusson et al, 2008). Es sollte die Hypothese getestet werden, dass Aprotinin den anderen Wirkstoffen Tranexamsäure und Aminocapronsäure hinsichtlich der blutstillenden Wirkung überlegen ist. Am 5. November 2007 wurde das Medikament Trasylool mit dem Wirkstoff Aprotinin schließlich von Bayer vom Markt genommen, da Fergusson et al über eine nahezu doppelt so hohe Mortalität in der Aprotiningruppe gegenüber den Vergleichsgruppen berichtete.

Eine weitere sehr groß angelegte Studie von Schneeweiss et al mit über 78000 Patienten wurde Anfang 2008 veröffentlicht. Bayer hatte diese Studie zur weiteren Aufklärung der zuvor beschriebenen Risikopotentiale initiiert. Hierbei unterstrich das Ergebnis die Resultate von Ferguson und Mangano. Die

Mortalität war innerhalb der Aprotinigruppe abermals deutlich höher als in der Aminocaprinsäuregruppe (Schneeweiss et al, 2008). Er formulierte, der behandelnde Arzt müsse abwägen, zwischen der erhöhten Sterblichkeit unter den Aprotininempfängern im Gegensatz zu denen die Aminocaprinsäure erhalten gegen die Reduktion der perioperativen Gabe von Bluttransfusionen. Zuvor waren die Zwischenergebnisse schon im September der FDA präsentiert worden.

Eine weitere Studie aus dem Jahr 2008 veröffentlicht von Shaw et al mit über 10000 Patienten kam im Grunde zu den gleichen Ergebnissen wie die eben genannten. Auch hier war eine Verschlechterung der Nierenfunktion in der Aprotinigruppe aufgetreten, wohingegen keine Veränderung in der Aminocaprinsäuregruppe und den Patienten ohne antifibrinolytische Therapie auftrat. Auch die Mortalität in Aprotinigruppe war im Gegensatz zu den Vergleichsgruppen erhöht (Shaw et al, 2008).

Kein Medikament kann als völlig sicher gelten und die Größe „Mensch“ spielt eine gewichtige Rolle im Hinblick auf einen Studienausgang. Westaby der mit zu den Entdeckern des Nutzens des Medikaments für die Herzchirurgie zählt, konstatiert, er halte es nach wie vor für sicher, wenn selektiv und mit einer guten Abstimmung der Antikoagulation verwendet. Er sieht sich durch den Wegfall aus seinem Medikamentenrepertoire benachteiligt.

Viele der Arbeiten deuten daraufhin, dass der „surgeons choice“ zur Verabreichung von Aprotinin, auf die Erfahrung des behandelnden Arztes gestützt, einen gewichtigen Faktor in der individuellen Risikominimierung spielt.

4.2 Eigene Ergebnisse im Vergleich

4.2.1 Nierenfunktion

Unsere Definition für eine Niereninsuffizienz richtet sich an den „Guidelines of the Society of Thoracic Surgeons“ aus. Eine Kreatininwerterhöhung um das Doppelte oder mehr ist hierfür ausschlaggebend. Gemessen wurden der unmittelbar präoperative Wert, sowie der höchste postoperativ.

In unserem Patientengut war somit bei 4,2% in der Gruppe ohne Aprotinin eine Nierenfunktionsstörung aufgetreten. Im Gegensatz dazu nur bei 2,5% der Patienten in der Aprotinigruppe.

Ein statistisch signifikanter Vorteil, hinsichtlich einer postoperativen Dekompensation bei vorbekannter Niereninsuffizienz, ergab sich in unserer Medikamentengruppe. Im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 8,1%, kam es hier in 1,7% zu einer postoperativen Niereninsuffizienz nach unseren Kriterien (Kreatinin - Quotient ≥ 2).

Lemmer et al berichten ebenfalls über keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Vergleichsgruppen, bei vorbekannter Nierenfunktionsstörung. Hier wurde ein Kreatininwertanstieg von 0.5mg/dl und mehr als Definition einer postoperativen Nierenfunktionsstörung herangezogen (Lemmer et al 1995).

Pagano et al berichten über ähnliche Ergebnisse (Pagano et al 2008). In der „Single-Center“ - Beobachtungsstudie mit insgesamt 7836 Patienten, treten bei 3,5% der Patienten die Aprotinin erhalten haben Nierenfunktionsstörungen auf und bei 4,9% der Patienten die kein Aprotinin erhalten haben. In dieser Studie wurden die gleichen Kriterien zur Definition einer Nierenfunktionsstörung wie bei Mangano et al verwendet, um eine direkte Vergleichbarkeit zu erhalten (Mangano et al 2006). Er berichtet über Nierenfunktionsstörungen bei 5% seiner Aprotinigruppe und definierte Nierenversagen über einen minimalen Kreatininspiegelanstieg von $62\mu\text{mol/L}$ und einen Mindestwert über $177\mu\text{mol/L}$.

Auch Sedrakyan zeigte in seiner Metaanalyse keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich einer auftretenden Nierenfunktionsstörung im Vergleich von Aprotinin und Placebo (Sedrakyan et al 2004).

Im Gegensatz dazu zeigte Shaw et al, bei einer vergleichbaren Definition von Nierenversagen wie in unserer Studie, in einer retrospektiven „Single-Center“ – Kohortenstudie mit insgesamt 10275 Patienten einen deutlichen Zusammenhang zwischen Kreatininwerterhöhung und Gebrauch von Aprotinin im Vergleich zu keinem Medikamentengebrauch oder Lysinanaloga. Weitere Autoren berichten ähnliches (Karkouti et al 2006)

Die Definition der Größe der Variable ist ein entscheidendes Kriterium, wenn es um die Beurteilung der Ergebnisse geht. Wie Brown et al berichten ist jedoch eine Orientierung am präoperativen Kreatininwert, im direkten Vergleich zum postoperativen Wert ein weit aussagekräftigerer Faktor als die, die zum Beispiel bei Mangano verwendete Definition (Brown et al 2006).

Aufgrund unserer Definition ist es jedoch möglich, geringere postoperative Kreatininwerterhöhungen, über 50% und mehr, die laut Brown bereits die Langzeitergebnisse beeinflussen können, nicht zu erfassen, was als Limitation in unserer Studie gesehen werden kann (Brown et al 2006).

Fergusson et al, in dessen BART - Studie die gleiche Definition verwendet wurde wie in unserer Studie, berichten ebenfalls über keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Aprotinin und Nierenversagen (Fergusson et al 2008).

4.2.2 Myokardinfarkt

Während der Datenerhebung unseres Patientenguts wurde der postoperative Myokardinfarkt über die Laborwerte CKMB > 100IU bei einem Anteil an der CK >10% definiert. Bei 1,5% der Patienten (n=8) in der Aprotinigruppe und 1,8% (n=6) in der Kontrollgruppe war ein Myokardinfarkt nach den oben genannten Kriterien abgelaufen. Die Medikamentengruppe hat keinen statistisch signifikanten Nachteil gegenüber der Kontrollgruppe, gemessen mit dem exakten Test nach Fisher (p=0,79).

Bei 1,3% der Patienten (n=7) in der Aprotinigruppe und bei 1,5% der Patienten (n=5) in der Kontrollgruppe wurde in unserem Patientengut ein Infarkt als Todesursache dokumentiert. Es ergibt sich also statistisch kein signifikanter

Unterschied für oder gegen die Medikamentenapplikation in unserer Studie hinsichtlich der Gefahr an einem Herzinfarkt zu versterben.

Auch Sedrakyan et al berichten über keinen Einfluss von Aprotinin auf die Rate an postoperativen Myokardinfarkten (Sedrakyan et al 2004). Im Gegensatz dazu berichten Mangano et al von einem 55% erhöhtem Risiko einen postoperativen Myokardinfarkt zu erleiden, wenn Aprotinin verabreicht wurde (Mangano et al 2006). Auch Fergusson et al berichten über 3,2% der Patienten in der Aprotinigruppe, die an einer kardialen Ursache verstorben waren, im Gegensatz zu nur 1,3% der Tranexamsäuregruppe und 1,7% der Aminocapronsäuregruppe (Fergusson et al, BART 2008).

4.2.3 Apoplex

In unserem Patientengut waren 1,1% der Patienten (n=6) in der Aprotinigruppe und 1,5% der Patienten (n=5) in der Kontrollgruppe von einem postoperativen Apoplex betroffen. Es ergab sich mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson keine statistische Signifikanz ($p=0,93$) für oder gegen die Applikation des Medikaments und des Auftretens eines thromboembolischen zerebralen Insults im postoperativen Verlauf. Dennoch ist ein, wenn auch minimaler, leichter Vorteil in der Aprotinigruppe zu erkennen.

Sedrakyan et al berichtet über vergleichbare Ergebnisse. In der Metaanalyse wird von einem vermindertem Risiko von 47% gesprochen einen postoperativen Apoplex zu erleiden, wenn Aprotinin verabreicht wurde. Bei 1,1% der Patienten in der Aprotinigruppe war ein Apoplex dokumentiert, wohingegen bei 2,2% der Kontrollgruppe ein Insult erhoben war (Sedrakyan et al 2004).

Im starken Kontrast dazu berichtet Mangano et al über eine Risikosteigerung von 181% einen zerebralen Insult zu erleiden, sollte Aprotinin verabreicht werden. Bei 4,5% der Patienten in der Aprotinigruppe kam es zu einem Apoplex, wohingegen nur bei 1,6% in der Kontrollgruppe (Mangano et al 2006). Eine Erklärung für die stark differierenden Ergebnisse, dürfte in der Anlage der Studien, sowie der starken Variabilitäten in den Patientenkollektiven liegen. Auffällig ist ebenfalls, dass in den retrospektiven Analysen teilweise mehr Vorteile für den Einsatz von Aprotinin aufgezeigt werden können (Pagano et al

2008, Levi et al 1999), als in den prospektiv randomisierten Studien (Fergusson et al 2008, Mangano 2006). In der BART Studie von Fergusson et al wird jedoch auch über keine erhöhte Rate an Apoplex, verursacht durch Aprotinin berichtet.

4.2.4 Mortalität

Die Gesamtmortalität lag in unserer Studie bei 2,9% (n=25) bei 863 erhobenen Patienten. Davon waren 11 Patienten, also 2,1% in der Aprotinigruppe verstorben, 14 Patienten, also 4,1% in der Kontrollgruppe. Es ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied in den beiden Gruppen, berechnet mit dem exakten Test nach Fisher ($p=0,096$). Es lässt sich dennoch ein diskreter Überlebensvorteil in der Aprotinigruppe erkennen. Erhoben wurden nur Todesfälle die während des stationären Aufenthaltes auftraten.

Vergleichbare Zahlen präsentierten Levi et al, der von einem um 50% vermindertem Risiko berichtet zu versterben, wenn Aprotinin verabreicht wird. In dieser Studie wird von einer Mortalität von 1,5% in der Medikamentengruppe berichtet, wohingegen 2,8% der Patienten in der Kontrollgruppe verstarben (Levi et al 1999).

Auch Sedrakyan et al konnte keine statistisch signifikanten Unterschiede in den verglichenen Gruppen feststellen. Hier war es bei 2,47% der Patienten in der Aprotinigruppe und bei 2,40% in der Kontrollgruppe zu dem Ereignis Tod gekommen (Sedrakyan et al 2004).

Bei Pagano et al lag die Gesamtmortalität bei 3,7%. In der Aprotinigruppe sind 4% verstorben, in der Vergleichsgruppe waren es 3,5% (Pagano et al 2008). Hier ergab sich sogar ein statistisch hochsignifikanter Vorteil in der 5-Jahres Überlebensrate für die Aprotinigruppe (85,3%) im Gegensatz zur Kontrollgruppe (80,8%).

Im Gegensatz dazu berichten mehrere Autoren über erhöhte Mortalitätsraten unter Einfluss von Aprotinin. Bei Shaw et al lag die Gesamtmortalität wie in unserem Patientengut bei 2,9% (30 Tage-Mortalität). Der prozentuale Anteil in der Aprotinigruppe lag jedoch bei 6,4%, in der Vergleichsgruppe ohne antifibrinolytische Therapie bei 2,2%, was bei einem $p=0,001$ einen statistisch hochsignifikanten Wert ergibt (Shaw et al 2008).

Auch Mangano et al berichten über erhöhte Mortalität von 2,8% in der Aprotiningruppe im Vergleich zu 1,3% in der Gruppe mit anderer antifibrinolytischer Medikation (Mangano et al 2006).

In der BART Studie von Fergusson et al wird ebenfalls über eine Mortalität von 6% in der Aprotiningruppe berichtet, wohingegen nur 3,9% in der Tranexamsäuregruppe und 4% in der Aminocaprinsäuregruppe verstarben (Fergusson et al 2008). Vergleichbar sind diese Ergebnisse jedoch mit unserem Patientengut nicht, da hier ausschließlich Hochrisikopatienten untersucht wurden, für die die Zulassung von Aprotinin überhaupt nicht gültig ist. Erstaunlich ist in diesem Zusammenhang, dass diese Studie dazu führen konnte das Medikament vom Markt zu nehmen.

4.2.5 Blutverlust und Transfusionsbedarf

In unserer Studie ergab sich ein statistisch hoch signifikanter Vorteil in der Medikamentengruppe hinsichtlich des postoperativen Gesamtblutverlustes. Der mediane Gesamtblutverlust in der Aprotiningruppe lag bei 775ml, in der Kontrollgruppe bei 1220ml ($p < 0,001$).

Auch der postoperative Transfusionsbedarf an Erythrozytenkonzentraten war in der Medikamentengruppe bei 36,5% transfundierten Patienten hoch signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe mit 59,4% transfundierten Patienten ($p < 0,001$).

Viele Autoren beschreiben ebenfalls eine Reduzierung des postoperativen Blutverlusts und eine Minimierung der benötigten Transfusionen (Bidstrup et al 1989, Dietrich et al 1989, Cosgrove et al 1992, Lemmer et al, 1994). Levi et al berichten über 62,7% der Patienten in der Kontrollgruppe und 42,5% in der Medikamentengruppe, die postoperative Transfusionen benötigten (Levi et al 1999). Auch Sedrakyan et al berichten über ein um 39% vermindertes Risiko in der Medikamentengruppe eine Bluttransfusion zu erhalten (Sedrakyan et al 2004).

Mangano et al berichten auch über eine hochsignifikante Verminderung des postoperativen Blutverlustes mit einem durchschnittlichen Blutverlust von 827ml in der Kontrollgruppe und 753ml in der Aprotiningruppe (Mangano et al 2006).

Ebenso stellten Fergusson et al ein vermindertes Risiko (9,5% vs. 12,1%) für massive Blutungen in der Aprotinigruppe fest (Fergusson et al 2008).

4.3 Schlussfolgerung

Die richtige Indikationsstellung zur Medikamentenapplikation scheint einen gewichtigen Faktor im Nutzen von Aprotinin zu spielen.

Die Wirksamkeit eines jeden Medikaments ist abhängig von der richtigen Indikation. Kein Medikament ist ohne Nebenwirkungen und die interindividuelle Variabilität der Patienten spielt eine entscheidende Rolle in der Verträglichkeit des Wirkstoffs.

Es gibt nur sehr wenige Untersuchungen, die zum Beispiel angeborene Gerinnungsstörungen wie Faktor V Leiden Mutation mit in die Risikoanalyse einbeziehen. Bei einer Prävalenz von 5% in Mitteleuropa, wären hier Untersuchungen die eine Randomisierung auch nach diesem Faktor mit einschließen wichtig, um sämtliche Störgrößen zu berücksichtigen. Weiterhin spielen erheblich viel mehr perioperative Faktoren eine Rolle, die ein thromboembolisches Ereignis begünstigen können. Eine Vergleichbarkeit der postoperativen Thromboseprophylaxe, die präoperative Einnahme von Thrombocytin- aggregationshemmern, sowie einheitliche Kriterien um unerwünschte Ereignisse genau definieren zu können, sind nur einige der Fehlerquellen, die einen Vergleich der Studien untereinander erschweren.

Seitdem das Medikament Trasylol mit dem Wirkstoff Aprotinin zugelassen wurde, gab es hunderte Studien mit stark differierenden Aussagen. Nicht zuletzt spielen auch die hohen Kosten des Medikaments im Vergleich zu den alternativ verwendbaren Substanzen Tranexamsäure oder Aminocaprinsäure eine Rolle für die Zukunft des Medikaments.

Sicherlich spielt die Wahl des Studientyps auch eine entscheidende Rolle hinsichtlich der zur Diskussion stehenden Ergebnisse.

In unserer Studie, die im Vergleich zu einer prospektiv randomisierten und doppelt verblindeten Multicenterstudie eine geringere Validität besitzt, konnte dennoch gezeigt werden, dass die Entscheidung des Chirurgen für oder gegen

die Verwendung von Aprotinin, bei gutem Kenntnisstand über die Potenz des Wirkstoffs, Vorteile für den Patienten zu bringen scheint.

5. Zusammenfassung

Die vorliegende Studie ist eine retrospektive Datenanalyse von 866 Patienten die sich im Zeitraum von Januar 2003 bis Dezember 2004 im Universitätsklinikum Gießen einer Herzbybypassoperation unterzogen. Zur Minimierung des perioperativen Blutverlusts wurde bei 526 Patienten Aprotinin (Trasylol) verabreicht, in der Kontrollgruppe ohne Medikamentenapplikation waren 340 Patienten dokumentiert. Die Indikation zur Verabreichung des Medikaments wurde durch den operierenden Chirurgen gestellt. Verglichen wurden die Gruppen hinsichtlich einer postoperativen Niereninsuffizienz, Auftreten von Myokardinfarkten und Apoplex, der Gesamtmortalität, dem postoperativen Blutverlust, sowie dem Transfusionsbedarf.

Bei 2,5% der Patienten (n=13) in der Aprotinigruppe ist es zu einem Kreatininwertanstieg um mehr als das Doppelte gekommen, im Vergleich zu 4,2% der Patienten (n=14) in der Kontrollgruppe. Es ergab sich bei einem $p=0,23$ keine statistische Signifikanz, jedoch ein geringer Vorteil in der Medikamentengruppe. Bei den präoperativ Niereninsuffizienten ergab sich in der Medikamentengruppe ein statistisch signifikanter Vorteil ($p= 0,04$) hinsichtlich einer postoperativen Dekompensation im Sinne eines Kreatininwertanstieges auf mehr als das Doppelte.

In der Medikamentengruppe ergab sich kein Nachteil einen perioperativen Myokardinfarkt zu erleiden (1,5% vs.1,8%; $p= 0,79$). Aprotinin hatte keinen Einfluss auf die Todesursache Myokardinfarkt (1,3% vs. 1,5%, $p=0,17$), genauso wenig wurde das Auftreten eines Apoplexes begünstigt (1,1% vs. 1,5%; $p=0,93$). Aprotinin führte zu einer Reduktion der Mortalität (2,1% vs. 4,1%, $p=0,09$) ohne statistische Signifikanz.

Aprotinin reduzierte den postoperativen Blutverlust (775ml vs.1220ml, $p<0.001$) und den Bedarf an Bluttransfusionen (36,5% vs. 59,4%, $p<0.001$).

In unserem Krankengut ging die Gabe von Aprotinin somit nicht mit einer erhöhten Mortalität, Myokardinfarktrate oder Inzidenz eines Apoplexes einher.

Vorteile in der Medikamentengruppe zeigten sich durch einen geringeren Blutverlust, weniger Bluttransfusionen und eine bessere postoperative Nierenfunktion bei Niereninsuffizienten.

Die Auswahl des Studientyps und die interindividuellen Variabilitäten des Patientenguts spielen eine gewichtige Rolle hinsichtlich der Effekte von Aprotinin. Entscheidend ist die Gleichheit der Kriterien für bestimmte Ereignisse und somit die Vergleichbarkeit der Studien untereinander.

Die Wiedezulassung des Medikaments für den Einsatz in der Herzchirurgie kann nur durch Studien gelingen, die solche Überlegungen mit einbeziehen.

6. Summary

In this single-institution study, we analysed data of 866 patients undergoing coronary artery bypass grafting (CABG), from January 2003 to December 2004 at the Justus-Liebig-University of Gießen, Germany. To reduce bleeding, 526 patients were treated with aprotinin (Trasylo[®]), the control group consisted of 340 patients with no application of aprotinin during cardiac surgery. The indication for the medication was given by the surgeon.

We investigated differences in the two groups concerning postoperative renal insufficiency, rates of myocardial infarction and stroke, mortality, bleeding and transfusion requirements.

Use of aprotinin in patients with known renal insufficiency, showed less postoperative renal dysfunctions (1,7% vs. 8,1%, $p=0,04$).

Aprotinin was not associated with a higher risk of myocardial infarction (1,5% vs. 1,8%, $p=0,79$) or stroke (1,1% vs. 1,5%, $p=0,93$). Aprotinin reduced mortality (2,1% vs. 4,1%, $p=0,09$) without statistical significance.

Bleeding was reduced in the group of aprotinin treated patients (775ml vs 1220ml, $p<0,001$), as well transfusion requirements (36,5% vs. 59,4%, $p<0,001$).

In our trial we could not show any disadvantage, concerning serious end-organ damage in the use of aprotinin CABG surgery. Treatment with aprotinin reduced postoperative bleeding and the need of transfusions.

The type of trial and the interindividual variability, plays a decisive role, concerning the effects and outcome of patients treated with aprotinin. The consistency of criteria is crucial to compare the studies.

The reapproval for aprotinin in cardiac surgery can only be given, if studies comprising these facts are accomplished.

7. Literaturverzeichnis

Alderman EL, Levy JH, Rich JB et al, Analyses of coronary graft patency after aprotinin use: Results from the International Multicenter Aprotinin Graft Patency Experience (IMAGE) trial, J Thorac Cardiovasc Surg 116, 1998, pp: 716–730

Baretti R, Pannek N, Knecht JP, et al: Risk stratification scores for predicting mortality in coronary artery bypass surgery. Thorac Cardiovasc Surg (Germany), 2002, 50(4) pp: 237-246

Bestehorn HP, Roskamm H, Koronarangiographie; in Roskamm H, Reindell R (Hg) Herzkrankheiten: Pathophysiologie, Diagnostik, Therapie; 4. Aufl Springer, Berlin Heidelberg New York, 1996, S.375-400

Bidstrup BP, Royston D, Sapsford RN; Reduction in blood loss and blood use after cardiopulmonary bypass with high dose aprotinin; J Thorac Cardiovasc Surg, 1989, 97, pp: 364-372

Bonzel T, Erbel R, Hamm CW et al, Perkutane Koronarintervention, Clinical Research Cardiology, Volume 97, Number 8, Steinkopf, 2008, pp: 515-538

Brown JR, Cochran RP, Dacey LJ et al for the Northern New England Cardiovascular Disease Study Group: Perioperative Increases in Serum Creatinine Are Predictive of Increased 90-Day Mortality After Coronary Artery Bypass Graft Surgery, Circulation, 2006, 114, pp:409-413

Cohn LH et al, Cardiac Surgery in the Adult, Third Edition, New York, McGraw Hill, 2008, pp: 349-389

Cosgrove D.M., Heric B., Lytle B.W. et al, Aprotinin therapy for reoperative myocardial revascularisation: A placebo-controlled study, Ann Thorac Surg 54, 1992, pp: 1031-1038

Dewey, M. et al., Nichtinvasive Diagnostik der koronaren Herzkrankheit, Medizinische Klinik, Heft 99/2, Urban & Fischer, München, 2004, S.75-64

Dietrich W, Barankay A, Dilthey G, et al, Reduction of homologous blood requirement in cardiac surgery by intraoperative aprotinin application – clinical experience in 152 cardiac surgical patients. Thorac Cardiovasc Surg, 1989, 37, pp:92-98

Dietz R, Rauch B, Leitlinien zu Diagnose und Behandlung der chronischen Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) in Zeitschrift für Kardiologie, 2003, Band 92, Heft 6, S.501-521

Dinh DT, Lee GA, Billah B, Smith JA, Shardey GC, Reid CM, trends in coronary artery bypass graft surgery in Victoria, 2001-2006: findings from the Australasian Society of Cardiac Surgeons database project; Aust J Med, Feb 2008, 188(4), pp: 214-217

Ferguson TB Jr; Hammill BG, Peterson ED, DeLong ER, Grover FL; A decade of change--risk profiles and outcomes for isolated coronary artery bypass grafting procedures, 1990-1999: a report from the STS National Database Committee and the Duke Clinical Research Institute. Society of Thoracic Surgeons. Ann Thorac Surg Feb 2002, 73(2), pp: 480-489

Findlay J.Y. und Kufner R. P. Aprotinin reduces vasoactive medication use during adult liver transplantation; J Clin. Anaesthesia, 2003, 15, pp: 19-23

Fischer J.H. und Knupfer P. Highdose aprotinin (Trasylol) therapy: is it safe for the kidney? Langenbecks Arch Chir, 1983, 360: pp: 241-249

Geissler HJ, Holzl P, Marohl S, et al.: Risk stratification in heart surgery: comparison of six score systems. Eur J Cardiothorac Surg (England), Apr 2000, 17(4) pp: 400-406

Gersh BJ, Braunwald E, Rutherford JD, Chronic Coronary Artery Disease, In: Braunwald E (ed) Heart Disease: a textbook of cardiovascular medicine, 5th ed. Saunders, Philadelphia, 1997, S.1289-1365

Hardy JF and Desroches J, Natural and synthetic antifibrinolytics in cardiac surgery. Can J Anaesth., 39, 1992, pp: 353-365

Hausenloy DJ, Pagano D, Keogh B, Aprotinin still courting controversy, The Lancet, 371, 2008, pp: 449-450

Herold G et al, Innere Medizin, Eine Vorlesungsorientierte Darstellung, Herold Verlag Köln, 2006, S.202 – 213

Jarvinen O, Huhtala H, Laurikka J, et al.: Higher age predicts adverse outcome and readmission after coronary artery bypass grafting. World J Surg (United States), Dec2003, 27(12), pp: 1317-1322

Karkouti K, Beattie WS, Dattilo KM, et al. A propensity score case-control comparison of aprotinin and tranexamic acid in high-transfusion-risk cardiac surgery. Transfusion 46, 2006, pp: 327-338

Kraut E, Frey EK, Werle E, Über die Inaktivierung des Kallikreins
Hoppe-Seyler's-Z-Physiol-Chem., 192, 1930, S.1-21,

Kunitz M., Northrop J., Isolation from the beef pancreas of crystalline trypsinogen, trypsin, a trypsin inhibitor and an inhibitor trypsin compound. J Gen Physiol, 19, 1936, pp: 991-1007.

Kurki TS, Kataja M: Preoperative prediction of postoperative morbidity in coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Surg (United States), Jun 1996, 61(6) pp: 1740-1745

Lemmer JH, Stanford W, Bonney SL et al, Aprotinin for coronary bypass operations: Efficacy, safety and influence on early vein graft patency, A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study, *J Thorac Cardiovasc Surg* 107, 1994, pp: 543-553

Lemmer JH, Stanford W, Bonney SL et al, Aprotinin for coronary artery bypass grafting: effect on postoperative renal function, *Ann Thorac Surg*, 1995, 59, pp: 132-136

Lemmer JH, Dilling EW and Morton JR et al, Aprotinin for primary coronary artery bypass grafting: A multicenter trial of three dose regimens, *Ann Thorac Surg* 62 1996, pp: 1658–1667

Levi M, Cromheecke ME, Jonge de E et al, Pharmacological strategies to decrease excessive blood loss in cardiac surgery: meta-analysis of clinically relevant endpoints, *The Lancet*, 354, 1999, pp: 1940-1947

Levy JH, Bailey JM, Salmenpera M, Pharmacokinetics of aprotinin in preoperative cardiac surgical patients, *Anesthesiology*, 1994, pp: 1013-1018

Levy JH, Pifarre R and Schaff HV et al, A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of aprotinin for reducing blood loss and the requirement for donor-blood transfusion in patients undergoing repeat coronary artery bypass grafting, *Circulation* 92, 1995, pp: 2236–2244

Longstaff C, Studies on the mechanism of action of aprotinin and tranexamic acid as plasmin inhibitors and antifibrinolytic agents, *Blood-Coagul-Fibrinolysis*, 1994, 5/4, pp: 537-542

Mangano DT, Tudor JC, Dietzel C, The Risk Associated with Aprotinin in Cardiac Surgery, *The NEJM*, 354, 2006, pp:353-365

Meyer J, Bokisch A, Darius H, Heusch G, Hoert W, Mohr-Kahaly S, Rupperecht HJ, Voigtländer T Anatomie und Pathophysiologie der Koronardurchblutung, Pathogenese der Atherosklerose. In Erdmann E (Hg) Klinische Kardiologie: Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße. 5.Auflage, Springer, Berlin Heidelberg New York , 2000, S. 295 –326

Murray CJ, Lopez AD, Global mortality, disability and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study; Lancet 349, 1997, pp: 1436 – 1442

Pagano D, Howell NJ, Freemantle N, et a, Bleeding in cardiac surgery: The use of aprotinin does not affect survival, J Thorac Cardiovasc Surg, 135, 2008, pp:495-502

Renz-Polster, H, Braun J, Basislehrbuch Innere Medizin, 2.Auflage, Urban & Fischer Verlag München Jena 2001, S.59-69

Royston D, Bidstrup BD, Taylor KM, Sapsford RN, Effect of aprotinin on need for blood transfusion after repeat open heart surgery, Lancet, 1987, pp: 1289–1291

Royston D, van Haften N, De Vooght P, Aprotinin: friend or foe? A review of recent medical literature, Eur J Anaesthesiol 24, 2007, pp: 6–14

Sadeghi N, Sadeghi S, Mood ZA, et al.: Determinants of operative mortality following primary coronary artery bypass surgery. Eur J Cardiothorac Surg (England), Feb 2002, 21(2), pp: 187-92

Schneeweiss S, Seeger JD, Landon J, Walker AM, Aprotinin during Coronary-Artery Bypass Grafting and Risk of Death, NEJM 358, 2008, pp: 771-783

Sedrakyan A , Treasure T, Elefteriades JA , Effect of aprotinin on clinical outcomes in coronary artery bypass graft surgery: A systematic review and

metaanalysis of randomized clinical trials, J Thorac Cardiovasc Surg, 2004, 128, pp: 442-448

Shaw AD, Stafford-Smith M, White W et al, The Effect of Aprotinin on Outcome after Coronary Artery Bypass Grafting, NEJM, 358, 2008, pp: 784-793

Trautschold I, Werle E, Fritz H, Zur Biochemie des Trasylol. Aus dem intern. Symposium in Große Ledde „ Neue Aspekte der Trasylol Therapie“ von Gross R. und Kroneberg, G.,SchattauerVerlag, Stuttgart, 1965

Waxler B, Rabito SF, Aprotinin: a serine protease inhibitor with therapeutic actions: its interaction with ACE inhibitors, Curr Pharm Des, 9 , 2003, pp: 777-787

Westaby S, Aprotinin in perspective, Ann Thorac Surg, 55, 1993, pp: 1033 – 1041

Young C, Horton R, Putting clinical trials into context, The Lancet, 366, 2005, pp: 107-108

8. Abkürzungsverzeichnis

AP	Angina pectoris
ACB	aortokoronarer Bypass
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CK	Creatinkinase
CKMB	Creatinkinase Muscle-Brain
EF	Ejektionsfraktion
EKZ	extrakorporale Zirkulation
FDA	Food and Drug Administration
FFP	fresh frozen plasma
HLM	Herz- Lungen- Maschine
ICD	International Classification of Diseases
IU	International Unit
ITS	Intensivstation
KHK	Koronare Herzkrankheit
MI	Myokardinfarkt
MOV	Multiorganversagen
NYHA	New York Heart Association
OPCAB	off pump coronary artery bypass
OPS	Operationsschlüssel
LCO	low cardiac output
LVEDP	left ventricular end diastolic pressure

9. Erklärung

„Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.“

10. Danksagung

In aller erster Linie gilt mein Dank natürlich Prof. Dr. G. Görlach, der sich bereit erklärt hat, diese Arbeit weiter zu betreuen, als es aufgrund personeller Veränderung notwendig war und mir immer mit hervorragender wissenschaftlicher Unterstützung zur Seite stand.

Weiterhin danke ich ganz herzlich Herbert Kattenborn, Mitarbeiter im Institut für medizinische Informatik, der mit seiner überaus kollegialen und freundlichen Persönlichkeit zu jeder Zeit bereit war, mich in Fragestellungen der medizinischen Informatik zu unterstützen. Weiterhin bedanke ich mich bei Wolfgang Papst, ebenfalls Mitarbeiter am Institut für medizinische Informatik, der mir bei der statistischen Datenanalyse zur Seite stand. Auch den Mitarbeiterinnen im medizinischen Archiv der Chirurgie, Frau Winter und Kolleginnen, gilt mein Dank für Ihre Hilfsbereitschaft bei der Aktendurchsicht.

Mein Dank gilt weiterhin Dr. P. Prodingler, der mir immer wieder die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis vor Augen führte und stets seelischen Beistand leistete.

Nur durch das Vertrauen und die langjährige Unterstützung meiner Familie, war es überhaupt möglich diese Arbeit zu verfassen. Ich bedanke mich aus tiefstem Herzen.

11. Curriculum vitae

Geburtsdatum: 23. Juni 1978
 Geburtsort: München
 Staatsangehörigkeit: deutsch
 Konfession: römisch-katholisch
 Familienstand: ledig

Schulbildung:

1984 – 1988 Grundschole in Putzbrunn
 1988 – 1997 Asam Gymnasium München

Zivildienst:

1997 – 1998 Chirurgische Klinik Bogenhausen,
 München, OP Pflegehelfer

Anstellung:

1998 – 1999 Angestellter im Klinikum Rechts der Isar,
 München, OP Pflegehelfer

Studium:

ab WS 99/00 Studium der Humanmedizin an der
 Justus – Liebig Universität, Gießen
 31.08.2001 Ärztliche Vorprüfung
 29.08.2002 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
 09.09.2004 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
 31.05.2006 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Famulaturen:

03/2002 - 04/2002 Innere Medizin, Kreisklinik München
 Perlach
 03/2003 - 04/2003 Chirurgie, Privatklinik Josephinum,
 München

09/2003 - 10/2003
02/2004 – 03/2004

Gemeinschaftspraxis für Orthopädie und
Sportmedizin, Drs. Konvalin, Zirngibl,
Zenta, München

Praktisches Jahr:

04/2005 – 08/2005

Innere Medizin:

Justus - Liebig –Universität Gießen

- Medizinische Poliklinik, Endokrinologie,
Diabetologie, Kardiologie, Prof. Dr.
med. Bretzel
- Medizinische Klinik I, kardiologische
Intensiv- und Überwachungsstation
Prof. Dr .med Tillmanns

08/2005 – 12/2005

Chirurgie:

National University of Singapore, Yong
Loo Lin School of Medicine, Tan Tock
Seng Hospital

- Department of General Surgery
Prof. Low Cheng Hock

12/2005 – 03/2006

Orthopädie

St. George's University, Grenada, West
Indies, General Hosptal

- Department of Orthopaedics
Senior Consultant Dr. Dragon

Weiterbildung zum Facharzt:

seit 15.07.2006

Assistenzarzt in der Chirurgischen Klinik
Bogenhausen, München, im ‚Common
Trunk‘

München, den 12.09.2008

