UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Aus der Klinik und Poliklinik für Herz- und Gefäßchirurgie des Universitären Herzzentrums Hamburg

Direktor Prof. Dr. Dr. med. H. Reichenspurner

Perioperative Aprotinin-Substitution bei operativer Myokardrevaskularisation: Einfluss auf die postoperative Klinik

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Bahareh Norouzi Sedeh
aus Mainz

Hamburg 2022

(wird von der Medizinischen Fakultät ausgefüllt)

Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am:
27.09.2022

Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende:
Prof. Dr. Florian Langer

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in:
Prof. Dr. Dr. Hermann Reichenspurner

Inhaltsverzeichnis

1. Arbeitshypothese und Fragestellung 10

2. Einleitung 12
2.1. Koronare Herzerkrankung 12
2.2. Diagnostik 14
2.2.1. Anamnese und körperliche Untersuchung 14
2.2.2. Laborparameter 15
2.2.3. Belastungs-Elektrokardiogramm (EKG) 15
2.2.4. Kardiale Magnetresonanztomographie und Myokardszintigrafie 16
2.2.5. Kardiale Mehrschicht-Computertomographie (CT) und Koronarangiographie 16
2.3. Therapiekonzepte einer koronarer Herzerkrankung 17
2.3.1. Medikamentöse Therapie 17
2.3.2. Perkutane koronare Intervention (PCI) 18
2.3.3. Koronare Bypassoperation 21
2.3.4. Präparationstechniken der Gefäße 23
2.3.5. Herz-Lungen-Maschine 24
2.4. Risiken und mögliche Komplikationen 25
2.5. Hämostase 25
2.5.1. Primäre Hämostase 26
2.5.2. Sekundäre Hämostase 27
2.5.3. Physiologische Gerinnungsinhibitoren 29
2.5.4. Fibrinolyse 30
2.6. Ursachen und Therapiemöglichkeiten für postoperative Nachblutungen 31
2.7. Aprotinin 34
2.7.1. Wirkmechanismen 34
2.7.2. Dosierung 36
2.8. Tranexamsäure 36
2.8.1. Wirkmechanismus 37
2.8.2. Dosierung 38
2.9. Risiken der Antifibrinolytika und Stand der Wissenschaft 39
2.9.1. Negative Studienlage und das Ruhen der Zulassung für Aprotinin 39
2.9.2. Reevaluation der Nutzen-Risiko-Bewertung für Aprotinin 40
2.9.3. Aktuelle Kriterien für den Einsatz von Aprotinin und Tranexamsäure 42
2.9.4. Aktuelle Datenlage zu Aprotinin 43

3. Material und Methoden 45
3.1. Patientenselektion 45
3.2. Dosierung der Antifibrinolytika 45
3.3. Datenerhebung 46
3.4. Statistische Methode 46

4. Ergebnisse 47
4.1. Präoperative Daten 47
4.1.1. CCS Klassifikation und instabile Angina pectoris 49
4.1.2. NYHA 49
4.1.3. Liegezeit präoperativ 50
4.1.4. Notfalloperation, ASS und Clopidogrel 50
4.1.5. Reoperation 51
4.2. Perioperative Daten 52
4.3. Postoperative Daten 53
4.3.1. Blutung und Transfusion von Blutprodukten 53
4.4. Laborwerte 54
4.4.1. Präoperatives und postoperatives Blutbild 54
4.4.2. Gerinnungswerte 55
4.4.3. Präoperative und postoperative Nierenwerte 56
4.4.4. Prä- und postoperatives C-reaktives Protein (CRP) 57
4.4.5. Creatininkinase (CK) 58

5. Diskussion 59
5.1. Präoperative Daten der Patientengruppe 61
5.1.1. CCS-Klassifikation und instabile Angina pectoris 64
5.1.2. Liegezeit präoperativ, Notfalloperation, ASS und Clopidogrel 64
5.1.3. Reoperation 65
5.2. Perioperative Daten 66
5.3. Postoperative Daten 67
5.3.1. Beatmungszeit und Krankenhausaufenthalt 67
5.3.2. Prä- und postoperative Nierenwerte, postoperatives Nierenversagen 68
5.3.3. Postoperativer Myokardinfarkt, Tod im Krankenhaus, 30-Tage-Mortalität, CK 70
5.4. Blutung und Transfusion von Blutprodukten 72
5.4.1. Rethorakotomie bei Blutung, Blutverlust innerhalb von 24 Std., Transfusion 72
5.4.2. Präoperatives und postoperatives Blutbild 73
5.4.3. Präoperative Gerinnungswerte 74
5.5. Prä- und postoperative Entzündungsparameter 74

5.6. Schlussfolgerung 75
5.7. Aussichten 78

6. Zusammenfassung 79
6.1. Summary 81

7. Abkürzungsverzeichnis 83

8. Literaturverzeichnis 86

9. Danksagung 94

10. Lebenslauf 95

11. Eidesstattliche Versicherung 96

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Diagnosestellung klinischer Formen des akutes Koronarsyndroms 14

Abbildung 2: Interpretation von ST-Streckensenkungen im EKG 16

Abbildung 3: Schematische Darstellung einer hochgradigen Stenose vor und nach konventioneller Ballonangioplastie sowie nach Stentimplantation..... 19

Abbildung 4: Aspekte, die bei der Entscheidung zwischen PCI oder CABG durch den behandelnden Arzt beachtet werden müssen bei Patienten mit stabiler Mehrgefäßerkrankung und/ oder Hauptstammstenose 19

Abbildung 5: Empfehlung für den geeigneten Eingriff zur Revaskularisation bei Patienten mit stabiler KHK mit geeigneter Koronaranatomie für beide Verfahren und niedriger Mortalitätswahrscheinlichkeit 20

Abbildung 6 Schwerwiegende unerwünschte kardiale und zerebrovaskuläre Ereignisse (MACCE) über drei Jahre nach kompletter oder inkompletter Revaskularisation mit PCI oder CABG 21

Abbildung 7: Entnahmestellen der Bypassgefäße A. thoracica interna, A. radialis und V. saphena magna 22

Abbildung 8: Revaskularisation mit Einsatz der LIMA und der V. saphena magna ... 23

Abbildung 9: T-Graft-Technik im Rahmen einer aortokoronaren Bypassoperation ... 24

Abbildung 10: Schema der extrakorporalen Zirkulation 24

Abbildung 11: Primäre Hämostase 27

Abbildung 12: Das klassische Schema der Blutgerinnungskaskade 28

Abbildung 13: Inhibitoren des Gerinnungssystems 30

Abbildung 14: Aktivatoren und Inhibitoren der Fibrinolyse 31

Abbildung 15: Aminosäuresequenz von Aprotinin 34

Abbildung 16: Antifibrinolytischer Wirkmechanismus von Aprotinin..... 35

Abbildung 17: Strukturformel von Tranexamsäure 37

Abbildung 18: Wirkmechanismus der Tranexamsäure auf die Fibrinolyse 38

Abbildung 19: BfArM Bescheid vom 05.11.2007: Das Ruhen der Zulassung für Aprotinin wird angeordnet. 40

Abbildung 20: BfArM Bescheid vom 11.11.2013: Das Ruhen der Zulassung für Aprotinin wird aufgehoben 42

Abbildung 21: Vergleich zwischen renalen und nicht renalen postoperativen Ereignissen bei 4374 Patienten, die entweder in der Kontrollgruppe waren oder unter Einsatz von Aprotinin, Tranexamsäure oder ϵ-Aminokapronsäure operiert wurden 59

Abbildung 22: Kaplan-Meier Kurve, die die Überlebenswahrscheinlichkeit der 2328 Patienten nach 30 Tagen unter Einsatz von Aprotinin, Tranexamsäure oder ϵ-Aminokapronsäure darstellt 60

Abbildung 23: Klassische Risikofaktoren für einen verstärkten Blutverlust 62

Abbildung 24: Anteil der transfundierten Patienten in der Aprotinin- und Kontrollgruppe 63

Abbildung 25: Analyse des Blutverlustes und Transfusionsbedarfs 67

Abbildung 26: Primäre und sekundäre Endpunkte 67

Abbildung 27: Verlauf der prä- und postoperativen Kreatininwerte 69

Abbildung 28: Komplikationen während des Krankenhausaufenthaltes aus dem Original-Datensatz 71

Abbildung 29: Therapieempfehlungen für Antikoagulation bei Patienten mit instabiler Angina pectoris oder hochgradiger Hauptstammstenose 74

Abbildung 30: CABG und HLM führen zu einer systemischen Entzündungsreaktion 75

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Angina-pectoris-Kriterien nach der „Canadian Cardiovascular Society" 13

Tabelle 2: Dosierungsvorschlag Aprotinin bei Erwachsenen 36

Tabelle 3: Dosierungsvorschlag Tranexamsäure für Erwachsene 38

Tabelle 4: Verwendete Bypässe 45

Tabelle 5: Patienten-Charakteristika und Risikofaktoren 48

Tabelle 6: Präoperative Liegezeit 50

Tabelle 7: Perioperative Daten 52

Tabelle 8: Postoperative Ergebnisse 53

Tabelle 9: Blutung und Transfusion von Blutprodukten 53

Tabelle 10: Präoperatives und postoperatives Blutbild 54

Tabelle 11: Präoperative Gerinnungswerte 56

Tabelle 12: Präoperative und postoperative Nierenwerte 56

Tabelle 13: Prä- und postoperatives CRP 57

Tabelle 14: Laborparameter für einen Myokardinfarkt 58

Diagrammverzeichnis

Diagramm 1: Gabe von Aprotinin oder Tranexamsäure in Abhängigkeit der CCS-Klassen 49

Diagramm 2: Gabe von Aprotinin oder Tranexamsäure in Abhängigkeit der NYHA-Klassen 49

Diagramm 3: Intraoperative Applikation von Aprotinin oder Tranexamsäure bei Notfalloperation 50

Diagramm 4: ASS- und Clopidogreleinnahme bis zu Operation in der A- und T-Gruppe 51

Diagramm 5: Aprotinin- oder Tranexamsäuregabe bei Patienten, die reoperiert wurden 51

Diagramm 6: Verteilung der verwendeten Grafts in der Aprotinin- und Tranexamsäure-Gruppe 52

Diagramm 7: Verlauf der prä- und postoperativen Kreatininwerte 57

Diagramm 8: Verlauf der prä- und postoperativen Harnstoffwerte 57

Diagramm 9: Verlauf der prä- und postoperativen Kreatininwerte in unserem Patientengut 69

1. Arbeitshypothese und Fragestellung

Aprotinin wurde in den 1930er Jahren von zwei Gruppen von Wissenschaftlern (Kraut *et al.*, 1930; Kunitz and Northrop, 1936) unabhängig voneinander entdeckt und als Antifibrinolytikum 1959 von der Firma Bayer patentiert. Unter dem Handelsnamen Trasylol® wurde das Medikament 1993 in den USA und 1999 in Deutschland zugelassen und bahnte sich seinen Weg in Chirurgie und besonders in die Herzchirurgie.

Zu den häufigsten Komplikationen nach einem herzchirurgischen Eingriff gehören postoperative Nachblutungen, die unter anderem auf den Einsatz der Herz-Lungen-Maschine und die präoperative Behandlung der Patienten mittels Thrombozytenaggregationshemmer zurückzuführen sind. Folglich sind oftmals Transfusion von Blutkonserven, allogenen Blutprodukten und gegebenenfalls eine Reoperation erforderlich. Um den Blutverlust und die Fremdbluttransfusionen bei Eingriffen mit extrakorporaler Zirkulation zu reduzieren, waren Aprotinin und Tranexamsäure jahrelang in der Herzchirurgie etablierte Antifibrinolytika.

Anfang 2006 wurden jedoch zwei Studien veröffentlicht, die in ihren Ergebnissen erhöhte Risiken für kardiovaskuläre, renale und cerebrovaskuläre Ereignisse in Patientengruppen aufwiesen, die perioperativ Aprotinin behandelt wurden (Mangano *et al.*, 2006; Karkouti *et al.*, 2006). Zudem wurde im Jahr 2007 die seit 2001 vom kanadischen Gesundheitsministerium geförderte randomisierte, kontrollierte „Blood Conservation Using Antifibrinolytics in a Randomized Trial“ (BART)-Studie vorzeitig eingestellt. Grund dafür war die Feststellung einer erhöhten 30-Tage-Mortalität bei Patienten, die unter Einsatz von Aprotinin herzchirurgischen Operationen mit hohem Blutungsrisiko unterzogen wurden (Fergusson *et al.*, 2008).

Als Konsequenz veranlassten das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukt (BfArM), der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und der amerikanische Arzneimittelausschuss (FDA) im November 2007 das Ruhen der Zulassung für Aprotinin. Nach erneuter Überprüfung und Reevaluierung der Datenlage konnten die ursprünglichen Ergebnisse korrigiert werden. Das Medikament wurde 2013 mit einer Anwendungsbeschränkung des Aprotinins für isolierte aortokoronare Bypassoperationen (CABG) wieder zugelassen.

Anlass für die vorliegende Arbeit ist die bis heute umstrittene Datenlage bezüglich der Risiken der antifibrinolytischen Therapie mit Aprotinin. Ziel dieser retrospektiven

Analyse ist die Überprüfung der Hypothese, dass die Behandlung mit Aprotinin im Vergleich mit Tranexamsäure bei Patienten, die im Rahmen einer isolierten CABG unter Verwendung von mehr als einem arteriellen Graft operiert wurden, einen Einfluss auf postoperative Blutungen und Transfusionsbedarf, Niereninsuffizienz/-versagen, Myokardinfarkt und 30-Tage-Mortalität hat.

2. Einleitung

2.1. Koronare Herzerkrankung

Definitionsgemäß handelt es sich bei einer Koronaren Herzerkrankung (KHK) um eine Manifestation der Atherosklerose an den Herzkranzgefäßen, die durch eine Einengung des Gefäßlumens zu einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch des Herzmuskels führen (Fischer-Rasokat *et al.*, 2018). Trotz stetigen Fortschritten in Diagnostik und Therapie ist sie in den westlichen Industrieländern eine der häufigsten Todesursachen. Allein in Deutschland sind 14% aller Todesfälle auf eine Koronare Herzerkrankung zurückzuführen (Herold, 2019).

Der Entstehung der Atherosklerose gehen Schädigungen der Intima der Herzkranzgefäße voraus, die als endotheliale Dysfunktionen bezeichnet werden. Dadurch kommt es zur vermehrten Anlagerung von Low Density Lipoprotein (LDL)-Molekülen in die Intima, die dort oxidiert werden und daraufhin zur Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine führen. Die dadurch eingewanderten Makrophagen nehmen die oxidierten LDL-Moleküle auf und werden zu Schaumzellen. Diese bilden nach einer fibrotischen Umwandlung die sogenannte „Plaque“, die sich aus einer Ansammlung von intra- und extrazellulären Lipide, glatten Muskelzellen, Bindegewebe und Glykosaminoglykanen zusammensetzt (Baenkler *et al.*, 2010). Die Plaque führt somit zu einer Gefäßeinengung mit resultierender Minderdurchblutung der Herzkranzgefäße und einer eingeschränkten Sauerstoffversorgung des Herzens. Einrisse der dünnen Plaqueoberfläche führen zur Thrombozytenaggregation, die ein akutes Koronarsyndrom zur Folge haben können.

Das Risiko an einer koronaren Herzerkrankung zu erkranken, steigt mit der Anzahl an vorliegenden kardiovaskulären Risikofaktoren. Diese begünstigen die Entwicklung der Atherosklerose und werden in beeinflussbare und nicht beeinflussbare Faktoren unterteilt. Zu den wichtigsten beeinflussbaren Faktoren zählen unter anderem Nikotinkonsum, arterielle Hypertonie, Adipositas, Bewegungsmangel und Fettstoffwechselstörungen (Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie). Diese können durch geeignete Medikation oder Veränderung des Lebensstils die Prognose der Patienten deutlich verbessern. Nicht beeinflussbare Faktoren sind das Alter, das männliche Geschlecht und eine familiäre Disposition.

Zu Klassifikation der mit der KHK verbundenen Herzinsuffizienz, die bei einem Teil der Patienten festgestellt wird, nutzt man die Einteilung nach Schweregrad gemäß der *New York Heart Association* (NYHA). Dabei unterscheidet man vier NYHA-Klassen, wobei Klasse 1 eine Herzerkrankung ohne Einschränkung bei Belastbarkeit darstellt, Klasse 2 Symptome bei normaler Belastung, Klasse 3 Symptome bei leichter Belastung und Klasse 4 Symptome bereits bei geringster Belastung oder bereits in Ruhe beschreibt.

Klinisches Leitsymptom einer koronaren Herzerkrankung ist die Angina pectoris. Sie zeichnet sich typischerweise durch einen retrosternal lokalisierten dumpfen, brennenden und drückenden Schmerz aus. Oftmals strahlen diese Beschwerden in den linken Arm, aber auch in den Unterkiefer, Bauch oder Rücken aus (Baenkler *et al.*, 2010).

Man unterscheidet zwischen einer stabilen und instabilen Angina pectoris. Die stabile Angina pectoris ist belastungsabhängig. Dabei verhindert die in den Herzkranzgefäßen lokalisierte, lumeneinengende Plaque bei körperlicher Belastung die notwendige, erhöhte Blut- und somit Sauerstoffzufuhr des Herzens. Diese Minderdurchblutung löst Beschwerden aus, die nach Einstellen der körperlichen Belastung nachlassen.

Die „*Canadian Cardiovascular Society (CCS)*“ hat die Angina pectoris nach Schweregrad klassifiziert.

Tabelle 1: *Angina-pectoris-Kriterien nach der „Canadian Cardiovascular Society” (Baenkler et al., 2010)*

Stabile Angina-pectoris-Kriterien der „Canadian Cardiovascular Society”		
CCS-Grad	Definition	Beispiel
I	Keine Angina bei normaler Belastung; Angina bei sehr großer oder andauernder Belastung	Gartenarbeit, Schneeschippen, Skifahren, Ballsportarten
II	geringe Einschränkung bei normalen Tätigkeiten	Angina bei schnellem Treppensteigen, bei Steigungen, bei Belastung kurz nach dem Aufwachen
III	deutliche Einschränkung der Leistungsfähigkeit	Angina beim An- und Ausziehen, langsamen Gehen, leichter Hausarbeit (Staubsaugen)
IV	Angina bei jeder Belastung oder in Ruhe	

Die instabile Angina pectoris ist belastungsunabhängig, da hierbei das plötzliche Einreißen der Plaqueoberfläche durch die damit verbundene Thrombenbildung zu einer Minderdurchblutung führt. Gemeinsam mit dem Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung und dem Myokardinfarkt mit ST-Streckenerhebung wird die instabile Angina pectoris dem lebensbedrohlichen akuten Koronarsyndrom zugeordnet. In allen drei Fällen ist eine Einweisung ins Krankenhaus zur Überwachung und Therapie notwendig. Da die Übergänge zwischen diesen klinischen Formen fließend sind, ist für die Unterscheidung der einzelnen Formen eine geeignete Diagnostik notwendig (Abbildung 1). Nur so ist es möglich die richtige Therapie einzuleiten (Hamm et al., 2005).

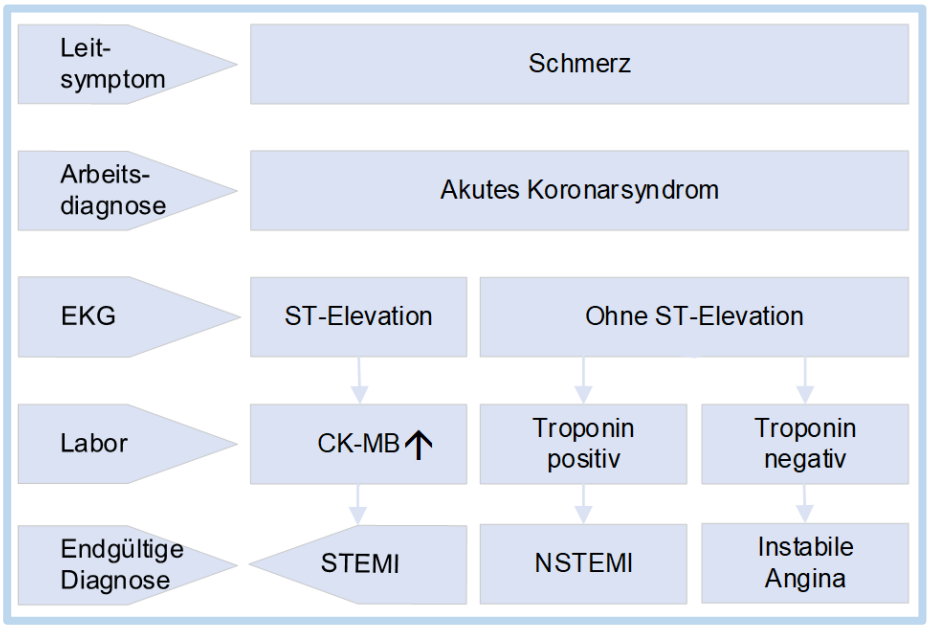


Abbildung 1: *Diagnosestellung klinischer Formen des akutes Koronarsyndroms (Hamm et al., 2005)*

2.2. Diagnostik

2.2.1. Anamnese und körperliche Untersuchung

Mithilfe gezielter Fragestellungen kann im Rahmen der Anamnese zwischen stabiler und instabiler Angina pectoris unterschieden werden. Der Schwergrad der Erkrankung kann festgestellt werden. Zudem können Risikofaktoren für eine KHK, sowie bekannte Vorerkrankungen und kardiale Ereignisse in Erfahrung gebracht werden. Des Weiteren kann eine körperliche Untersuchung eine KHK ausschließen, indem bewegungsabhängige Thoraxschmerzen, die auf eine Verspannung der

Thoraxmuskulatur zurückzuführen sind, sowie atemabhängige Beschwerden, die auf eine Pleuritis oder Pneumonie hinweisen, erkannt werden. Eine Palpation und Perkussion des Thorax kann Hinweise auf die Herzgröße und eine Rechts- oder Linksherzinsuffizienz geben.

2.2.2. Laborparameter

Um einen Myokardinfarkt auszuschließen werden mehrere Laborparameter bestimmt. Die Creatininkinase (CK), ihr Isoenzym (CK-MB) und CK-MB-Masse dienen als Marker der Zellnekrose. Die Bestimmung der CK-MB-Masse ist dabei sensitiver als die CK-MB. Troponin I und Troponin T sind wiederum ausschließlich in kardialen Myozyten zu finden und sind hinsichtlich ihrer Sensitivität und Spezifität deutlich überlegen. Sie eignen sich besonders zur Notfalldiagnostik, da mit geeigneten Test-Kits die Möglichkeit besteht, einen Infarkt innerhalb von Minuten festzustellen. Durch Verlaufsbestimmungen kann auch die Dringlichkeit einer möglichen Koronarangiographie besser eingeordnet werden (Fischer-Rasokat *et al.*, 2018).

2.2.3. Belastungs-Elektrokardiogramm (EKG)

Ischämietypische EKG-Veränderungen (ST-Strecke) werden oftmals erst bei körperlicher Anstrengung sichtbar. Deshalb wird zur Feststellung einer KHK ein Belastungs-EKG bei Patienten angeordnet, die bereits an einer KHK leiden und deren klinisches Bild sich verschlechtert hat oder bei Patienten mit Verdacht auf KHK. Eine Kontraindikation besteht dann, wenn der Patient nicht beschwerdefrei ist. Zunächst wird ein Ausgangs-Ruhe-EKG (12-Kanal-EKG) geschrieben. Im Anschluss erfolgt eine Belastung mittels Laufbandes oder Fahrrad. Dabei wird die Belastung alle 2 oder 3 Minuten um 25-50 Watt gesteigert bis zur Ausbelastung oder bis zum Abbruch seitens des Patienten. Die Ausbelastung entspricht der Herzfrequenz = 220 Schläge/min minus Lebensalter (Fischer-Rasokat *et al.*, 2018). Ein positiver Ischämienachweis liegt vor, wenn eine horizontale oder deszendierende ST-Strecken-Senkung ≥ 0,1mV oder eine ST-Strecken-Hebung ≥ 0,1mV im Belastungs-EKG zu erkennen ist (Abbildung 2).

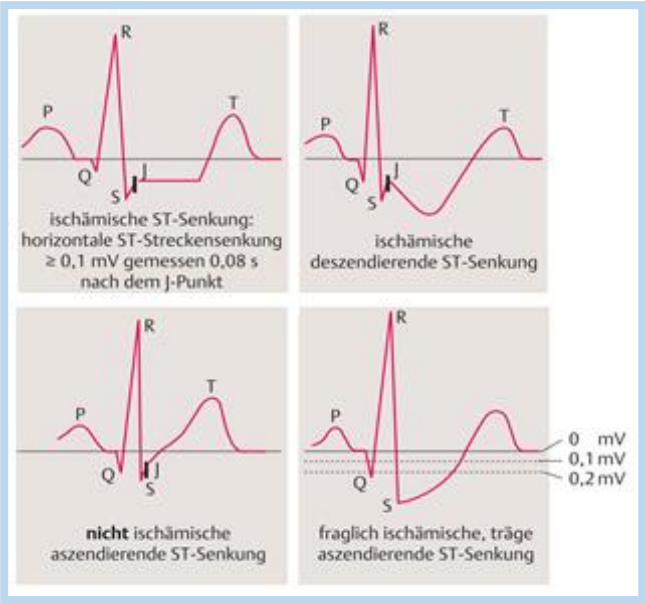


Abbildung 2: *Interpretation von ST-Streckensenkungen im EKG (Fischer-Rasokat et al., 2018)*

2.2.4. Kardiale Magnetresonanztomographie und Myokardszintigrafie

Sowohl die Magnetresonanztomographie (MRT), als auch die Myokardszintigraphie dienen dem Ischämienachweis bei Vorliegen einer KHK. Das MRT ermöglicht in einem strahlenfreien Verfahren eine Beurteilung der Herzfunktion, myokardialen Perfusion, Wandbewegungen und eingeschränkt eine Darstellung der Koronargefäße. Mithilfe der Myokardszintigrafie kann nach intravenöser Injektion schwach radioaktiver Marker eine durchblutungsabhängige Verteilung in den Herzmuskelzellen bei Belastung und in Ruhe erfasst werden. Dadurch können Areale mit Minderperfusion im Myokard und Myokardnarben dargestellt werden (Fischer-Rasokat *et al.*, 2018).

2.2.5. Kardiale Mehrschicht-Computertomographie (CT) und Koronarangiographie

Sowohl die kardiale Mehrschicht-CT, als auch die Koronarangiographie dienen der Bildgebung der Koronararterien. Im Rahmen der kardialen Mehrschicht-CT wird dem Patienten Röntgenkontrastmittel injiziert und danach mehrmals durch das CT-Gerät gefahren. Damit kann der Koronarkalk in den Gefäßwänden dargestellt werden. Goldstandard in der Kardiologie ist allerdings die Koronarangiographie. Hierbei wird ein Katheter über eine Arterie in der Leiste (A. femoralis) oder einer Arterie im Arm (A. radialis oder A. brachialis) bis zu den Ostien der Herzkranzgefäßen vorgeschoben

und ein Röntgenkontrastmittel gespritzt, um röntgenologisch die Herzkranzgefäße und damit auch Gefäßstenosen auf einem Bildschirm darzustellen (Fischer-Rasokat *et al.*, 2018).

2.3. Therapiekonzepte einer koronarer Herzerkrankung

Um eine KHK zu therapieren ist es zunächst wichtig eine Reduktion der beeinflussbaren Risikofaktoren wie Nikotinkonsum, Adipositas und Bewegungsmangel zu erreichen: Dazu wird dem Patienten ein Ernährungs- und Sportplan, sowie eine Empfehlung zur Raucherentwöhnung mitgegeben.
Grundsätzlich gibt es drei unterschiedliche Therapiestrategien, um je nach Ausprägungsgrad eine koronare Herzerkrankung indikationsgerecht zu therapieren. Man unterscheidet zwischen einer konservativen medikamentösen Therapie, einer perkutanen koronaren Intervention (PCI) und einer chirurgischen Revaskularisation im Rahmen einer aortokoronaren Bypassoperation (Ziemer u. Haverich, 2010).

2.3.1. Medikamentöse Therapie

Basis der medikamentösen Therapie sind Thrombozytenaggregationshemmer, Statine, Betablocker und Angiotensin Converting Enzyme (ACE)-Hemmer. Diese führen nachweislich zu einer Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen und zu einer besseren Prognose des Krankheitsverlaufs.
Die nationalen Versorgungsleitlinien der chronischen KHK aus dem Jahr 2019 empfehlen allen Patienten mit stabilem KHK die lebenslange tägliche Einnahme von 100mg Acetylsalicylsäure (ASS). Bei Kontraindikation oder Unverträglichkeit sollte Clopidogrel eingenommen werden (Dißmann *et al.*, 2019).
Statine bilden neben ASS eine wichtige Medikamentengruppe, um Patienten mit einer KHK vor kardialen Ereignissen zu schützen. Ziel ist es dabei den LDL-Cholesterinspiegel auf <70mg /dl zu senken oder diesen bei Werten zwischen 70 und 135mg/dl um 50% zu reduzieren. Laut Leitlinien werden allen Patienten, unabhängig von ihren Blutfettwerten, Statine als Dauermedikation empfohlen. Wenn der Patient keine Hochdosis-Statintherapie toleriert oder der LDL-Wert bei maximal verträglicher Statindosis >70mg/dl ist, dann wird das Ausweichmedikament Ezetimib angeboten.

Eine weitere Gruppe bilden die Betablocker. Durch Hemmung der β-Adrenorezeptoren wird die Kontraktilität des Herzens, der Blutdruck und die Herzfrequenz gesenkt. Dadurch wird der kardiale Sauerstoffbedarf gesenkt und die Belastungstoleranz verbessert. Zudem wirken sich Betablocker positiv auf Angina pectoris-Symptome aus (Baenkler *et al.*, 2010). Die nationalen Versorgungsleitlinien der chronischen KHK aus dem Jahr 2019 empfehlen Betablocker für ein Jahr nach Myokardinfarkt einzunehmen. Im Anschluss soll individuell entschieden werden, ob eine Fortführung dieser Medikation für den Patienten von Nutzen ist, da die aktuelle Studienlage keine ausreichende Wirksamkeit über einen längeren Zeitraum belegen kann (Dißmann *et al.*, 2019).
Die letzte große Medikamentengruppe sind ACE-Hemmer, die den Blutdruck senken und gleichzeitig die Pumpleistung des Herzens verbessern. Die Expertengruppe der nationalen Versorgungsleitlinie empfehlen ACE -Hemmer ausschließlich bei Patienten, die neben einer KHK auch an einer linksventrikulären Dysfunktion beziehungsweise Herzinsuffizienz leiden, da nur in diesen Fällen ein Vorteil bezüglich der Reduktion kardialer Ereignisse zu erkennen ist (Dißmann *et al.*, 2019). Bei Unverträglichkeit gegen ACE-Hemmer werden Angiotensin-I-Blocker, also sogenannte Sartane eingesetzt.

2.3.2. Perkutane koronare Intervention (PCI)

Die PCI ermöglicht die Aufweitung einer Koronargefäßstenose mittels Herzkatheter und somit eine Verbesserung der Blutversorgung des Herzens. Hierzu wird über die A. femoralis oder alternativ A. radialis ein Führungskatheter bis zu den stenosierten Bereichen der Herzkranzgefäße geführt. Über den Führungsdraht wird ein Ballonkatheter bis zur Gefäßengstelle vorgeschoben und dort mit Flüssigkeit wie z.B. Kochsalzlösung auf 20 bar aufgedehnt. So wird die Plaque an die Gefäßwände gedrängt, das Lumen vergrößert und damit die Blutversorgung verbessert. Im Anschluss wird die Luft oder Flüssigkeit aus dem Ballonkatheter entleert und aus den Herzkranzgefäßen herausgezogen. Dieser Eingriff wird in der Regel optimiert, indem ein Stent über den Ballonkatheter platziert wird und nach Aufweitung des Ballons dort in aufgedehnter Form als Gefäßstütze verbleibt (Abbildung 3). Dadurch wird die Gefahr einer Restenose verringert (Baenkler et al., 2010).
Mit vorherigem Einverständnis des Patienten werden häufig im Rahmen der Koronarangiographie in der gleichen Sitzung die verengten Gefäße erweitert. So

können ein zweiter Eingriff und eventuell auftretende Komplikationen vermieden werden. Diesen Vorgang bezeichnet man als ad hoc PCI.

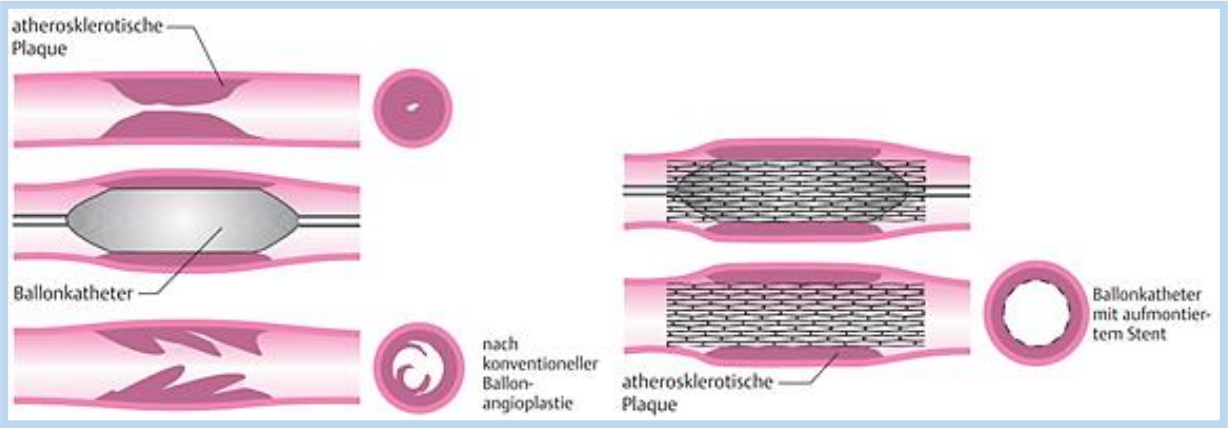


Abbildung 3: *Schematische Darstellung einer hochgradigen Stenose vor und nach konventioneller Ballonangioplastie sowie nach Stentimplantation (Baenkler et al., 2010)*

Je nach Ausmaß der Gefäßstenose und klinischen Eigenschaften wird entschieden ob eine perkutane koronare Intervention (PCI) oder eine aortokoronare Bypassoperation (CABG) indiziert ist. Dazu hat die *European Society of Cardiology* im Jahre 2018 aktuelle Leitlinien verfasst (Abbildung 4).

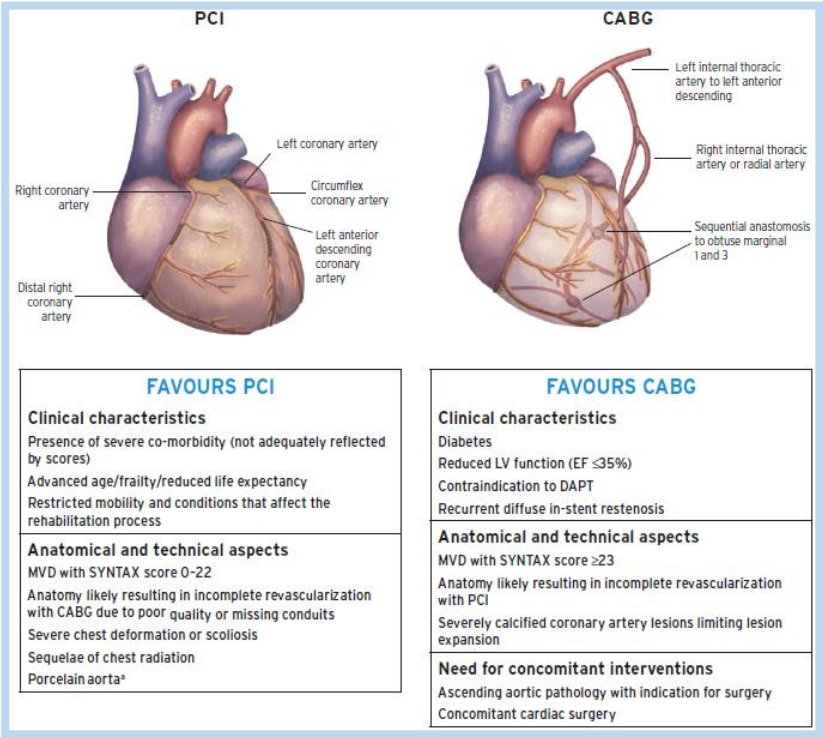


Abbildung 4: *Aspekte, die bei der Entscheidung zwischen PCI oder CABG durch den behandelnden Arzt beachtet werden müssen bei Patienten mit stabiler Mehrgefäßerkrankung und / oder Hauptstammstenose (Neumann et al., 2019)*

Liegt eine koronare Eingefäß- oder Zweigefäßerkrankung ohne proximale Ramus interventricularis anterior (RIVA)-Stenose vor, ist die PCI der Bypassoperation vorzuziehen Bei einer koronaren Eingefäß- oder Zweigefäßerkrankung mit proximaler RIVA-Stenose, einer Hauptstammstenose mit geringem SYNTAX -SCORE sowie einer Dreigefäßerkrankung bei Patienten ohne Diabetes mit einem geringen SYNTAX-Score, kann sowohl eine PCI, als auch eine Bypassoperation empfohlen werden.

Liegen allerdings Dreigefäßerkrankung mit und/oder Hauptstammstenosen mittlerem oder hohen SYNTAX-Score vor, sowie weitere Risikofaktoren wie eine linksventrikuläre Funktion < 35%, Diabetes oder Herzinsuffizienz, ist die Bypassoperation einer PCI vorzuziehen (Abbildung 5). Sie senkt signifikant das Risiko für Myokardinfarkt, Mortalität und die Notwendigkeit einer Revaskularisation (Fortuna *et al.*, 2013).

Die Komplexität des Gefäßbefalls, die ein entscheidendes Kriterium für die Wahl einer Bypassoperation ist, wird dabei anhand des SYNTAX-Scores gemessen (Mohr *et al.*, 2013; Head *et al.*, 2014; Head *et al.*, 2018). Deshalb wird bei einem mittleren oder hohen SYNTAX Score die Bypassoperation vorgezogen. Zudem hat die aortokoronare Herzbypassoperation gegenüber der PCI, bei Patienten mit Mehrgefäßerkrankungen und/ oder Stenose des linken Hauptstamms, einen Überlebensvorteil im 5-Jahres-Verlauf (Head *et al.*, 2018).

Recommendations according to extent of CAD	CABG		PCI	
	Class[a]	Level[b]	Class[a]	Level[b]
One-vessel CAD				
Without proximal LAD stenosis.	IIb	C	I	C
With proximal LAD stenosis.[68,101,139–144]	I	A	I	A
Two-vessel CAD				
Without proximal LAD stenosis.	IIb	C	I	C
With proximal LAD stenosis.[68,70,73]	I	B	I	C
Left main CAD				
Left main disease with low SYNTAX score (0 - 22).[69,121,122,124,145–148]	I	A	I	A
Left main disease with intermediate SYNTAX score (23 - 32).[69,121,122,124,145–148]	I	A	IIa	A
Left main disease with high SYNTAX score (≥33).[c 69,121,122,124,146–148]	I	A	III	B
Three-vessel CAD without diabetes mellitus				
Three-vessel disease with low SYNTAX score (0 - 22).[102,105,121,123,124,135,149]	I	A	I	A
Three-vessel disease with intermediate or high SYNTAX score (>22).[c 102,105,121,123,124,135,149]	I	A	III	A
Three-vessel CAD with diabetes mellitus				
Three-vessel disease with low SYNTAX score 0–22.[102,105,121,123,124,135,150–157]	I	A	IIb	A
Three-vessel disease with intermediate or high SYNTAX score (>22).[c 102,105,121,123,124,135,150–157]	I	A	III	A

Abbildung 5: *Empfehlung für den geeigneten Eingriff zur Revaskularisation bei Patienten mit stabiler KHK mit geeigneter Koronaranatomie für beide Verfahren und niedriger Mortalitätswahrscheinlichkeit (Neumann et al., 2019)*

Als weiteres wichtiges Entscheidungskriterium zwischen einer Bypassoperation oder PCI steht die Option der komplette Revaskularisation im Vordergrund. Wie in Abbildung 6 ersichtlich, ist bei beiden Eingriffen die langfristige Überlebenswahrscheinlichkeit bei kompletter Revaskularisation im Vergleich zur inkompletten Revaskularisation signifikant erhöht. Dennoch führt die Bypassoperation sowohl bei inkompletter, als auch bei kompletter Revaskularisation langfristig zu besseren Ergebnissen (Kereiakes, 2013).

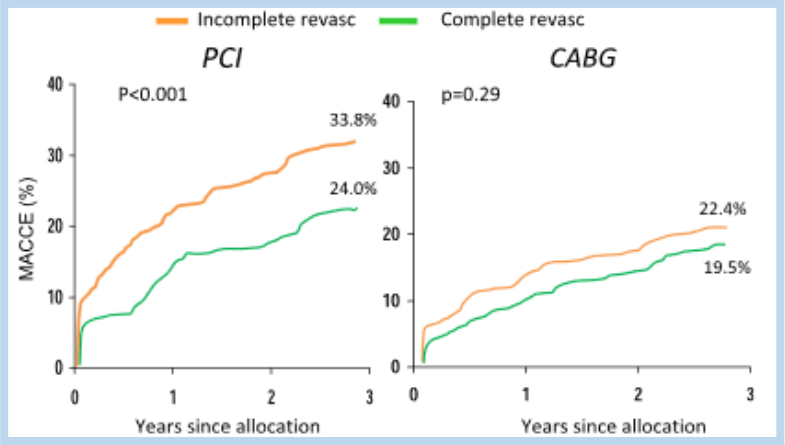


Abbildung 6 *Schwerwiegende unerwünschte kardiale und zerebrovaskuläre Ereignisse (MACCE) über drei Jahre nach kompletter oder inkompletter Revaskularisation mit PCI oder CABG (Kereiakes, 2013)*

2.3.3. Koronare Bypassoperation

Die koronare Bypassoperation gehört zu den Standardeingriffen in der Herzchirurgie. Allein in Deutschland wurden laut Bundesauswertung des Instituts für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen im Jahr 2019 32.848 Patienten, die an einer koronaren Herzerkrankung leiden, chirurgisch revaskularisiert (IQTIG, 2020). Es handelt es sich hierbei um einen chirurgischen Eingriff am Herzen, bei dem mithilfe körpereigener Arterien und Venen eine Umgehung der Gefäßstenosen erfolgt. Dabei werden die Aorta und die jeweiligen verengten Koronararterien peripher der Engstelle anastomosiert, um eine ausreichende Blutversorgung des Herzens wiederherzustellen und somit die notwendige Sauerstoffversorgung des Herzens zu gewährleisten. Als Bypassgefäße werden die linke und rechte Brustwandarterie, die Armarterie Arteria radialis (RA), sowie die Beinvene Vena saphena magna verwendet (Abbildung 7).

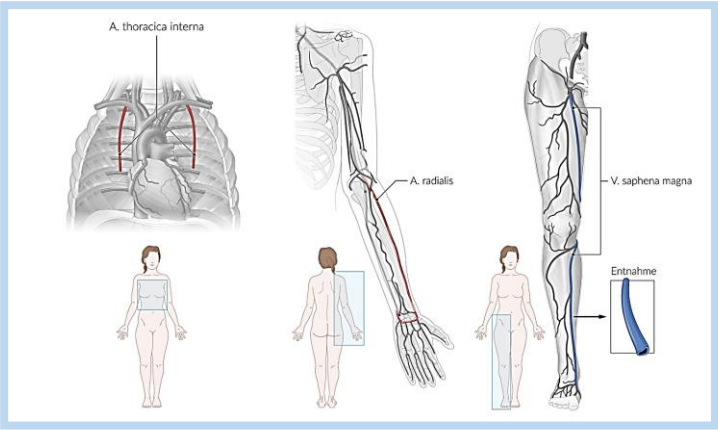


Abbildung 7: *Entnahmestellen der Bypassgefäße A. thoracica interna, A. radialis und V. saphena magna (https://www.amboss.com/de/wissen/Koronararterielle_Bypasschirurgie, 08.12.19, 20:38)*

Derzeit gilt als Standardverfahren der Einsatz der linken Brustwandarterie (LIMA) in Kombination mit der Beinvene Vena saphena magna (Abbildung 8). Dabei wird mithilfe der Anlage des LIMA-Bypasses zum RIVA (Ramus interventricularis anterior) die Herzvorderwand revaskularisiert. Aortokoronare Venenbypässe ermöglichen die Wiederherstellung der Blutversorgung der Seiten- und Hinterwand des Herzens.

Die aktuellen Leitlinien empfehlen die arterielle Revaskularisation, da arterielle Bypässe, gemäß zahlreicher Studien, eine erhöhte Offenheitsrate aufweisen und damit eine bessere Langzeitprognose im Gegensatz zu venösen Bypässen gewährleisten (Neumann *et al.*, 2019). Bereits 1986 konnte in Untersuchungen gezeigt werden, dass die linke Brustwandarterie LIMA als Bypass zum RIVA nach zehn Jahren eine Offenheitsrate von 90% aufweist, wohingegen ausschließlich venöse Bypässe nur noch zu 60% durchgängig sind (Loop *et al.*, 1986).

Des Weiteren verbessert sich bei Einsatz beider Brustwandarterien (BIMA) im Vergleich zum reinen LIMA Bypass die Langzeitprognose bezüglich Morbidität und Myokardinfarktrisiko signifikant (Buttar *et al.*, 2017). Die Arteria radialis ist der Vena saphena magna bezüglich Offenheitsrate und kardialen Ereignissen bereits nach fünf Jahren überlegen (Gaudino *et al.*, 2018). Die Kombination der drei arteriellen Gefäße BIMA und A. radialis wird genutzt um einen besseren Langzeiterfolg der Bypassoperation zu gewährleisten (Gaudino *et al.*, 2017).

Nachteile der arteriellen Revaskularisation liegen in der verlängerten Dauer der Operation, da die chirurgische Präparation dieser Gefäße aufwendiger ist und eine hohe manuelle Geschicklichkeit verlangt.

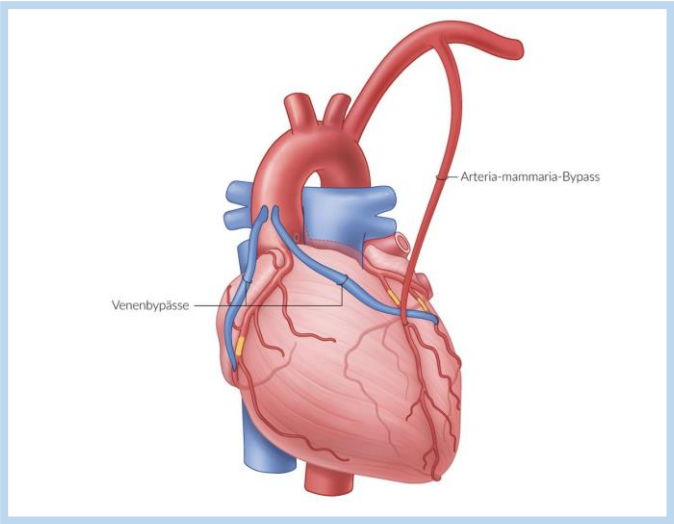


Abbildung 8: *Revaskularisation mit Einsatz der LIMA und der V. saphena magna (https://www.amboss.com/de/wissen/Koronararterielle_Bypasschirurgie, 08.12.19, 20:38)*

2.3.4. Präparationstechniken der Gefäße

Bei der konventionellen Präparationstechnik der LIMA oder RIMA werden die arteriellen Gefäße nicht vollständig aus dem Binde- und Fettgewebe der Thoraxwand herausgelöst (Pedikel-Technik), was zu einer kürzeren Länge der Arterien führt. Zudem kommt es bei einer derartigen Präparation der BIMA, besonders bei Diabetikern, zu einem erhöhten Vorkommen an sternalen Wundheilungsstörungen (Wendler *et al.*, 2003).
Um diese Nachteile zu minimieren, wurden verschiedene Techniken entwickelt, wobei sich die skelettierte Präparationstechnik besonders bewährt hat. Hierbei werden die Brustwandarterien ohne die begleitenden Venen und den Weichteilmantel mobilisiert. Dadurch wird eine Zunahme der Gefäßlänge, eine Abnahme der Devaskularisation der Thoraxwand, als auch eine Reduktion der sternalen Wundinfektion bei Diabetikern ermöglicht (Marasco, 2016).Die Standard-Versorgung erfolgt dann mit Anlage der LIMA auf die RIVA sowie aortokoronarer Venenbypässe auf die restlichen Herzkranzgefäße.
Bei der Verwendung von mehreren arteriellen Grafts erfolgt die Bypassversorgung in der Regel durch Verwendung der Arteria radialis oder der rechten Brustwandarterie (RIMA) mittels T- oder Y-Graft-Techniken. Das zweite arterielle Graft wird T-förmig als quere Anastomose oder Y-förmig als parallele Anastomose mit der LIMA anastomosiert (Abbildung 9). Dabei wird mithilfe der RIMA oder Arteria radialis im weiteren Verlauf die Koronararterienäste der Seiten- und Herzhinterwand versorgt. Ein weiterer Vorteil dieser Methode ist, dass für die zentrale Anstomose kein direkter Zugang zur Aorta ascendens notwendig ist. Man spricht hierbei von einer „Aortic No-Touch“ Technik.

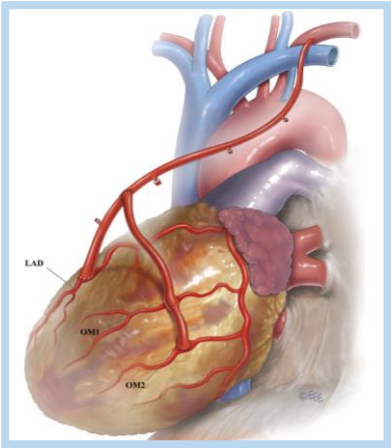


Abbildung 9: *T-Graft-Technik im Rahmen einer aortokoronaren Bypassoperation (Marasco, 2016)*

2.3.5. Herz-Lungen-Maschine

Die aortokoronare Bypassoperation wird standardmäßig unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (HLM) durchgeführt. Dabei werden Herz und Lunge stillgelegt und ihre Funktionen für die Dauer der Operation von der Herz-Lungen-Maschine übernommen. Diesen Vorgang bezeichnet man als extrakorporale Zirkulation (Abbildung 10).

Aus dem rechten Vorhof wird das gesamte venöse Blut in ein Auffanggefäß (Reservoir) geleitet. Von dort aus wird das Blut in den Oxygenator gepumpt, in dem ein Gasaustausch stattfindet. Dort wird das Kohlenstoffdioxid im Blut eliminiert und das Blut mit Sauerstoff angereichert. Im Anschluss wird das sauerstoffreiche Blut über die Aorta in den arteriellen Kreislauf des Patienten zurückgepumpt (Larsen u. Groesdonk, 2017).

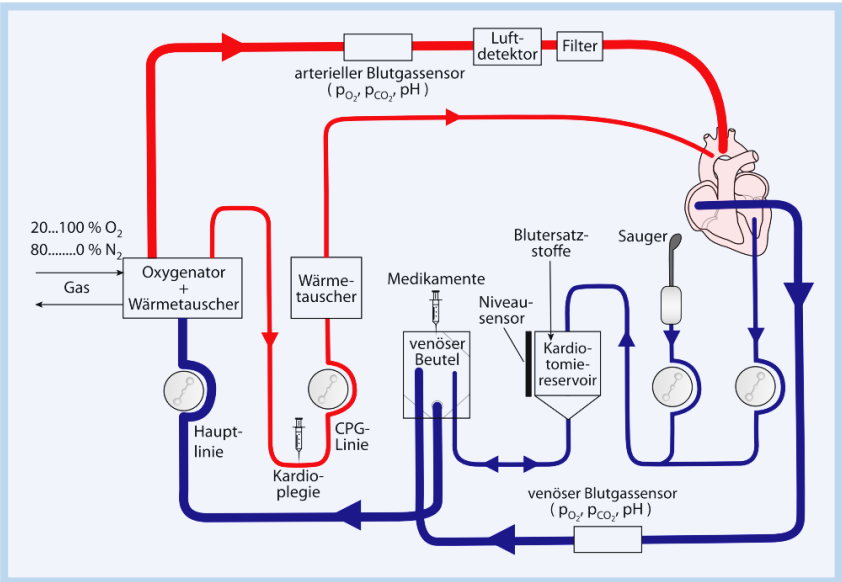


Abbildung 10: *Schema der extrakorporalen Zirkulation (Larsen and Groesdonk, 2017)*

2.4. Risiken und mögliche Komplikationen

Wie bei jedem operativen Eingriff, kann es auch im Rahmen der aortokoronaren Bypassoperation zu Komplikationen kommen, die eingreifende Maßnahmen erfordern. Dabei kann es in der ersten Zeit nach der Operation zu Herzrhythmusstörungen, die entweder die Gabe von Medikamenten oder den temporären oder dauerhaften Einsatz eines Herzschrittmachers erfordern.

Zu den häufigsten Komplikationen nach einem herzchirurgischen Eingriff gehören postoperative Nachblutungen. Die Transfusion von Blutkonserven, allogenen Blutprodukten (Thrombozytenkonzentrate, Erythrozytenkonzentrate, gefrorene Frischplasmen) und gegebenenfalls eine Reoperation sind in diesem Fall erforderlich. Laut der aktuellsten Bundesauswertung der IQTIG kommt es bei 38,8% aller Patienten nach isolierter CABG zu Nachblutungen (IQTIG, 2020). Dabei birgt das Bereitstellen von Fremdblutkonserven das selten auftretende Risiko der Übertragung einer HIV- oder Hepatitisinfektion. Eine Reoperation ist bei bis zu 5% aller Patienten, die sich einer aortokoronaren Herzbypassoperation unterziehen, notwendig um die postoperativen Nachblutungen beherrschen zu können. Durch diese Maßnahme kommt es zu einem drei- bis vierfachen Anstieg der Mortalität im Krankenhaus und der postoperativen Morbidität. Zudem verlängert sich der Krankenhausaufenthalt und führt damit zu erhöhten Kosten für das Gesundheitssystem (Hausenloy *et al.*, 2008).

Um die Ursachen für postoperative Nachblutungen und ihre Therapiemöglichkeiten nachvollziehen zu können, ist es wichtig zunächst die physiologischen Hämostaseprozesse zu kennen.

2.5. Hämostase

Unter dem Begriff Hämostase werden alle Prozesse zusammengefasst, die zu einer Blutstillung führen. Dabei unterscheidet man hauptsächlich zwischen der primären und sekundären Hämostase. Ein intaktes Gerinnungssystem schützt den Organismus sowohl vor Blutungen als auch vor Thromboseentstehung. Aus diesem Grund wird im Anschluss an die sekundäre Hämostase die Fibrinolyse eingeleitet.

2.5.1. Primäre Hämostase

Die primäre Hämostase besteht aus zwei Teilen:

1. Vaskuläre Blutstillung
2. Thrombozytäre Blutstillung

Der initiale Reiz, der die vaskuläre Blutstillung der primären Hämostase einleitet, ist eine Gefäßverletzung. Daraufhin kommt es innerhalb von Sekunden zu einer reflektorischen Kontraktion der glatten Gefäßmuskulatur in der Umgebung der Läsion. Das bewirkt eine direkte Verringerung des Blutverlustes durch Verkleinerung der Gefäßverletzung und eine Umleitung des Blutstroms. In einem nicht verletzten Gefäß fließt das Blut in Form einer laminaren Strömung. Die dort entstehenden Scherkräfte sind im Bereich der Gefäßwand am größten und drängen die Thrombozyten aufgrund ihrer geringen Molekülgröße an die Gefäßwand. Die Vasokonstriktion bei Gefäßverletzung erhöht die Scherkräfte, wodurch es im Bereich der verletzten Gefäßwand zu einer Erhöhung der Thrombozytenadhäsion kommt (Brandes *et al.*, 2019).

Die thrombozytäre Blutstillung (Abbildung 11) beginnt mit der Thrombozytenadhäsion und dient dem Ziel die verletzte Wand abzudichten und damit die Blutung zu stoppen. Bei Verletzung der Gefäßendothelschicht lagert sich der im Blut zirkulierende von-Willebrand-Faktor (vWF) an das freiliegende, subendotheliale Kollagen. Die Thrombozyten besitzen ihrerseits einen Glykoprotein-(GP) Ib-Rezeptor, der an den vWF bindet und damit eine Brücke zu den freiliegenden Kollagenfasern bildet und somit die Thrombozytenadhäsion vermittelt. Durch die Bindung der Thrombozyten an den vWF wird die Thrombozytenaktivierung eingeleitet. Dabei kommt es zu einer Formveränderung der Thrombozyten. Diese bilden Pseudopodien aus, wodurch eine bessere Interaktion mit der Wunde und untereinander gewährleistet ist (Brandes *et al.*, 2019).

Des Weiteren werden in den Thrombozyten gespeicherte Botenstoffe (z.B. Thromboxan A2, Adenosindiphosphat (ADP), Serotonin, vWF) freigesetzt. Dabei setzt sich das ADP nach Freisetzung an noch nicht aktivierte Thrombozyten an und aktiviert diese. Diese Thrombozyten schütten ihrerseits wieder unter anderem ADP aus und aktivieren damit weitere Thrombozyten. Es kommt zu einer Kettenreaktion der Aktivierung (Brandes *et al.*, 2019).

Der Botenstoff Thromboxan A2 wiederum hat zwei wichtige Funktionen. Zum einen verstärkt er die Vasokonstriktion und wirkt damit direkt auf das Gefäß und zum anderen aktiviert er weitere Thrombozyten. Gleichzeitig bewirkt die Thrombozytenaktivierung eine Konformationsänderung der Glykoproteinrezeptoren GPIIb/IIIa auf der Thrombozytenoberfläche, sodass sich das Fibrinogen an die aktivierten Thrombozyten ansetzen kann. Dadurch kommt es über die Bindung von Fibrinogen zu einer Quervernetzung der Thrombozyten untereinander, der sogenannten Thrombozytenaggregation. Es entsteht ein weißer Thrombus, der das verletzte Gefäß provisorisch verschließt (Arastéh *et al.*, 2018).

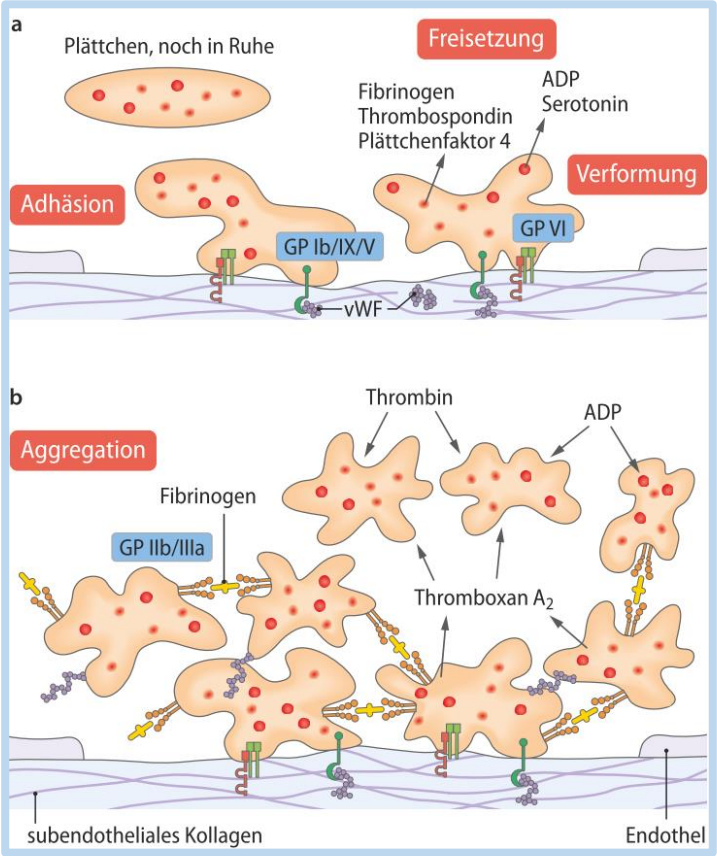


Abbildung 11: *Primäre Hämostase (Brandes et al., 2019)*

2.5.2. Sekundäre Hämostase

Die sekundäre Hämostase wird auch als plasmatische Blutgerinnung bezeichnet. Dabei werden Gerinnungsfaktoren aktiviert, die zur Bildung eines unlöslichen Fibrinnetzes führen, das den instabilen Thrombus durchdringt und dadurch stabilisiert. Da sich Erythrozyten in dem Fibrinnetz verfangen, wird der stabile Thrombus auch als roter Thrombus bezeichnet (Arastéh *et al.*, 2018).

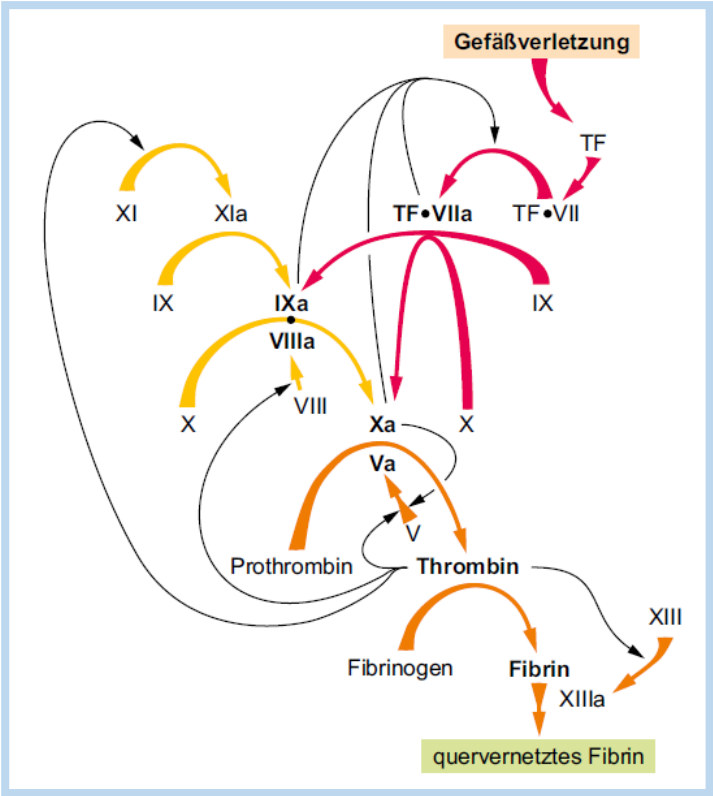


Abbildung 12: *Das klassische Schema der Blutgerinnungskaskade mit Unterscheidung zwischen intrinsischem (gelbe Pfeile) und extrinsischem Weg (rote Pfeile) und gemeinsamer Endstrecke(orangene Pfeile), die allerdings über Rückkopplungen miteinander verflochten sind (schwarze Pfeile) (Müller-Esterl et al., 2018)*

Ausgangspunkt der sekundären Hämostase ist eine Gefäßverletzung, bei der das Blut mit subendothelialen Zellen in Kontakt kommt. Diese Zellen verfügen über ein Membranprotein, das auf der Zelloberfläche sitzt und als Thromboplastin, Faktor III oder *Tissue factor* (TF) bezeichnet wird. Im Blut befinden sich Gerinnungsfaktoren, wobei sechs Faktoren (II, VII, IX, X, XI, XII) Serinproteasen sind und Proteine an bestimmten Stellen spalten und diese in ihre aktive Form überführen können. Die Faktoren III, V und VIII wiederum sind Hilfsfaktoren ohne enzymatische Aktivität und dienen zur Beschleunigung der Blutgerinnung. Faktor I, der auch als Fibrinogen bezeichnet wird, ist ein Substrat, das am Ende der Gerinnungskaskade steht. Der Faktor XIII ist eine Transpeptidase, die die Quervernetzung der Fibrinmonomere katalysiert und damit den Thrombus stabilisiert (Müller-Esterl *et al.*, 2018).

Man unterscheidet einen extrinsischen und intrinsischen Weg der Gerinnungskaskade (Abbildung 12), die zeitlich versetzt sind, aber funktionell untrennbar miteinander verbunden sind. Physiologisch beginnt die Gerinnungskaskade mit dem extrinsischen Weg innerhalb weniger Sekunden nach einer Gefäßverletzung. Der TF wird freigelegt und bildet mit Faktor VII aus dem Blut einen Komplex und aktiviert damit Faktor VII.

Dieser Komplex wiederum aktiviert Faktor IX und X. Der aktivierte Faktor X spaltet Faktor II (Prothrombin) und überführt diesen in Thrombin. Das im Rahmen des extrinsischen Weges entstandene Thrombin reicht nicht aus um ausreichend Fibrinogen in Fibrin zu überführen. Deshalb aktiviert das entstandene Thrombin durch positive Rückkopplungsmechanismen den intrinsischen Weg. Dabei werden durch Thrombin die Faktoren XI, VIII, und V aktiviert. Faktor XI wiederum aktiviert Faktor IX, welcher daraufhin einen Komplex mit Faktor VIII bildet und Faktor X aktiviert. Dieser Komplex stärkt die Aktivität von Faktor X viel effektiver als der Komplex aus Faktor III (TF) und VII aus dem extrinsischen Weg. Der Hauptteil des Thrombins wird somit über den intrinsischen Weg bereitgestellt und aktiviert seinerseits den Faktor XIII. Faktor XIII verknüpft die Fibrinmonomere zu Fibrinpolymeren und bildet somit einen stabilen Thrombus. Die plasmatische Gerinnung ist damit abgeschlossen (Müller-Esterl e*t al.*, 2018).

2.5.3. Physiologische Gerinnungsinhibitoren

Um den Körper vor den lebensbedrohlichen Folgen einer übermäßigen Thrombosebildung im Sinne eines Schlaganfalls oder Herzinfarkts zu bewahren, zirkulieren im Plasma Gerinnungsinhibitoren. Zu den wichtigsten Inhibitoren zählen der tissue factor pathway inhibitor (TFPI), Antithrombin (AT), Protein C und sein Kofaktor Protein S. Diese Plasmaproteine werden in der Leber synthetisiert, wobei die Synthese von Protein C und S Vitamin-K-abhängig ist.

Antithrombin hemmt neben Thrombin die Gerinnungsfaktoren Xa, IXa, Xia und XIIa. Das Endprodukt der Gerinnungskaskade, Thrombin, bindet an den Thrombinrezeptor auf den Endothelzellen der verletzten Gefäßwand. Dieser Rezeptor wird als Thrombomodulin bezeichnet und durch die Komplexbildung mit Thrombin bewirkt es die Aktivierung des Proteins C und die gleichzeitige Inaktivierung des Thrombins. Im weiteren Verlauf verbindet sich Protein C mit dem Kofaktor Protein S und inaktiviert die Faktoren Va und VIIIa und hemmt damit eine weitere Thrombinbildung (Arastéh *et al.*, 2018). Das Thrombin spielt eine Schlüsselrolle, um ein Gleichgewicht zwischen Gerinnungsaktivierung und Gerinnungsinhibition zu gewährleisten. Zum einen verstärkt sie die Thrombinbildung im Rahmen der sekundären Hämostase durch positive Rückkopplungsmechanismen und zum anderen hemmt sie im Anschluss eine erhöhte Thrombinbildung durch negative Rückkopplungsmechanismen (Abbildung 13).

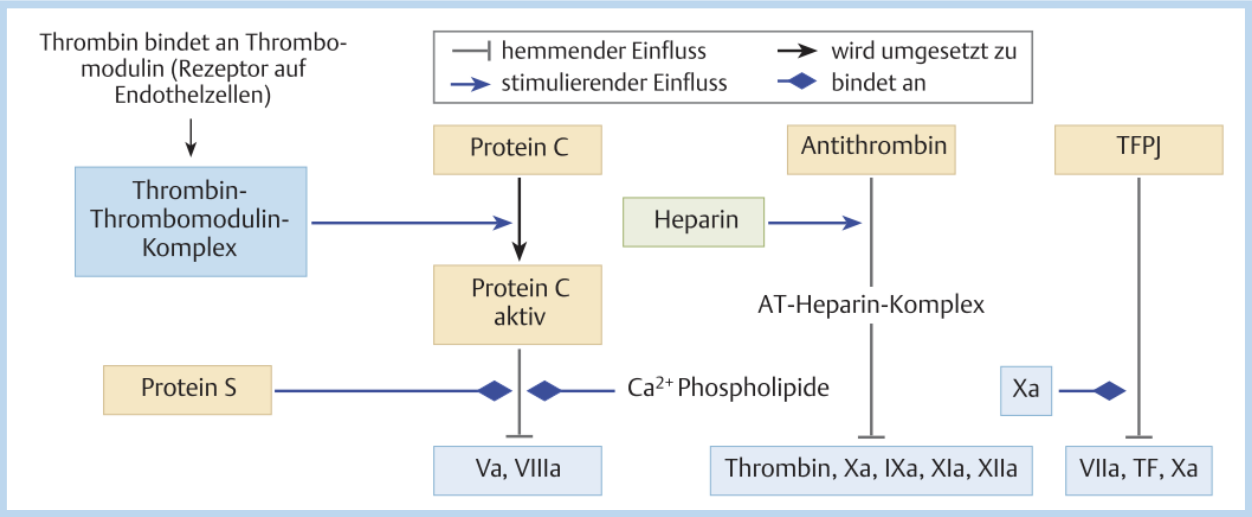


Abbildung 13: *Inhibitoren des Gerinnungssystems (Arastéh et al., 2018)*

2.5.4. Fibrinolyse

Nach dem definitiven Verschluss der Wunde wird der entstandene Thrombus durch den Abbau von Fibrin wieder aufgelöst. Diesen Vorgang bezeichnet man als Fibrinolyse. Es wird eine verstärkte Thrombenbildung unterbunden und der Organismus vor lebensbedrohlichen Folgen wie Herzinfarkt und Schlaganfall geschützt. Durch den Abbau des Thrombus wird ein ungehinderter Blutfluss gewährleistet (Müller-Esterl *et al.*, 2018). Die Aktivierung der Fibrinolyse beginnt mit der Umwandlung des Proenzyms Plasminogen in die Serinprotease Plasmin. Das entstandene Plasmin wiederum baut das stabile Fibringerüst in wasserlösliche Fibrinspaltprodukte ab (Abbildung 14).

Die Fibrinolyse wird über einen exogenen und endogenen Weg aktiviert. Die exogene Aktivierung erfolgt durch den Gewebsplasminogenaktivator (tissue plasminogen activator, tPA) und Prourokinase (urokinase-type plasminogen activator, uPAR), die beide aus den Gefäßendothelzellen freigesetzt werden. Die endogene Aktivierung erfolgt durch hoch molekulares Kininogen (HMW), Kallikrein und durch Faktor XIIa.

Physiologisch wird die Fibrinolyse mithilfe von Inhibitoren reguliert, um übermäßige und damit lebensbedrohliche Blutungen zu verhindern. Dabei wird zum einen die Umwandlung von Plasminogen zu Plasmin unterbunden, indem Plasminogenaktivator-Inhibitoren (PA1, PA2) an tPA und uPA binden. Zum anderen binden und neutralisieren α2-Antiplasmin, α2-Makroglobulin und Antithrombin nicht an Fibrin gebundenes Plasmin (Arastéh *et al.*, 2018).

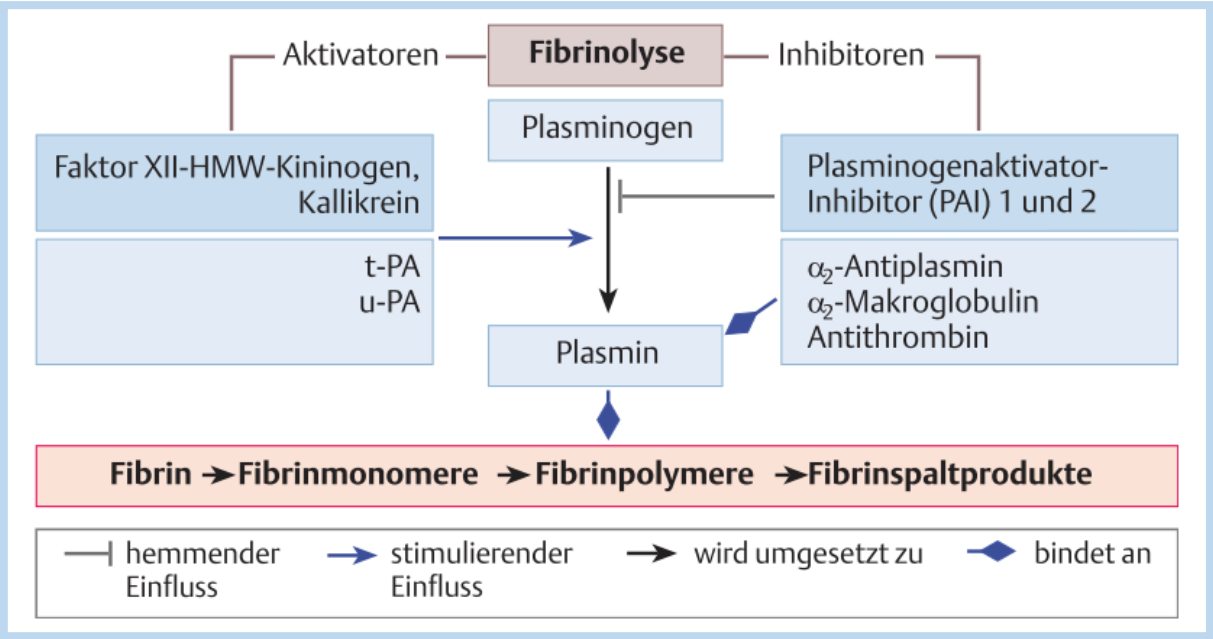


Abbildung 14: *Aktivatoren und Inhibitoren der Fibrinolyse (Arasteh et al., 2018)*

2.6. Ursachen und Therapiemöglichkeiten für postoperative Nachblutungen

Die Ursachen für postoperative Nachblutungen im Rahmen herzchirurgischer Eingriffe und den damit verbundenen hohen Transfusionsraten sind vielfältig. Dabei birgt die Komplexität der aortokoronaren Herzbypassoperation ein großes Blutungsrisiko, da große herznahe Gefäße und Arterien eröffnet und miteinander anastomosiert werden müssen. Hier entstehen schnell chirurgisch bedingte Nachblutungen durch undichte Nähte nach der Operation.

Eine weitere Ursache können präoperativ bestehende Blutgerinnungsstörungen sein, die anamnestisch nicht berücksichtigt wurden. Patienten, die sich einer aortokoronaren Herzbypassoperation unterziehen müssen, haben durch die KHK eine Indikation zur regelmäßigen Einnahme von gerinnungshemmenden Medikamenten. Patienten mit stabiler KHK wird laut der nationalen Versorgungsleitlinien von 2019 eine dauerhafte medikamentöse Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern empfohlen. Dabei ist ASS das Medikament erster Wahl. Sollte eine Unverträglichkeit vorliegen, wird alternativ Clopidogrel empfohlen (Dißmann *et al.*, 2019).

Beide Medikamente liegen dabei unterschiedlichen Wirkmechanismen zugrunde. ASS hemmt irreversibel das Enzym Cyclooxygenase (COX) 1, welches in den Thrombozyten den Botenstoff Thromboxan A2 bildet. Durch das fehlende Thromboxan A2, welches im

Rahmen der primären Hämostase Thrombozyten aktiviert und damit eine Thrombozytenaggregation auslöst, ist dieser Vorgang unterbunden.

Clopidogrel wiederum gehört zu der Gruppe der ADP-Rezeptorantagonisten und hemmt diese Rezeptoren irreversibel. ADP ist ein Botenstoff, der während der primären Hämostase durch die aktivierten Thrombozyten ausgeschüttet wird und sich an ADP-Rezeptoren noch nicht aktiver Thrombozyten ansetzt. So kommt es zu einer kaskadenartigen Aktivierung der Thrombozyten und im weiteren Verlauf zur Thrombozytenaggregation. Durch die irreversible Hemmung der ADP-Rezeptoren kann auch hier keine Thrombozytenaggregation erfolgen und es kommt zu Hämostasebeeinträchtigungen (Herdegen *et al.*, 2019).

Bis heute ist in den Studien das Absetzen oder Fortführen der Thrombozytenaggregationshemmer umstritten. Einerseits kann das Absetzen kardiale Ereignisse wie einen Myokardinfarkt zu Folge haben, aber andererseits kann die fortführende Medikation zu erhöhten postoperativen Nachblutungen führen (Picker *et al.*, 2007).

Eine Besonderheit herzchirurgischer Eingriffe ist die Operation mit Herz-Lungen-Maschine, die in den meisten Fällen zum Einsatz kommt. Die Herz-Lungen-Maschine wurde seit ihrem ersten erfolgreichen Einsatz 1953 durch John Gibbon stetig technisch optimiert, um den Körperkreislauf so physiologisch wie möglich nachzuahmen. Da die physiologischen Mechanismen des Körpers jedoch sehr komplex sind und auf jeden Eingriff reagieren, beeinträchtigt die Herz-Lungen-Maschine den Blutkreislauf und die Hämostase auf verschiedenste Weise.

Zum einen verändert sich die Hämodynamik des Blutes, da es durch den Pumpvorgang zu Scherkräften kommt. Diese Scherkräfte wirken auf die einzelnen Blutbestandteile und können diese beschädigen oder zerstören. Zum anderen verändern die Hämodilution, also eine Volumengabe (z.B. Kochsalzlösung) zur hämodynamischen Stabilisierung während der Operation, aber auch die Hypothermie, die Blutviskosität und Blutzusammensetzung (Feindt *et al.*, 2006).

Durch die verwendeten Rollerpumpen in den Systemen kommt es zu einer rein mechanischen Belastung und Verletzung der korpuskulären Blutbestandteile. Bei Operationen mit verlängertem Einsatz der ECC kommt es zur Hämolyse und eine Thrombozytopenie nach der Operation ist die Regel bei den Patienten.

Das Schlauchsystem der Herz-Lungen-Maschine stellt für das Patientenblut eine fremde Oberfläche dar. Im Gegensatz zu den Blutgefäßen fehlen hierbei die

Endothelzellen, die als einzige Zellen des Körpers blutkompatibel sind und zu keiner Reaktion der Blutbestandteile führen. Aufgrund der Blutinkompatibilität der Schlauchoberflächen kommt es unter anderem zur Aktivierung des Gerinnungssystems durch Thrombozyten im Sinne einer Thrombozytenadhäsion und -aktivierung an diesen Fremdoberflächen. Als Folge können Thromben Blutgefäße verschließen und zu lebensbedrohlichen Ereignissen, wie Lungenembolie, Schlaganfall oder auch Herzinfarkt führen. Die Fremdoberfläche des Schlauchsystems aktiviert zudem die Leukozyten und Entzündungsmediatoren, die zu einer inflammatorischen Immunantwort führen (Feindt *et al.*, 2006).

Um möglichen Embolien vorzubeugen, wird für die Gesamtdauer der extrakorporalen Zirkulation eine effektive Antikoagulation gewährleistet (Feindt *et al.*, 2006). In der Regel wird dafür das Heparin eingesetzt, das einen Komplex mit Antithrombin III bildet und damit ihre Aktivität um das 1000-Fache steigert. Die gerinnungshemmende Wirkung des Antithrombins ist auf die direkte Hemmung von Faktor Xa und/ oder Thrombin zurückzuführen, wobei die Hemmung des Thrombins lediglich durch das unfraktionierte Heparin möglich ist (Herdegen *et al.*, 2019). Die für den Eingriff notwendige Heparinisierung des Patienten führt zur verstärkten Fibrinolyse. Das postoperative Nachblutungsrisiko ist vor allem dann erhöht, wenn eine unzureichende Antagonisierung des Heparins durch das Antidot Protamin erfolgt (Larsen u. Groesdonk, 2017).

Um den hohen Blutverlust bei herzchirurgischen Eingriffen unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine zu stabilisieren, werden häufig Antifibrinolytika eingesetzt. Es handelt sich um eine Medikamentengruppe, die die Fibrinolyse hemmt und einen blutsparenden Effekt hat. Die am häufigsten eingesetzten Antifibrinolytika zur Reduktion postoperativer Blutungskomplikationen sind Aprotinin und Tranexamsäure.

2.7. Aprotinin

Erstmals wurde Aprotinin 1930 von Kraut et al. aus Lymphknoten eines Rindes isoliert und als Kallikrein-Inaktivator beschrieben (Kraut *et al.*, 1930). Unabhängig von dieser Entdeckung isolierten Kunitz und Northrop 1936 Aprotinin und beschrieben diesen als Trypsin-Inhibitor (Kunitz u. Northrop, 1936). Später stellte sich heraus, dass es sich bei beiden Entdeckungen um den identischen Stoff handelt. Das Aprotinin ist, wie in Abbildung 15 ersichtlich, ein aus 58 Aminosäuren bestehendes basisches Polypeptid mit einem Molekulargewicht von 6512 D und wird aus der Rinderlunge gewonnen (Singbartl *et al.*, 2016).

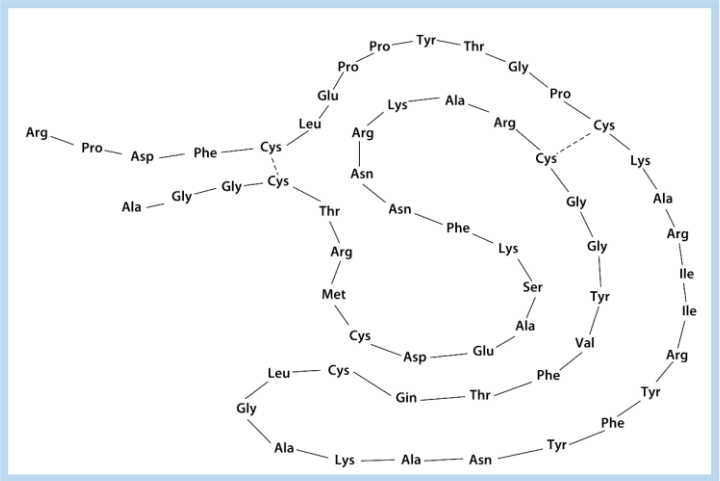


Abbildung 15: *Aminosäuresequenz von Aprotinin (Singbartl et al., 2016)*

2.7.1. Wirkmechanismen

Aprotinin ist ein unspezifischer Serin-Protease-Inhibitor, der dosisabhängig eine Reihe von Proteasen (z.B. Trypsin, Plasmin, Plasmakallikrein, Gewebekallikrein) hemmt. Es werden reversible Enzym-Inhibitor-Komplexe gebildet, indem das Lysin an Position 15 des Aprotinins das Serin im aktiven Zentrum der Protease hemmt. Eine besondere Affinität hat das Aprotinin zu Kallikrein und Plasmin (Royston, 1992). Durch die Inhibition von Kallikrein wird die Kontaktaktivierung des Gerinnungssystems gehemmt. Der direkte antifibrinolytische Effekt ist auf die Hemmung des Plasmins zurückzuführen, womit der direkte Abbau des Fibrins in seine Spaltprodukte verhindert wird (Abbildung 16). Das Aprotinin führt zudem zu einer erhöhtem Aktivität der

Plasminogenaktivator-Inhibitoren (PA1) und α2-Antiplasmin, die ebenfalls eine Plasmininhibition bewirken (Mastroroberto *et al.*, 1995).

Auch die Plättchenfunktion bleibt mithilfe von Aprotinin bei Einsatz der Herz-Lungen-Maschine erhalten (Van Oeveren *et al.*, 1990). Dieser Effekt ist auf die schützende Wirkung des Aprotinins zurückzuführen, indem sie indirekt eine Degeneration der Plättchen-Glykoproteine Ib/IX-Komplexe verhindert. Die Degeneration der Plättchen-Glykoproteine Ib/IX-Komplexe ist auf die im Rahmen der extrakorporalen Zirkulation erhöhten Plättchendysfunktion zurückzuführen. Diese Plättchendysfunktion ist wiederum auf eine erhöhte Plasminaktivität zurückzführen. Aprotinin reduziert diesen plasmininduzierten Effekt und verhindert damit die Degenartion der Plättchen-Glykoproteine Ib/IX-Komplexe (De Haan u. Van Oeveren, 1998).

Der antithrombotische Effekt ist auch auf die selektive Blockierung des wichtigsten Thrombinrezeptors PAR 1 zur Plättchenaktivierung zurückzuführen, um eine ungewünschte Aktivierung der Plättchen während der aortokoronaren Bypassoperation zu verhindern. Anderen Rezeptoren des Thrombins, wie beispielsweise ADP, werden nicht blockiert um einen Thrombus zum Wundverschluss bilden zu können (Landis *et al.*, 2001).

Dem Aprotinin wird zudem ein antiinflammatorischer Effekt zugesprochen. Demnach wird die im Rahmen der extrakorporalen Zirkulation gesteigerte Produktion proinflammatorischer Zytokine (z.B. Tumor-Nekrose-Faktor-α) verringert und gleichzeitig werden antiinflammatorische Zytokine wie Interleukin 10 vermehrt freigesetzt (Hill *et al.*, 1998).

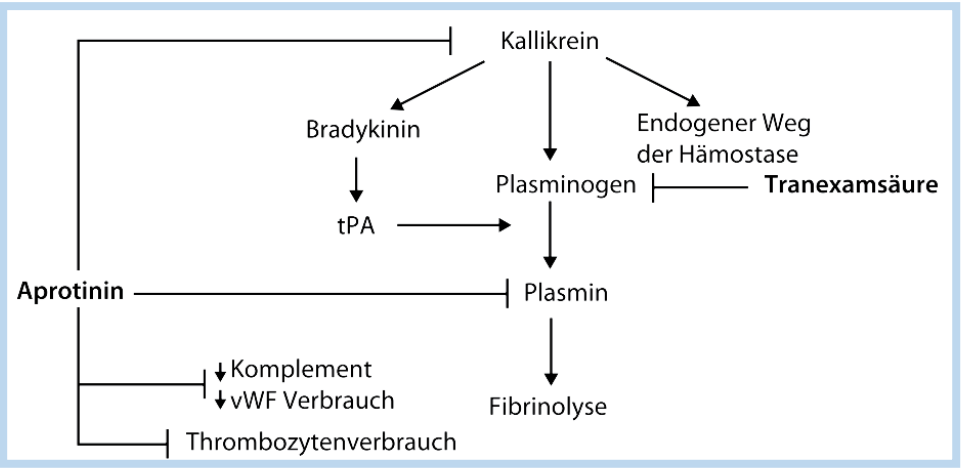


Abbildung 16: *Antifibrinolytischer Wirkmechanismus von Aprotinin. Pfeile = Aktivierung, Blocklinien = Inhibition, tPA = Gewebeplasminogenaktivator; vWF = von Willebrand Faktor (Singbartl et al., 2016)*

2.7.2. Dosierung

Man unterscheidet zwei Dosierungs-Protokolle, wobei die Dosierung in der Regel als „Kallikrein-inhibitorische-Einheiten (KIE)“ angegeben wird. 1mg Aprotinin entspricht 7143 KIE. Zunächst muss zum Ausschluss allergischer Reaktionen eine Testdosis von 1ml (10.000 KIE) Aprotinin subkutan verabreicht werden. Für den Notfall müssen alle erforderlichen Maßnahmen zur Behandlung einer allergischen Reaktion vorbereitet sein.

Im Rahmen des Hochdosis-Protokolls, das auch als „Full-Hammersmith Schema“ bezeichnet wird, soll eine ausreichende Inhibition von Plasmin und Kallikrein erreicht werden. Als Initialdosis werden 2 Millionen KIE Aprotinin langsam intravenös über 20-30 Minuten nach Einleitung der Narkose verabreicht, gefolgt von 0,5 Millionen KIE pro Stunde bis zum Ende des Eingriffs als Dauerinfusion. 2 Millionen KIE werden in das Priming-Volumen der Herz-Lungen-Maschine gefüllt. Die Gesamtdosis darf 7 Millionen KIE nicht überschreiten.

Das „Half-Hammersmith-Schema“, auch Niedrig-Dosis-Protokoll genannt, schreibt eine Halbierung der oben genannten Aprotinindosierung vor. Damit sollen Nebenwirkungen des Medikaments bei immer noch ausreichendem antifibrinolytischen Effekt gewährleistet werden (Singbartl *et al.*, 2016).

Tabelle 2: *Dosierungsvorschlag Aprotinin bei Erwachsenen*

Dosierungsvorschlag Aprotinin bei Erwachsenen			
	Loading (KIE)	Erhalt (KIE/h)	HLM-Priming (KIE)
Hochdosis-Protokoll High-dose/Full-Hammersmith	2 Mio.	0,5 Mio.	2 Mio.
Niedrigdosis-Protokoll Low-dose/Half-Hammersmith	1 Mio.	0,25 Mio.	1 Mio.
KIE: Kallkrein Inhibitor Einheiten			

2.8. Tranexamsäure

4-Aminomethylcyclohexancarbonsäure, auch Tranexamsäure genannt (Abbildung 17), ist ein synthetisch hergestelltes Antifibrinolytikum mit einem Molekulargewicht von 157g/mol (Verstraete, 1985). Erstmals wurde es 1969 in der Bundesrepublik Deutschland zugelassen.(Singbartl *et al.*, 2016). Aufgrund ihrer strukturellen Ähnlichkeit mit Lysin wird sie gemeinsam mit ϵ-Aminokapronsäure der Gruppe der Lysinanaloga zugeordnet. Trotz ihrem ähnlichen Wirkmechanismus ist die Tranexamsäure zehn Mal mehr antifibrinolytisch wirksam als die ϵ-Aminokapronsäure (Verstraete, 1985).

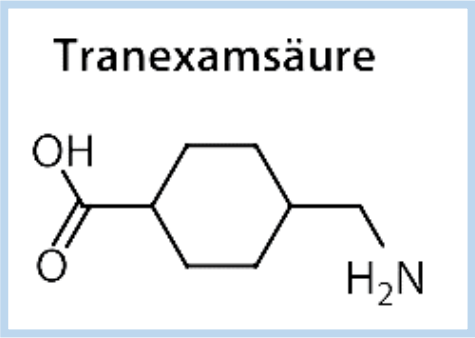


Abbildung 17: *Strukturformel von Tranexamsäure (Singbartl et al., 2016).*

2.8.1. Wirkmechanismus

Im Rahmen der Fibrinolyse erfolgt die Bindung von Plasminogen an Fibrin über Lysin-Seitenketten des Fibrins. Tranexamsäure bindet kompetitiv an die Lysinbindungsstelle des Plasminogens und verhindert so eine Interaktion zwischen Plasminogen und Fibrin (Abbildung 18). Zwar kann das Plasminogen weiterhin zu Plasmin umgewandelt werden, aber die Spaltung des Fibrins in seine Abbauprodukte ist nicht mehr möglich. Folglich wird auch die Bindung von α2-Antiplasmin mit anschließender Inaktivierung des Plasmins gehemmt (Dunn u. Goa, 1999).

Die Plasminaktivität verringert sich bei Einsatz der Tranexamsäure gewebeabhängig. Während im Plasma bereits nach 30 Minuten die maximale Reduktion der Plasmaaktivität erreicht wird, dauert es im Herz- und Skelettmuskel 120min um denselben Effekt zu erreichen (Reust *et al.*, 2010).

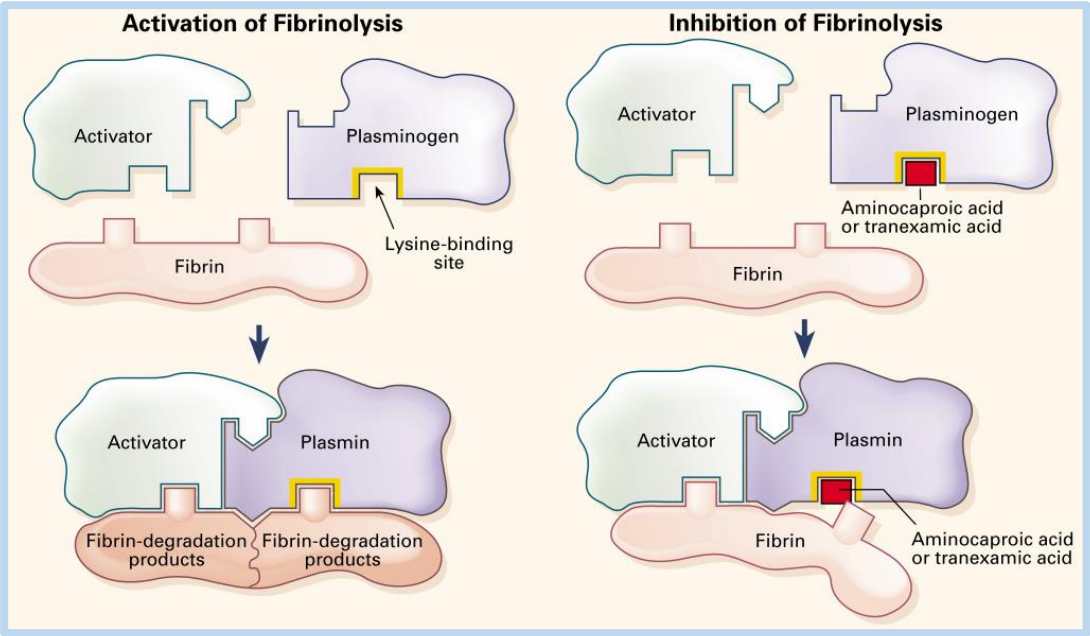


Abbildung 18: *Wirkmechanismus der Tranexamsäure auf die Fibrinolyse (Mannucci, 1998)*

2.8.2. Dosierung

Für die Dosierung von Tranexamsäure bei herzchirurgischen Operationen unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine gibt es unterschiedliche Empfehlungen. Die Dosierung wird an die kurze Halbwertszeit von 2-3 Stunden angepasst und aufgrund der renalen Elimination von 95% wird bei Niereninsuffizienz eine zusätzlich Dosisanpassung empfohlen (Koscielny, 2008; Singbartl *et al.*, 2016).

Nach einer Bolusgabe wird eine kontinuierliche Dosis von Tranexamsäure appliziert, da die renale Elimination sehr schnell erfolgt. Am häufigsten wird das Niedrig-Dosis-Protokoll nach Dowd et al. (2002) empfohlen (Dowd *et al.*, 2002). Es werden 10-15mg/kg Körpergewicht Tranexamsäure für 30 Minuten nach Narkoseeinleitung verabreicht. Zusätzlich wird 1mg/kg Körpergewicht in das Primingvolumen der Herz-Lungen-Maschine gegeben und kontinuierlich eine Erhaltungsdosis von 6,5mg/kg Körpergewicht pro Stunde Tranexamsäure appliziert.

Tabelle 3: *Dosierungsvorschlag Tranexamsäure für Erwachsene (Dowd et al., 2002)*

Dosierungsvorschlag Tranexamsäure für Erwachsene			
	Loading (mg/kg)	Erhalt (mg/kg/h)	HLM-Priming (mg/kg)
Hochdosis-Protokoll	30	16	2
Niedrigdosis-Protokoll	12,5	6,5	1

2.9. Risiken der Antifibrinolytika und Stand der Wissenschaft

2.9.1. Negative Studienlage und das Ruhen der Zulassung für Aprotinin

Jahrelang waren Aprotinin und Tranexamsäure in der Herzchirurgie etablierte Antifibrinolytika, um den Blutverlust und die Fremdbluttransfusionen bei Eingriffen mit extrakorporaler Zirkulation zu reduzieren. Anfang 2006 wurden jedoch zwei Observationsstudien veröffentlicht, die erhöhte Risiken für kardiovaskuläre, renale und cerebrovaskuläre Ereignisse in Patientengruppen aufwiesen, die unter Einsatz von Aprotinin behandelt wurden.

In der Studie von Mangano et al. (2006) wurden Patientengruppen miteinander verglichen, die während der aortokoronaren Bypassoperation entweder mit Aprotinin, Tranexamsäure oder ϵ-Aminokapronsäure behandelt wurden. Aprotinin führte als einziges Antifibrinolytikum zu einer erhöhten Mortalität und einem erhöhten Risiko für Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, Schlaganfall, Enzephalopathie und Nierenversagen. Alle drei Antifibrinolytika wiesen eine ähnliche Reduktion des Blutverlustes auf (Mangano *et al.*, 2006).

Die Studie von Karkouti et al. (2006) aus dem gleichen Jahr verglich zwei Patientengruppen. Die herzchirurgischen Hochrisikopatienten mit erhöhtem Bedarf an Bluttransfusionen wurden entweder mit Aprotinin oder Tranexamsäure behandelt. Die Ergebnisse zeigten eine erhöhte Inzidenz von Nierenfunktionsstörungen in der Patientengruppe, die unter Einsatz von Aprotinin operiert wurde. Die Vergleichsgruppe wurde mit Tranexamsäure behandelt und beide Patientengruppen wiesen eine ähnliche Effektivität hinsichtlich der Reduktion des Blutverlustes auf (Karkouti *et al.*, 2006).

Obwohl Furnary et al. 2007 in einer Studie die renalen Dysfunktionen auf den erhöhten Bluttransfusionsbedarf bei Hochrisikopatienten zurückführte und damit Aprotinin als Ursache ausschloss, wurden die Zweifel an der Sicherheit dieses Antifibrinolytikums immer größer. Mangano et al. analysierten 2007 die Kohorte aus ihrer 2006 veröffentlichten Studie im Hinblick auf die 5-Jahres-Mortalität. Es wurde eine erhöhte 5-Jahres-Mortalität in der Aprotinin-Gruppe festgestellt (Mangano *et al.*, 2007).

In Kanada wurde seit 2001 eine vom kanadischen Gesundheitsministerium geförderte randomisierte, kontrollierte BART-Studie durchgeführt (Fergusson *et al.*, 2008). Es wurden Patientengruppen randomisiert, die herzchirurgischen Operationen mit hohem Blutungsrisiko unterzogen wurden. Sie wurden entweder mit Aprotinin, Tranexamsäure

oder ϵ-Aminokapronsäure therapiert. Diese Studie sollte die Hypothese überprüfen, ob Aprotinin im Vergleich zu Tranexamsäure oder ϵ-Aminokapronsäure das Risiko für postoperative Blutungen und die Notwendigkeit für Bluttransfusionen verringerte.
In einer Zwischenauswertung wurde zwar das geringe Blutungsrisiko bei Einsatz von Aprotinin bewiesen, aber gleichzeitig eine erhöhte 30-Tage-Mortalität festgestellt (Fergusson *et al.*, 2008). Damit bestätigten sich die vorläufigen Resultate aus den oben genannten Studien. Um die Patienten nicht weiter zu gefährden, musste diese Studie vorzeitig beendet werden.
Am 22.10.2007 wurde das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukt darüber informiert. Als Konsequenz veranlassten die BfArM und die FDA in einem Beschluss vom 05.11.2007 das Ruhen der Zulassung für Aprotinin.

Bescheid

1. Für die o. g. Arzneimittel wird mit sofortiger Wirkung das Ruhen der Zulassung angeordnet. Gemäß § 30 Absatz 3 Satz 2 AMG ist diese Anordnung sofort vollziehbar.

2. Diese Anordnung ist vorläufig befristet bis zum 30.03.2008.

Abbildung 19: *BfArM Bescheid vom 05.11.2007: Das Ruhen der Zulassung für Aprotinin wird angeordnet. (https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/a-f/aprotinin.html, 25.04.2020 13:44)*

Dieser Beschluss führte zu einer EU-weiten Überprüfung der Datenlage aus den besagten Studien durch den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA). Am 21.11.2007 empfahl der CHMP die Aussetzung der Zulassung von Aprotinin, da die Nutzen-Risiko-Bewertung nicht zugunsten des Aprotinins ausfiel. Eine erneute Überprüfung wurde geplant, wenn die vollständigen Daten der BART-Studie verfügbar wären. Im Februar 2008 wurde die Empfehlung des CHMP umgesetzt und die EMA setzte die Zulassung für Aprotinin aus.

2.9.2. Reevaluation der Nutzen-Risiko-Bewertung für Aprotinin

In der Folgezeit bat die deutsche Arzneimittelbehörde die CHMP um eine erneute Überprüfung der Datenlage und eine Reevaluierung der nun vollständig verfügbaren BART-Studie. Der CHMP wurde am 12.03.2010 angehalten, eine vollständige Nutzen-Risiko-Bewertung für Aprotinin, Tranexamsäure und ϵ-Aminokapronsäure durchzuführen und in der EU ein Gutachten zu den jeweiligen Zulassungen zu erstellen.

Hier konnten die ursprünglichen Ergebnisse der Studien nicht bestätigt werden. Die EMA kam nach der Reevaluation der Studien von Mangano et al. (2006) und Karkouti (2006) zu dem Ergebnis, dass es keine Evidenz für die beschriebene, erhöhte Mortalität bei Anwendung von Aprotinin gibt. Während der Überprüfung der BART-Studie (Fergusson *et al.*, 2008), die der Hauptgrund für die Suspendierung der Zulassung für Aprotinin war, zeigten sich zudem viele Mängel.

137 Patienten waren nicht gerechtfertigt von der Analyse ausgeschlossen worden. Nach Einbeziehung dieser Daten ergab die Reanalyse durch den CHMP keine signifikant erhöhte Mortalität der Patienten, die mit Aprotinin behandelt wurden (McMullan and Alston, 2013). Bei unüblich vielen Patienten wurden die Endpunkte reklassifiziert. Dies führte zu einer Verfälschung des Gesamtergebnisses und den Gruppenauswertungen. Besonders der primäre Endpunkt (massive postoperative Blutung) war durch die Reklassifizierung zugunsten der Tranexamsäure- und ϵ-Aminokapronsäure-Gruppe verschoben (Singbartl *et al.*, 2016).

Kritisiert wurde auch der Mortalitätstrend der exkludierten Patienten, der den der inkludierten Patienten entgegengesetzt war (McMullan and Alston, 2013). In der Nachkontrolle der Arbeit zeigte sich zudem, dass die Heparinisierung während der Herzbypassoperation uneinheitlich und zum Teil nicht ausreichend war. Es fehlte eine angemessene Überwachung mittels der aktivierten Gerinnungszeit. Diese könnte durch die Verabreichung von Aprotinin beeinflusst worden sein (Singbartl *et al.*, 2016).

Letztendlich konnten die Ergebnisse der BART-Studie nicht repliziert werden und andere randomisierte Studien sowie systematischen Übersichtsarbeiten konnten in den Folgejahren die Ergebnisse der BART-Studie nicht bestätigen (Coleman *et al.*, 2007; Pagano *et al.*, 2008; Karkouti *et al.*, 2010; McMullan u. Alston, 2013). Eine Metaanalyse, die mehrere Studien und die BART-Studie eingeschlossen hatte, konnte keine erhöhte Mortalität unter Aprotinin darstellen (Howell *et al.*, 2013).

In einer systematischen Übersichtsarbeit im Jahr 2013 fasste Dr. Victor A. Ferraris die Datenlage bezüglich der Sicherheit von Aprotinin im Vergleich zu den Lysinanaloga zusammen. Die bis dato aktuelle Studienlage zeigte, dass die Verwendung von Aprotinin zu einer Reduktion von Blutungen, Bluttransfusionen und Reoperationen führte. Die Anwendung der Lysinanaloga wurde aufgrund unzureichender Studienlage im Vergleich zu Aprotinin nicht als unbedenklicher eingestuft (Ferraris, 2013).

Walkden et al. stellten in ihrer Fall-Kontroll-Studie fest, dass die Marktrücknahme Aprotinins zu einer erhöhten Komplikationsrate und Mortalität im Rahmen herzchirurgischer Eingriffen in den Folgejahren führte (Walkden *et al.*, 2013).

2.9.3. Aktuelle Kriterien für den Einsatz von Aprotinin und Tranexamsäure

Am 17.02.2012 kam der CHMP zu dem Schluss, dass der Nutzen der Therapie mit Aprotinin, bei Patienten, die sich einer isolierten Herzbypassoperation unterziehen, gegenüber den Risiken überwiegte. Die Europäische Kommission empfahl im Jahr 2013 die Wiederzulassung für Aprotinin unter bestimmten Auflagen.

Bescheid:

1. Für die o. g. Arzneimittel wird das Ruhen der Zulassungen aufgehoben.
2. Gleichzeitig werden für die o.g. Zulassungen folgende Auflagen angeordnet:
   1. Inhaber der Zulassungen für Aprotinin-haltige Arzneimittel legen dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte vor dem Wiederinverkehrbringen des Arzneimittels im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes einen aktualisierten Risikomanagementplan (RMP) vor, in dem auf die im Beurteilungsbericht des Befassungsverfahrens beschriebenen Sicherheitsbedenken sowie Maßnahmen zur Risikominimierung, zu denen auch eine direkte Mitteilung an das medizinische Fachpersonal gehört, Bezug genommen wird. Dieser RMP wird entsprechend der EU-üblichen RMP-Vorlage erstellt und schließt Maßnahmen zur Überprüfung der Wirksamkeit der Risikominimierung ein.
   2. Die Inhaber der Zulassung führen ein Register, um das Anwendungsprofil von Aprotinin zu überwachen. In dieses Register werden Anwendungsinformationen für Herzchirurgiezentren über Patienten aufgenommen, die in den teilnehmenden Ländern mit Aprotinin behandelt wurden. Es ist daher vor dem Inverkehrbringen des Produkts einzurichten. Die Zulassungsinhaber tragen dem Protokollentwurf und den während der Prüfung eingehenden Kommentaren Rechnung. Das Protokoll für das Register wird beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte innerhalb von 2 Monaten nach der Entscheidung der Kommission eingereicht. Aktualisierungen des Registers werden in regelmäßig aktualisierten Berichten über die Unbedenklichkeit von Arzneimitteln (periodic safety update reports, PSURs) übermittelt.
   3. Das Inverkehrbringen von Aprotinin ist nur in Verbindung mit dem Führen des oben genannten Registers zulässig; Aprotinin soll nur für Kliniken verfügbar sein, in denen Herzoperationen unter Einsatz eines kardiopulmonalen Bypasses durchgeführt werden und die sich zur Teilnahme am Register verpflichten.

Abbildung 20: *BfArM Bescheid vom 11.11.2013: Das Ruhen der Zulassung für Aprotinin wird aufgehoben (https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/a-f/aprotinin.html25.04.2020, 13:50)*

Bereits 2012 hatte der skandinavische Pharmakonzern Nordic Pharma Group die Rechte für Aprotinin (Trasylol®) der Firma Bayer abgekauft.

Es wurden Änderungen an den Verschreibungsinformationen für Arzneimittel, die Aprotinin enthalten und Anwendungsbeschränkung vorgeschlagen. Heute darf Aprotinin laut CHMP prophylaktisch zur Verringerung von Blutverlust und Bluttransfusionen bei erwachsenen Patienten mit hohem Blutungsrisiko verwendet werden, die einer isolierten Herzbypassoperation mit HLM unterzogen werden. Andere herzchirurgische

Eingriffe dürfen nicht kombiniert werden, da die Datenlage dafür unzureichend ist.
Darüber hinaus wird auf eine ausreichende Heparinisierung hingewiesen. Es muss für jeden Patienten eine Nutzen-Risiko-Bewertung erfolgen und alternative Behandlungsmöglichkeiten in Betracht gezogen werden, bevor Aprotinin eingesetzt wird. Die Inhaber der Zulassung für Aprotinin müssen einen aktualisierten Risikomanagementplan vorlegen und es wird in der gesamten EU ein Register geführt, um die Aprotininanwendung in den Herzchirurgiezentren zu überwachen.
Mit Bescheid vom 11.11.2013 wurden diese Änderungen durch die BfArM angeordnet und damit eine Teilzulassung für Aprotinin beschlossen (Singbartl *et al.*, 2016).
Für Tranexamsäure und ϵ-Aminokapronsäure wurden nach der Analyse der Datenlage keine Sicherheitsbedenken aufgedeckt.

2.9.4. Aktuelle Datenlage zu Aprotinin

Obwohl Aprotinin seit 2013 mit Anwendungsbeschränkungen wieder zugelassen ist, ist Datenlage hinsichtlich der Risiken weiterhin widersprüchlich.
Einerseits beschrieb Meybohm et al (2013) eine erhöhtes Mortalitätsrisiko für Patienten, die sich unter Aprotinineinsatz Herzoperationen mit niedrigem und mittlerem Risiko unterzogen. Nur bei Patienten mit Herzoperationen, die ein hohes Risiko für Blutungen und Bluttransfusionen aufwiesen, war unter Aprotinin keine erhöhte Mortalität festzustellen (Meybohm *et al.*, 2013). Dabei wurden isolierte aortokoronare Herzbypassoperationen der niedrigen Risikogruppe zugeordnet. Mittleres Risiko wurde für kombinierte herzchirurgische Eingriffe definiert und hohes Risiko für komplexe herzchirurgische Operationen. Diese Ergebnisse widersprechen dem Beschluss des CHMP, der die Anwendung von Aprotinin nur auf isolierte aortokoronare Herzbypassoperationen beschränkt. Andererseits wurden im gleichen Jahr in einer Studie Patienten verglichen, die alle ein niedriges Risiko für Blutungen und postoperative Ereignisse aufwiesen, einer CABG unterzogen wurden und entweder mit Tranexamsäure oder Aprotinin therapiert wurden. Dabei wurde Aprotinin nach dem Half-Hammersmith-Schema dosiert und wies im Vergleich zu Tranexamsäure bezüglich Blutungen und postoperativen Ereignissen eine höhere Effektivität auf (Beckerman *et al.*, 2013).
Auch Deloge et al. kamen 2017 zu ähnlichen Ergebnissen in ihrer retrospektiven Studie. Dabei ergab der Vergleich zwischen Patienten, die während einer CABG mit Aprotinin

oder Tranexamsäure therapiert wurden, Vorteile für Aprotinin unter anderem hinsichtlich postoperativem Blutverlust, aber auch Nierenversagen und Mortalität (Deloge *et al.*, 2017).

In einer rezenten Studie wurde wiederum auf einen signifikanten Anstieg des Kurzzeit- und Langzeitmortalitätsrisikos bei Herzbypassoperationen unter Aprotinineinsatz hingewiesen. Zudem waren akute Nierenereignisse, sowie Reoperationen in der besagten Gruppe erhöht (Benedetto *et al.*, 2018).

Somit sind weitere Untersuchungen notwendig, um die Sicherheit von Aprotinin zu überprüfen. Kein Antifibrinolytikum kann bis dato uneingeschränkt empfohlen werden (Aggarwal u. Subramanian, 2020).

3. Material und Methoden

3.1. Patientenselektion

Am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf wurden zwischen Januar 2002 und Dezember 2005 insgesamt 597 Patienten einer isolierten aortokoronaren Bypassoperation mit mehr als einem arteriellen Bypass unterzogen. Bei 583 Patienten wurde dabei der Eingriff mithilfe der Herz-Lungen-Maschine durchgeführt. Die 14 Patienten, ohne extrakorporale Zirkulation operiert wurden, wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Insgesamt 96 (16,5%) Patienten erhielten BIMA Bypässe, 366 (62,8%) Patienten LIMA mit RA-Bypässe, 121 (20.8%) Patienten BIMA mit RA Bypässe und 268 (46%) Patienten wurden zusätzlich mit der Vena saphena versorgt. Alle Patienten wurden im Rahmen des operativen Eingriffes, nach Ermessen des behandelnden Arztes, entweder mit Aprotinin oder Tranexamsäure antifibrinolytisch therapiert. Insgesamt erhielten 247 (42,4%) Patienten Aprotinin und 336 (57,6%) Patienten Tranexamsäure perioperativ.

Tabelle 4: *Verwendete Bypässe*

Verwendete Bypässe	Anteil der Patienten
BIMA	96 (16,5%)
LIMA+RA	366 (62,8%)
BIMA+RA	121 (20,8%)
zusätzlich Vena saphena	268 (46%)

3.2. Dosierung der Antifibrinolytika

Die Aprotinindosierung in unserem Patientenstamm folgte nach dem Full Hammersmith Schema (siehe Kapitel 2.8.2). Als Initialdosis wurden 2 Millionen KIE Aprotinin langsam intravenös über 20-30 Minuten nach Einleitung der Narkose verabreicht, gefolgt von 0,5 Millionen KIE pro Stunde bis zum Ende des Eingriffs als Dauerinfusion. 2 Millionen KIE wurden in das Priming-Volumen der Herz-Lungen-Maschine gefüllt.

Die Tranexamsäuredosierung erfolgte nach dem Niedrig-Dosis-Protokoll. Wie in Kapitel 2.8.2 dargestellt, erhielten die Patienten eine 10-15mg/kg Körpergewicht Tranexamsäure für 30 Minuten nach Narkoseeinleitung. Zusätzlich wurde 1mg/kg

Körpergewicht in das Primingvolumen der Herz-Lungen-Maschine gegeben und kontinuierlich eine Erhaltungsdosis von 6,5mg/kg Körpergewicht pro Stunde Tranexamsäure appliziert.

3.3. Datenerhebung

Zur Datenerhebung wurden die Krankenakten retrospektiv ausgewertet. Es wurden die prä-, peri- und postoperativen Daten der Patienten hinsichtlich der Patientencharakteristika, Risikofaktoren, Operationsverfahren, postoperativen Ereignissen wie Niereninsuffizienz, Blutverlust und Transfusion von Blutprodukten sowie Mortalität und die Laborwerte analysiert.
Um den Einsatz von Aprotinin oder Tranexamsäure im Rahmen der aortokoronaren Bypassoperation zu verifizieren, wurden die Anästhesieprotokolle der Patienten gesondert aus dem Anästhesiearchiv gesichtet. Aus diesen Protokollen wurde auch die Transfusion von Blutprodukten wie Erythrozytenkonzentrat (EK), gefrorene Frischplasmen (FFP) und Thrombozytenkonzentrat (TK) entnommen. Alle gewonnenen Daten wurden in eine SPSS-Datenbank eingepflegt.

3.4. Statistische Methode

Für die statistische Analyse der Ausgangsdaten wurde das Programm IBM SPSS Version 25.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) genutzt. Die Tabellen und graphische Darstellung der Ergebnisse erfolgte mit Microsoft Excel Version 16.0 (Microsoft Inc., Redmond, WA, USA).
Nominal- und ordinalskalierte Parameter wurden als absolute und relative Häufigkeiten in Prozent angegeben. Solche Parameter wurden zwischen den Gruppen mithilfe des exakten Tests nach Fisher oder, wenn zulässig, dem Chi-Quadrat-Test verglichen. Intervallskalierte Parameter wurden, sofern nicht anders angegeben, als Mittelwert ±Standardabweichung angeführt. Solche Parameter wurden zwischen den Gruppen nach Prüfung von Normalverteilung und Varianzhomogenität mittels zweiseitigem T-Test für unabhängige Stichproben verglichen. Alle p-Werte <0,05 wurden als statistisch signifikant betrachtet.

Da für diese Studie keine Randomisierung erfolgte und Patientencharakteristika und damit Risikofaktoren in den Studiengruppen unterschiedlich verteilt vorlagen, könnten Unterschiede in den postoperativen Komplikationsraten zwischen den Gruppen durch einen Selektionsbias beeinflusst sein.

4. Ergebnisse

Wie bereits im vorherigen Abschnitt erläutert, wurden im Rahmen einer retrospektiven Analyse Patienten miteinander verglichen, die einer aortokoronaren Bypassoperation mit mehr als einem arteriellen Bypass unterzogen wurden. Dabei wurde den Patienten entweder Aprotinin (247 Patienten) oder Tranexamsäure (336 Patienten) verabreicht. Im Folgenden werden die Ergebnisse der prä-, peri- und postoperativen Daten der beiden Gruppen hinsichtlich der Patienten-Charakteristika, Risikofaktoren, Operationsverfahren, postoperativen Ereignissen, Niereninsuffizienz, Blutverlust und Transfusion von Blutprodukten beschrieben.

4.1. Präoperative Daten

Wie in Tabelle 5 dargestellt, wiesen sowohl die Patienten aus der Aprotinin-Gruppe (A-Gruppe), als auch die Patienten der Tranexamsäure-Gruppe (T-Gruppe) ein vergleichbares Alter auf (A-Gruppe vs. T-Gruppe: 63,7 vs. 63,1, p =0,44).
Die klassischen Risikofaktoren wie BMI-Index, Hyperlipidämie, Nikotin, Diabetes mellitus, arterieller Hypertonus, präoperativer Niereninsuffizienz präoperativem PCI und präoperativem Apoplex waren nicht signifikant unterschiedlich. Hinsichtlich dieser Parameter war somit eine Homogenität der betrachteten Patientengruppen gewährleistet.
Signifikant häufiger wurden Frauen mit Aprotinin behandelt (A-Gruppe vs. T-Gruppe: 22,7 % vs. 11,3 %, p <0,001) und Patienten, die einen frischen Myokardinfarkt erlitten hatten, die mit Thrombozytenaggregationshemmern präoperativ behandelt wurden oder am Herzen voroperiert waren. Besonders die Gabe von ASS 100 bis zur Operation war für die behandelnden Ärzte ein Grund, die Patienten perioperativ mit Aprotinin zu behandeln.

Tabelle 5: *Patienten-Charakteristika und Risikofaktoren*

	Aprotinin (n=247)	Tranexamsäure (n= 336)	p-Wert
Alter [Jahre]	63,7±9,6	63,1±9,0	0,44
Frauen [%]	22,7 %	11,3 %	<0,001
BMI [kg/m^2]	27,7±4,6	27,6±3,7	0,75
Hyperlipidämie (HLP) [%]	85,8%	84,2%	0,60
Nikotin (Raucher oder Ex-Raucher) [%]	61,4%	59,5%	0,87
Diabetes mellitus	22,7%	21,7%	0,72
insulinpflichtig	8,9%	8,0%	0,85
medikamentös	7,7%	8,6%	0,85
Arterieller Hypertonus [%]	10,5%	14,3%	0,18
CCS4 und instabile Angina pectoris	51%	29,5%	<0,001
NYHA Klasse 4	14,2%	6,3%	0,04
Niereninsuffizienz präoperativ	8,5%	8,6%	0,96
PCI präoperativ, [%]	27,1%	24,4%	0,50
Myokardinfarkt präoperativ [%] (innerhalb von 4 Wochen)	25,1%	10,4%	<0,001
Herzoperation präoperativ [%]	7,3%	0,3%	<0,001
Apoplex präoperativ [%]	9,3%	10,4%	0,66
Notfalloperation [%]	10,5%	2,7%	<0,001
ASS präoperativ [%]	61,9%	8,9%	<0,001
Clopidogrel präoperativ [%]	21,5%	7,1%	<0,001

4.1.1. CCS Klassifikation und instabile Angina pectoris

Wie in Diagramm 1 zu erkennen, sind in der Aprotinin-Gruppe signifikant häufiger Patienten, die der CCS Klasse 4 angehören oder eine instabile Angina pectoris aufweisen (A-Gruppe vs. T-Gruppe: 51% vs. 29,5 %, p <0,001). Patienten, der CCS Klassen 0-1 sind in beiden Gruppen vergleichbar und Patienten der CCS Klasse 2-3 werden häufiger mit Tranexamsäure behandelt.

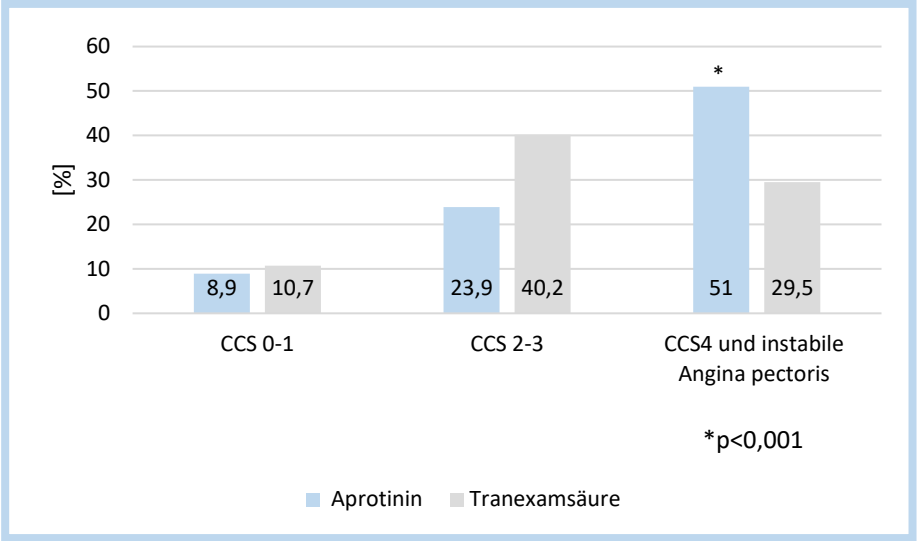


Diagramm 1: *Gabe von Aprotinin oder Tranexamsäure in Abhängigkeit der CCS-Klassen*

4.1.2. NYHA

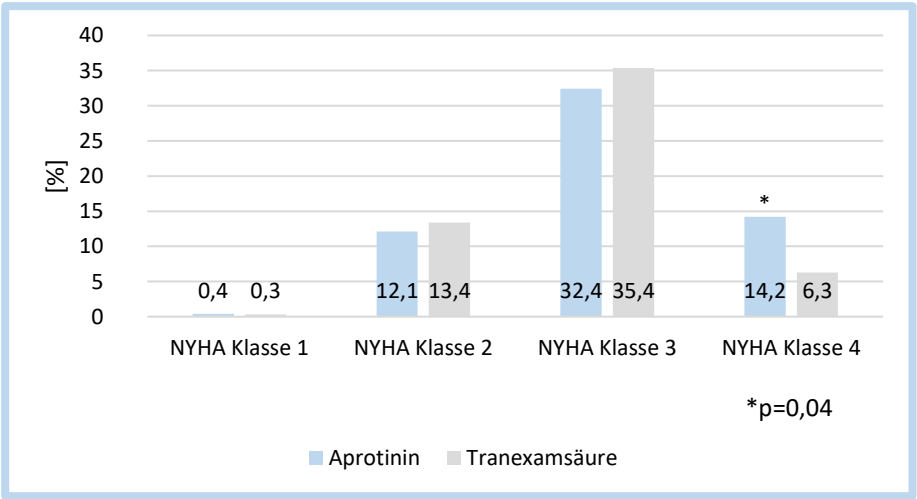


Diagramm 2: *Gabe von Aprotinin oder Tranexamsäure in Abhängigkeit der NYHA-Klassen*

Wie in Diagramm 2 ersichtlich, sind in der Aprotinin-Gruppe signifikant mehr Patienten in der NYHA-Klasse IV (A-Gruppe vs. T-Gruppe: 14,2 % vs. 6,3 %, p=0,04). Für alle anderen präoperativen Herzinsuffizienz-Klassen kann kein signifikanter Unterschied bezüglich der perioperativen Aprotinin- und Tranexamsäuregabe festgestellt werden.

4.1.3. Liegezeit präoperativ

Tabelle 6: *Präoperative Liegezeit*

Tage bis zur OP	Aprotinin (n=247)	Tranexamsäure (n=336)
0 Tage	11,7%	4,5%
1 Tag	54,7%	60,6%
2-3 Tage	24,3%	15,6%
ab 4 Tage	9,3%	9,3%

In der Aprotinin-Gruppe sind signifikant häufiger Patienten, die am Aufnahmetag als Notfall oder dringlich operiert wurden (A-Gruppe vs. T-Gruppe: 11,7% vs. 4,5%, p=0,004).

4.1.4. Notfalloperation, ASS und Clopidogrel

Wie in Diagramm 3 ersichtlich, sind in der Aprotinin-Gruppe signifikant mehr Patienten, die im Rahmen einer Notfalloperation einer aortokoronaren Bypassoperation unterzogen wurden (A-Gruppe vs. T-Gruppe: 10,5 % vs. 2,7%, p <0,001).

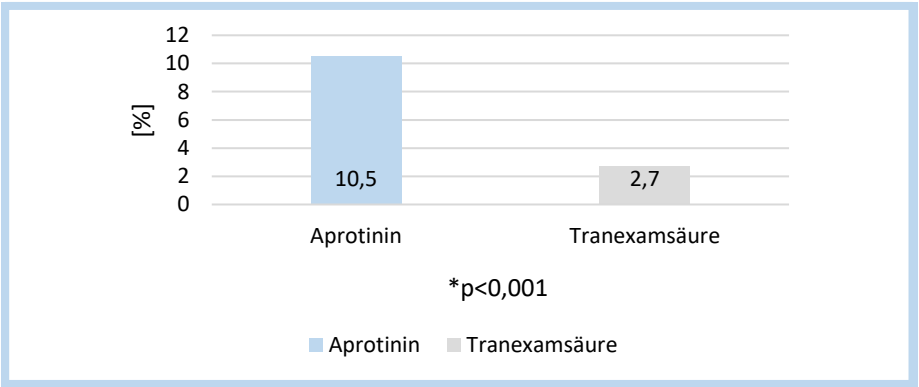


Diagramm 3: *Intraoperative Applikation von Aprotinin oder Tranexamsäure bei Notfalloperation*

Wie in Diagramm 4 dargestellt, sind in der Aprotinin-Gruppe signifikant häufiger Patienten, die präoperativ bis zum Eingriff ASS (A-Gruppe vs. T-Gruppe: 61,9 % vs. 8,9%, p <0,001) oder Clopidogrel (A-Gruppe vs. T-Gruppe: 21,5 % vs. 7,1%, p <0,001) einnahmen.

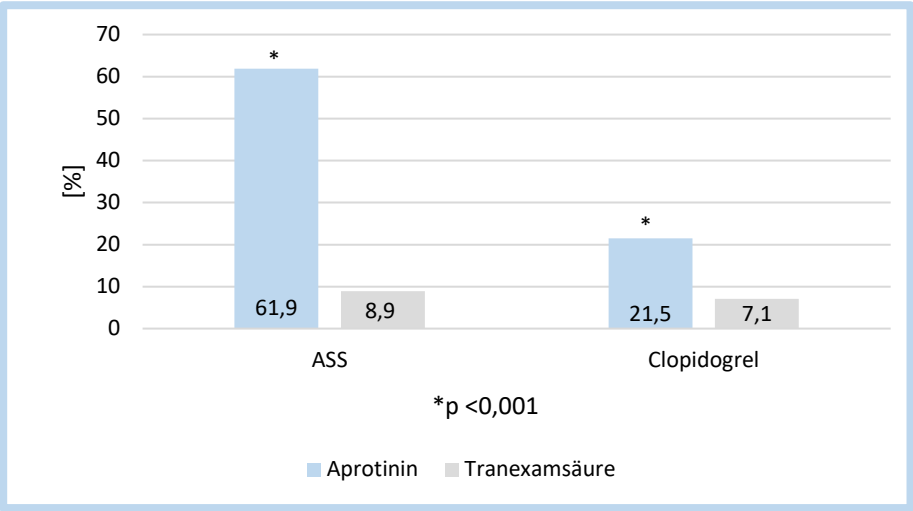


Diagramm 4: *ASS- und Clopidogreleinnahme bis zu Operation in der A- und T-Gruppe*

4.1.5. Reoperation

In der Aprotinin-Gruppe sind hochsignifikant öfter Patienten, die am Herzen voroperiert waren und einer Herzbypassoperation unterzogen wurden, als in der Tranexamsäure-Gruppe (A-Gruppe vs. T-Gruppe: 7,3 % vs. 0,3%, p <0,001) (Diagramm 5).

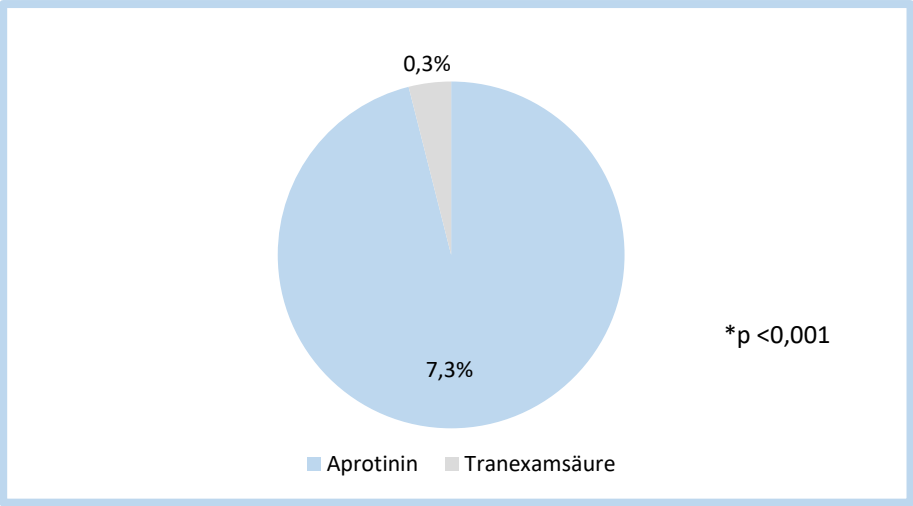


Diagramm 5: *Aprotinin- oder Tranexamsäuregabe bei Patienten, die reoperiert wurden*

4.2. Perioperative Daten

Wie in Tabelle 7 dargestellt, bestehen hinsichtlich der perioperativen Daten der beiden Patientengruppen keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Operationszeit, Extrakorporalen Zirkulation (ECC)-Zeit und der Anzahl der Bypässe. Auch die Verteilung der verwendeten Grafts wurde unabhängig von der Gabe von Aprotinin oder Tranexamsäure gewählt und weist in beiden Gruppen eine vergleichbare Verteilung auf (Diagramm 6).

Tabelle 7: *Perioperative Daten*

	Aprotinin (n=247)	Tranexamsäure (n=336)	p-Wert
Operationszeit [min]	276±71	274±69	0,772
ECC-Zeit [min]	113±33	113±33	0,921
Anzahl der Bypässe	3,1±0,80	3,1±0,83	0,956
LIMA [%]	99,6%	99,7%	0,827
RIMA [%]	34,8%	39%	0,303
Arteria radialis [%]	86,2%	81,3%	0,110
Vena saphena [%]	45,3%	46,4%	0,795

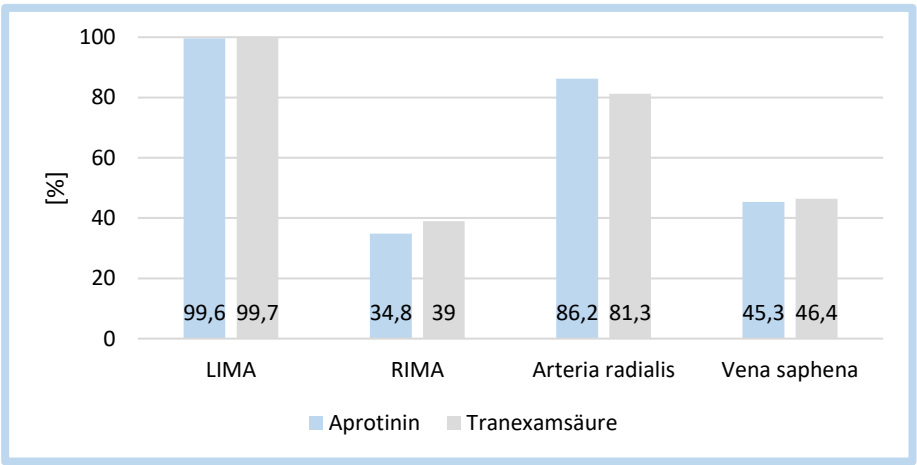


Diagramm 6: *Verteilung der verwendeten Grafts in der Aprotinin- und Tranexamsäure-Gruppe*

4.3. Postoperative Daten

Tabelle 8: *Postoperative Ergebnisse*

	Aprotinin (n=247)	Tranexamsäure (n=336)	p-Wert
Beatmungszeit [Stunden]	23±31	26±72	0,530
Krankenhausaufenthalt [Tage]	8,7±6,0	8,4±5,4	0,437
Postoperatives Nierenversagen [%]	2%	2,1%	0,857
Postoperativer Myokardinfarkt [%]	2,8%	1,5%	0,349
Tod im Krankenhaus [%]	2,8%	0,9%	0,105
30-Tage-Mortalität [%]	5,3%	4,2%	0,759

Beide Patientengruppen weisen postoperativ keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Beatmungszeit und des Krankenhausaufenthaltes auf. Auch schwerwiegende Komplikationen wie postoperatives Nierenversagen oder Myokardinfarkte sind in beiden Gruppen vergleichbar. Die beide Patientengruppen zeigen keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Parameter Tod im Krankenhaus oder Tod innerhalb von 30 Tagen postoperativ (Tabelle 8).

4.3.1. Blutung und Transfusion von Blutprodukten

Tabelle 9: *Blutung und Transfusion von Blutprodukten*

	Aprotinin (n=247)	Tranexamsäure (n=336)	p-Wert
Rethorakotomie bei Blutung [%]	8,1%	3,9%	0,067
Blutverlust innerhalb der ersten 24 Stunden [ml]	830±552	897±529	0,136
FFP perioperativ [n]	0,53±1,28	0,13±0,62	<0,001
FFP gesamt [n]	2,12±3,25	1,40±2,87	0,005
EK perioperativ [n]	1,37±1,64	1,07±1,48	0,019
EK gesamt [n]	2,32±2,59	1,88±2,49	0,042
TK perioperativ [n]	0,15±0,69	0,06±0,53	0,076
TK gesamt [n]	0,80±0,4	0,92±0,27	<0,001

Wie in Tabelle 9 dargestellt, sind in der Aprotinin-Gruppe häufiger Rethorakotomien bei Patienten, jedoch nicht signifikant (A-Gruppe vs. T-Gruppe: 8,1 % vs. 3,9%, p =0,064). Der Blutverlust ist innerhalb der ersten 24 Stunden in der Tranexamsäure-Gruppe höher, jedoch ebenfalls nicht statistisch signifikant. Signifikante Unterschiede zeigen sich jedoch in der Transfusion von Blutprodukten. Patienten, die perioperativ mit Aprotinin behandelt wurden, bekamen sowohl perioperativ, als auch während des gesamten Krankenhausaufenthaltes signifikant mehr Erythrozytenkonzentrate (EK) und gefrorene Frischplasmen (FFP).
Die Gabe von Thrombozytenkonzentraten (TK) ist allerdings perioperativ in beiden Gruppen vergleichbar, aber während des gesamten Krankenhausaufenthaltes in der Tranexamsäure-Gruppe erhöht.

4.4. Laborwerte

4.4.1. Präoperatives und postoperatives Blutbild

Tabelle 10: *Präoperatives und postoperatives Blutbild*

	Aprotinin (n=247)	Tranexamsäure (n=336)	p-Wert
Hämoglobin [g/dl]			
Präoperativ	13,9±1,6	14,2±1,5	0,012
Postoperativ Tag 1	9,9±1,3	10,1±4,6	0,472
Postoperativ Tag 3	9,7±1,3	9,5±1,2	0,027
Hämatokrit [g/dl]			
Präoperativ	40,5±5,0	41,5±4,2	0,013
Postoperativ Tag 1	29,0±3,9	29,0±3,6	0,720
Postoperativ Tag 3	28,5±3,8	27,8±3,5	0,033
Leukozyten [Mrd/l]			
Präoperativ	8,2±2,4	8,0±2,2	0,343
Postoperativ Tag 1	10,0±3,3	9,8±3,2	0,453
Postoperativ Tag 3	10,3±3,3	10,9±10,7	0,426

	Aprotinin (n=247)	Tranexamsäure (n=336)	p-Wert
Thrombozyten [Mrd/l]			
Präoperativ	295±80	261±125	0,863
Postoperativ Tag 1	155±56	153±49	0,559
Postoperativ Tag 3	190±48	166±64	0,033

Präoperativ weisen Patienten der Aprotinin-Gruppe signifikant niedrigere Hämoglobin- (A-Gruppe vs. T-Gruppe: 13,9±1,6 g/dl vs. 14,2±1,5 g/dl, p =0,012) und Hämatokritwerte (A-Gruppe vs. T-Gruppe: 40,5±5,0 g/dl vs. 41,5±4,2 g/dl, p =0,013) auf. An Tag 1 sind die Hämoglobin-, Hämatokrit-, Thrombozyten- und Leukozytenwerte postoperativ in beiden Gruppen miteinander vergleichbar. An Tag 3 sind postoperativ die Hämoglobin-, Hämatokrit-, Thrombozytenwerte in der Aprotinin-Gruppe erhöht, die Leukozytenwerte jedoch in beiden Gruppen vergleichbar. Dieses Ergebnis passt zu der Gabe von Erythrozytenkonzentraten. In der Aprotinin-Gruppe wurde großzügiger transfundiert (Tabelle 9).

4.4.2. Gerinnungswerte

Wie in Tabelle 11 ersichtlich, sind in der Aprotinin-Gruppe und Tranexamsäure-Gruppe hinsichtlich der präoperativen Gerinnungswerte signifikante Unterschiede festzustellen. Eine Ausnahme bildet dabei der INR-Wert, der in beiden Gruppen vergleichbar ist (A-Gruppe vs. T-Gruppe: 1,00±0,080 vs. 1,30±5,13, p =0,408). Patienten, die Aprotinin bekamen, weisen im Vergleich zu Patienten, die Tranexamsäure bekamen, eine signifikant verlängerte aPTT präoperativ auf (A-Gruppe vs. T-Gruppe: 40,53±24,64 sek vs. 33,71±11,46 sek, p<0,001). Zudem ist sowohl die Thrombinzeit als Gerinnungstest für die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin (Normwert=14-20 Sekunden), als auch das Fibrinogen (Normwert=1,8-3,5) in der A-Gruppe signifikant erhöht. Die Verlängerung der aPTT und TZ in der Aprotinin-Gruppe präoperativ lässt auf eine häufigere Therapie mit Heparinperfusoren in dieser Patientengruppe schließen.

Tabelle 11: *Präoperative Gerinnungswerte*

	Aprotinin (n=247)	Tranexamsäure (n=336)	p-Wert
International Normalized Ratio (INR)	1,00±0,080	1,30±5,13	0,408
Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) [sek.]	40,53±24,64	33,71±11,46	<0,001
Thrombinzeit TZ [sek.]	27,20±31,81	20,23±13,87	<0,001
Fibrinogen [g/l]	4,08±1,57	3,78±1,36	0,017

4.4.3. Präoperative und postoperative Nierenwerte

Tabelle 12: *Präoperative und postoperative Nierenwerte*

	Aprotinin (n=247)	Tranexamsäure (n=336)	p-Wert
Kreatinin [mg/dl]			
Präoperativ	0,97±0,26	1,01±0,29	0,059
Postoperativ Tag 1	0,89±0,31	0,88±0,30	0,878
Postoperativ Tag 3	1,07±1,40	0,96±0,74	0,204
Postoperativ Tag 5	1,04±0,50	1,04±0,54	0,973
Harnstoff [mg/dl]			
Präoperativ	17,87±6,41	18,53±7,30	0,290
Postoperativ Tag 3	22,81±19,02	20,46±11,22	0,270
Postoperativ Tag 5	20,92±15,36	19,43±11,91	0,389

Um die Funktion der Niere zu überprüfen, werden in der Regel anhand der Blutlaborwerte Kreatinin- und Harnstoffwerte untersucht. Die Normwerte des Kreatinins betragen dabei bei Männern bis 1,3 mg/dl und bei Frauen bis 1,1 mg/dl. Die Normwerte von Harnstoff wiederum liegen bei 17 bis 43 mg/dl. Die Retentionsparameter sind in unserer Analyse sowohl in den Gruppen, als auch zwischen den Gruppen vergleichbar. Die Kreatininwerte sind in beiden Gruppen sowohl präoperativ, als auch an Tag 1, 3 und 5 postoperativ vergleichbar und weisen keinen signifikanten Unterschied auf. Gleiches lässt sich für die Harnstoffwerte prä- und postoperativ an Tag 3 und 5 feststellen. (Diagramm 7, Diagramm 8).

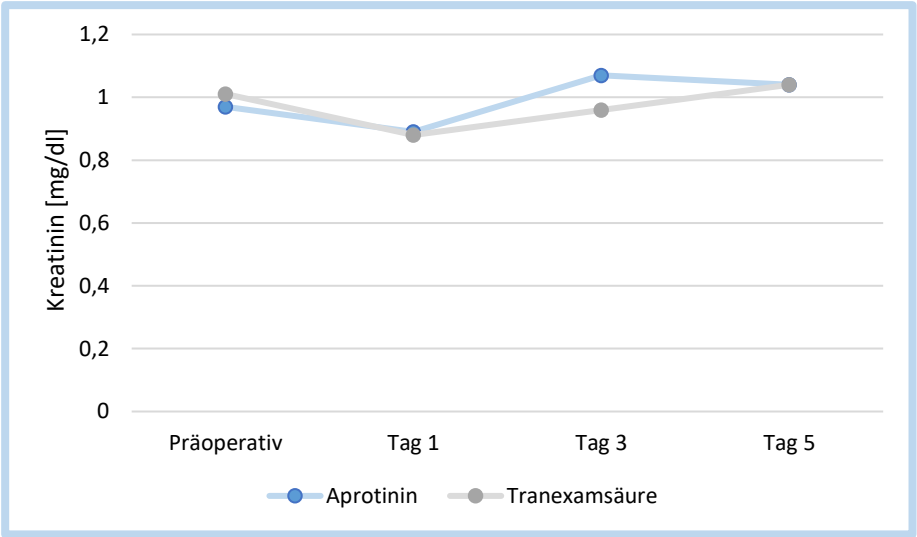


Diagramm 7: *Verlauf der prä- und postoperativen Kreatininwerte*

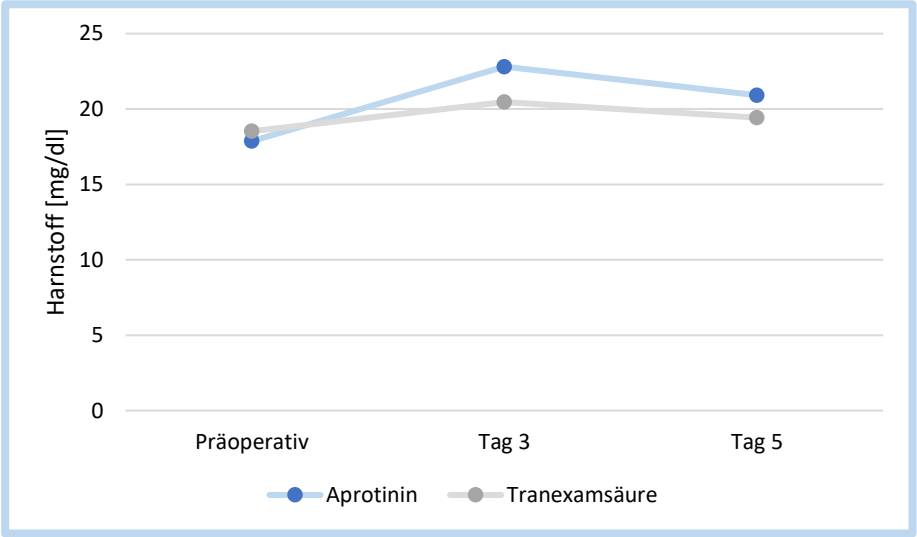


Diagramm 8: *Verlauf der prä- und postoperativen Harnstoffwerte*

4.4.4. Prä- und postoperatives C-reaktives Protein (CRP)

Tabelle 13: *Prä- und postoperatives CRP*

	Aprotinin (n=247)	Tranexamsäure (n=336)	p-Wert
CRP [mg/dl]			
Präoperativ	10,93±17,03	10,03±19,97	0,590
Postoperativ Tag 1	134,78±93,37	133,78±89,62	0,945

Der CRP-Wert ist, wie in Tabelle 13 ersichtlich, sowohl präoperativ, als auch postoperativ an Tag 1 in der A-Gruppe und T-Gruppe vergleichbar. Er steigt aber insgesamt im Vergleich zum präoperativen Wert (A-Gruppe vs. T-Gruppe: 10,93±17,03 mg/dl vs. 10,03±19,97 mg/dl, p=0,590) postoperativ an Tag 1 (A-Gruppe vs. T-Gruppe: 134,78±93,37 mg/dl vs. 133,78±89,62 mg/dl, p=0,945) stark an.

4.4.5. Creatininkinase (CK)

Tabelle 14: *Laborparameter für einen Myokardinfarkt*

	Aprotinin (n=247)	Tranexamsäure (n=336)	p-Wert
CK [U/l]			
Postoperativ Tag 1	904±1182	847±1190	0,586
Postoperativ Tag 3	638±844	559±946	0,382
CK-MB[U/l]			
Postoperativ Tag 1	37,5±40,2	36,6±47,3	0,799
Postoperativ Tag 3	18,6±19,5	15,9±24,8	0,241

CK- und CKMB-Werte sind postoperativ an Tag 1 und Tag 3 in der A-Gruppe und T-Gruppe nicht statistisch signifikant unterschiedlich. In beiden Gruppen sind postoperativ an Tag 1 die Werte höher als an Tag 3. Es ergeben sich keine Hinweise für eine erhöhte Herzinfarktrate in den einzelnen Gruppen. Dies passt auch zu den klinischen Daten, die erhoben wurden (Tabelle 14).

5. Diskussion

Ziel der vorliegenden retrospektiven Analyse war die Überprüfung der Hypothese, dass der Einsatz von Aprotinin im Vergleich zu Tranexamsäure, bei Patienten, die im Rahmen einer isolierten CABG operiert wurden, einen Einfluss auf postoperative Blutungen, Transfusionsbedarf, Niereninsuffizienz/-versagen, Myokardinfarkt und 30-Tage-Mortalität hat. Hintergrund für diese Analyse ist die seit 2006 kontroverse Studienlage bezüglich der Nutzen-Risiko-Bewertung für Aprotinin.

So stellten Mangano et al Anfang 2006 in ihrer Beobachtungsstudie fest, dass Aprotinin im Vergleich zu Tranexamsäure und ϵ-Aminokapronsäure ein deutlich erhöhtes Risiko für Myokardinfarkte (55%), Apoplex (181%) und ein zweifach erhöhtes Risiko für Nierenversagen aufwies (Abbildung 21). Die Blutungsneigungsreduktion peri- und postoperativ war jedoch bei allen drei Antifibrinolytika vergleichbar. Die Autoren bezeichneten daher die weitere Nutzung von Aprotinin als „unklug“ (*not prudent*) und verwiesen auf sichere Alternativen wie Tranexamsäure und ϵ-Aminokapronsäure.

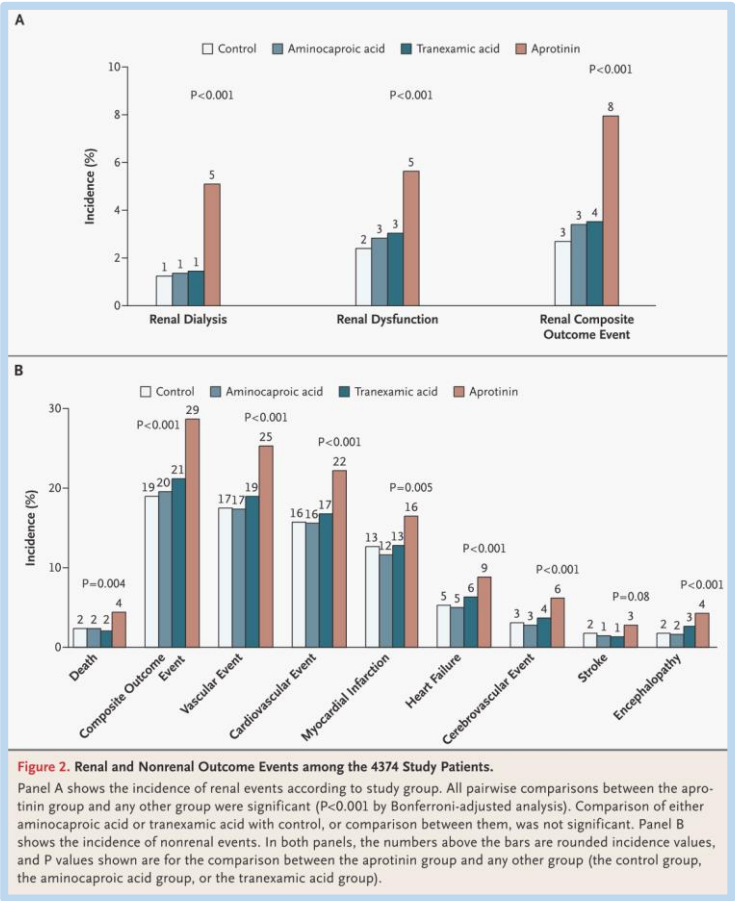
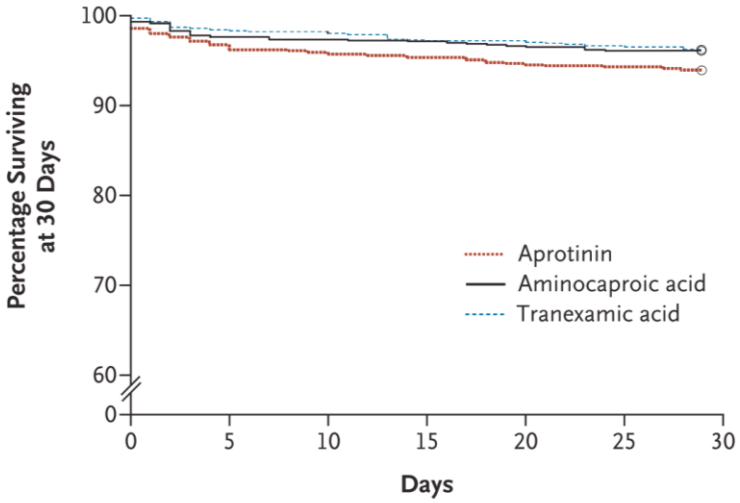


Abbildung 21: *Vergleich zwischen renalen und nicht renalen postoperativen Ereignissen bei 4374 Patienten, die entweder in der Kontrollgruppe waren oder unter Einsatz von Aprotinin, Tranexamsäure oder ϵ-Aminokapronsäure operiert wurden (Mangano et al., 2006)*

Karkouti et al wiederum konnten in ihrer Fall-Kontroll-Studie feststellen, dass die Verwendung von Aprotinin bei Patienten, die bereits an einer Nierenfunktionsstörung litten im Vergleich zu Patienten, die mit dem gleichen Krankheitsbild Tranexamsäure bekamen, zu einer Verschlechterung der Nierenfunktionsstörung führte (Karkouti et al., 2006).

Um die Nutzen-Risiko-Bewertung von Aprotinin abschließend bewerten zu können, waren für die CHMP und BfArM die Ergebnisse der BART-Studie (Fergusson *et al.*, 2008) entscheidend. Diese seit 2001 vom kanadischen Gesundheitsministerium geförderte randomisierte Studie sollte die Überlegenheit von Aprotinin hinsichtlich der Reduktion von postoperativen Blutungen im Vergleich zu Tranexamsäure und ϵ-Aminokapronsäure untersuchen. Dabei wurde eine doppelt so hohe 30-Tage-Mortalität bei Patienten festgestellt, die mit Aprotinin bei hohem Blutungsrisiko herzchirurgisch operiert wurden (Abbildung 22). Die Studie wurde dann im Oktober 2007 vorzeitig eingestellt.



No. at Risk							
Aprotinin	779	753	747	742	737	734	732
Aminocaproic acid	780	761	759	757	753	749	749
Tranexamic acid	769	757	755	748	747	743	739

Figure 2. Kaplan–Meier Curves Showing Probability of Survival at 30 Days. Among the 2328 patients who were included in the analysis of death at 30 days, patients in the aprotinin group had a reduced rate of survival as compared with those in the tranexamic acid group (P=0.05) and the aminocaproic acid group (P=0.06).

Abbildung 22: *Kaplan-Meier Kurve, die die Überlebenswahrscheinlichkeit der 2328 Patienten nach 30 Tagen unter Einsatz von Aprotinin, Tranexamsäure oder ϵ-Aminokapronsäure darstellt (Fergusson et al., 2008)*

Auch die weiterführenden Ergebnisse der Observationsstudie von Mangano et al beschrieben eine erhöhte Fünfjahresmortalitätsrate bei Patienten, die mit Aprotinin behandelt wurden (Mangano *et al.*, 2007).
Auf Grundlage dieser Ergebnisse bewerteten schließlich die BfArM und CHMP die Nutzen-Risiko-Bewertung für Aprotinin als ungünstig und veranlassten das Ruhen der Zulassung für Aprotinin. Das Medikament wurde am 05.11.2007 von der Firma Bayer endgültig vom Markt genommen (siehe Kapitel 2.9.1, Abbildung 19).
Eine weitere groß angelegte Studie konnte 2008 die erhöhte Mortalität durch die Behandlung mit Aprotinin bestätigen. Hierbei wurden Patienten miteinander verglichen, die im Rahmen eines CABG-Eingriffes entweder mit Aprotinin oder ε-Aminokapronsäure behandelt wurden (Schneeweiss *et al.*, 2008).
Nach erneuter Überprüfung und Reevaluierung der Datenlage konnte die CHMP allerdings die ursprünglichen Ergebnisse nicht bestätigen, da die Studien größtenteils Mängel aufwiesen (siehe Kapitel 2.9.2). Somit ist das Ruhen der Zulassung seit 2013 mit einer Anwendungsbeschränkung wieder aufgehoben (Abbildung 20).
Neuere Studien wie die Multicenter-Studie von Deloge et al. im Jahr 2017 verglichen den Einsatz von Aprotinin mit dem Einsatz von Tranexamsäure nach dem Aprotininverbot bei Patienten, die einer isolierten CABG am schlagenden Herzen unterzogen wurden. Dabei wurde eine Überlegenheit des Aprotinins nachgewiesen:
„*In patients undergoing isolated CABG, aprotinin was more effective than TXA in reducing postoperative blood loss, and no safety concerns were identified. The benefits of aprotinin should be considered when evaluating the risk of major blood loss and transfusion in patients scheduled for isolated CABG surgery*.” (Deloge *et al.*, 2017).
Der Einsatz des Aprotinins ist aktuell ausschließlich für isolierte CABGs, die nicht mit anderen herzchirurgischen Eingriffen kombiniert werden, empfohlen. Bereits 2012 hatte der schwedische Pharmakonzern Nordic Pharma Group die Rechte für Aprotinin der Firma Bayer abgekauft.

5.1. Präoperative Daten der Patientengruppe

Unsere im Rahmen einer retrospektiven Analyse untersuchten Ergebnisse beziehen sich ausschließlich auf Daten von Patienten, die mithilfe der HLM einer isolierten aortokoronaren Bypassoperation mit mehr als einem arteriellen Bypass unterzogen

wurden. Es wurde eine Analyse einer „Historischen“ Patientengruppe (2002-2005) vor dem Verbot von Aprotinin durchgeführt.

Die Patienten wurden in zwei Gruppen eingeteilt. Eine Patientengruppe erhielt perioperativ Aprotinin als Antifibrinolytikum und die zweite Gruppe Tranexamsäure. In unseren Patientengruppen sind die klassischen Risikofaktoren für eine koronare Herzerkrankung wie Alter, BMI-Index, Hyperlipidämie, Nikotin, Diabetes mellitus und arterieller Hypertonus (Tabelle 5). Der Anteil der Frauen war in der Aprotinin-Gruppe höher.

Diese Ergebnisse passen zu dem klassischen Krankheitsbild aller in der Untersuchung eingeschlossenen Patienten, die an einer KHK leiden und eine aortokoronare Bypassoperation benötigen. Zudem spielten für die Wahl des Antifibrinolytikums weder eine präoperative Niereninsuffizienz, noch der Zustand nach PCI oder Apoplex eine Rolle. Auch diese Werte waren zwischen den beiden Gruppen nicht unterschiedlich (Tabelle 5).

Der erhöhte Anteil der Frauen in unserer Studiengruppe (A-Gruppe vs. T-Gruppe: 22,7 % vs. 11,3 %, p <0,001) lässt sich nur durch ein allgemein akzeptiertes und angewendetes Konzept von einem erhöhten perioperativen Risiko für Frauen bei Herzoperationen erklären, wie z.B. dem Euro-Score (Beiras-Fernandez *et al.*, 2013). Es hat zu einem deutlichen Selektions-Bias zwischen den Gruppen geführt.

Auch in der aktuellen Arbeit zum “WILL BLEED score“ ergibt sich allein durch das weibliche Geschlecht ein erhöhtes Risiko für relevante Nachblutung nach operativer Myokardrevaskularisation (Biancari et al., 2017). In dieser aktuellen Arbeit sind die klassischen Risikofaktoren für einen verstärkten Blutverlust in dieser Patientengruppe bestätigt worden (Abbildung 23):

Covariate	Beta	P-value	OR	95 %CI	Score
LMWH/ fondaparinux/UFH	0.376	0.035	1.456	1.027–2.064	1
Potent antiplatelet drugs pause <5 days	0.514	0.016	1.671	1.100–2.539	2
Females	0.521	0.009	1.683	1.140–2.485	2
Acute coronary syndrome	0.483	0.013	1.621	1.106–2.374	2
Anaemia	0.924	<0.0001	2.520	1.768–3.591	3
eGFR <45 ml/min/1.73m^2	0.928	<0.0001	2.530	1.587–4.033	3
Critical preoperative state	1.565	<0.0001	4.782	2.846–8.034	5
Constant	-3.916	<0.0001			

OR: odds ratio; CI: confidence interval; LMWH, low-molecular-weight heparin; UFH, unfractionated heparin; eGFR, estimated glomerular filtration rate.

Abbildung 23: *Klassische Risikofaktoren für einen verstärkten Blutverlust (Biancari* et al.*, 2017)*

In unserem Patientengut wurden Patienten, die einen akuten Myokardinfarkt vor dem Eingriff erlitten hatten oder bereits am Herzen voroperiert waren, aufgrund ihres erhöhten Komplikationsrisikos signifikant häufiger mit Aprotinin behandelt (siehe Kapitel 4.1). Dieses Behandlungskonzept der Klinik stützte sich auf die damalige Studienlage zugunsten des Aprotinin. Dabei wurde zwischen 1987 und 2002 die Effektivität des Aprotinins im Hinblick auf die Reduktion von Blutungen und Komplikationen wie Transfusionsbedarf im Rahmen 64 randomisierter Studien (Abbildung 24) festgestellt (Fergusson *et al.*, 2005, Young and Horton, 2005; Hausenloy *et al.*, 2008).

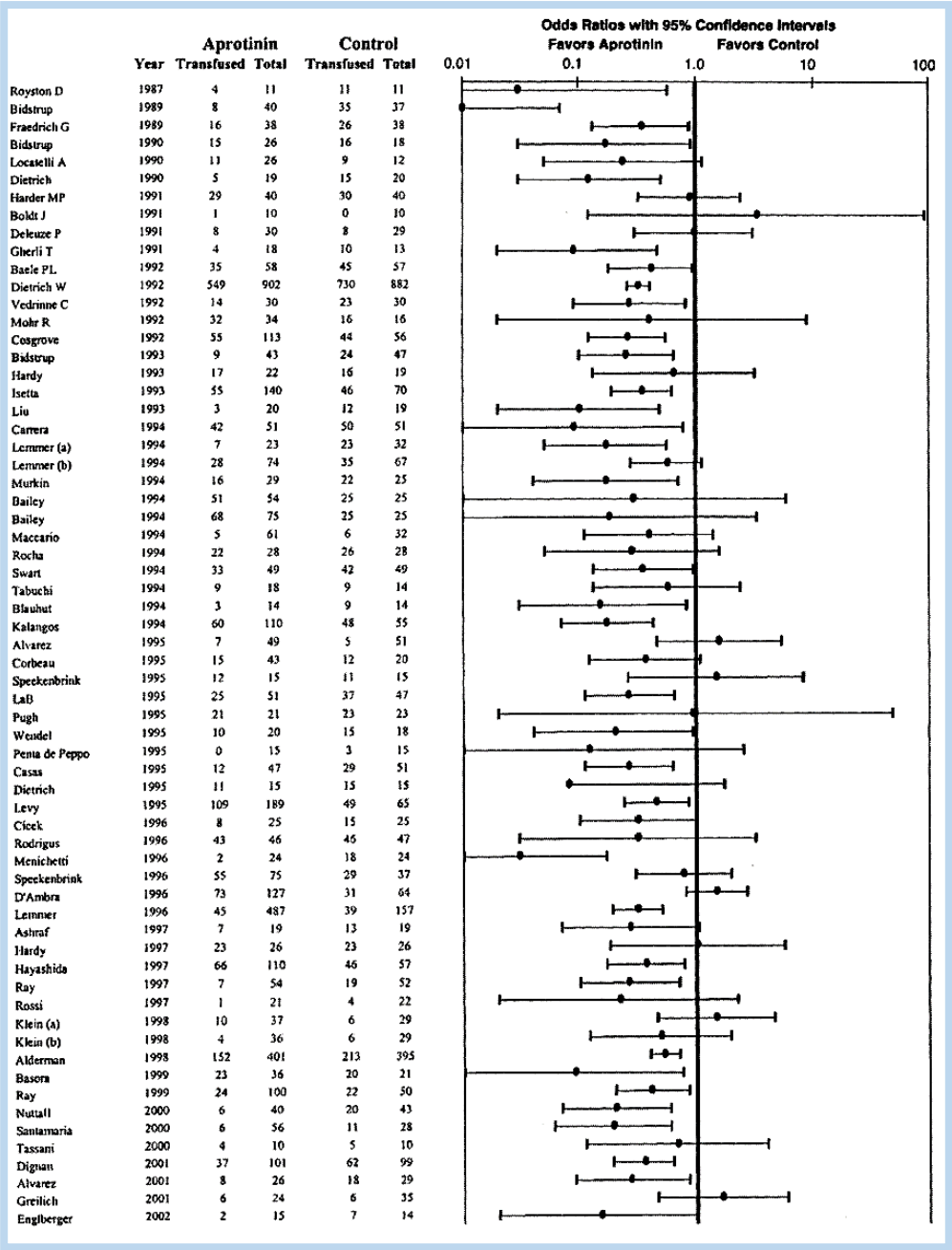


Abbildung 24: *Anteil der transfundierten Patienten in der Aprotinin- und Kontrollgruppe (Fergusson et al., 2005)*

5.1.1. CCS-Klassifikation und instabile Angina pectoris

Patienten der CCS Klasse 4 und Patienten mit einer instabilen Angina pectoris oder einer hochgradigen Hauptstammstenose oder Hauptstammäquvivalent wurden und werden präoperativ mit Heparinperfusoren behandelt. Diese Patienten werden dringlich oder als Notfall in der Regel in den ersten 24h nach Übernahme mit einer Herzbypassoperation versorgt. Somit wiesen diese Patienten aus mehreren Gründen ein erhöhtes Blutungsrisiko auf. Zum einen war das erhöhte Blutungsrisiko durch das fehlende Absetzen der antithrombotischen Therapie und häufig auch durch eine Fortführung der dualen Plättchenhemmung bis zum Operationstag bedingt und zum anderen durch die Antikoagulation mittels Heparinsubstitution. Es ist daher verständlich und klar nachvollziehbar, dass in der von uns durchgeführten Anwendungsstudie diese Patienten vermehrt in der Aprotinin-Gruppe zu finden sind (Tabelle 5, Tabelle 11).
Wie bereits in Kapitel 5.1 beschrieben, ist dieses Behandlungskonzept auf den damaligen Stand der Studienlage bis 2005 zurückzuführen, da unser Patientenstamm zwischen 2002 und 2005 operiert wurde. Die damalige Studienlage war dabei eindeutig. So gaben bereits 1998 Alderman et al an, dass die Anwendung von Aprotinin zu einer signifikanten Verringerung von Blutverlust und der Verwendung von Blutprodukten um 49% führte. Auch weitere Arbeiten in den Folgejahren konnten dieses Ergebnis bestätigen. So konnte 2004 im Rahmen einer großen Metaanalyse festgestellt werden, dass Patienten, die Aprotinin bekamen zu 39% weniger Bluttransfusionen benötigten (Sedrakyan *et al.*, 2004).

5.1.2. Liegezeit präoperativ, Notfalloperation, ASS und Clopidogrel

Patienten, die bereits am Aufnahmetag im Sinne einer Notfalloperation operiert wurden, wurden signifikant häufiger mit Aprotinin behandelt. Grund dafür war zum einen der wie bereits in Kapitel 5.1.1 beschriebene Einsatz von Heparinperfusoren, der zu keiner Beschwerdefreiheit führte. Zum anderen konnten aufgrund der Dringlichkeit des Eingriffes die gerinnungshemmenden Medikamente ASS und Clopidogrel vor der Operation nicht abgesetzt werden. Um das erhöhte Blutungsrisiko zu verringern, wurde Aprotinin eingesetzt. Bereits 1994 beschrieben Murkin et al., dass Patienten, die unter ASS einer Herzbypassoperation unterzogen wurden, von dem perioperativen Einsatz von Aprotinin profitierten. Es wurde ein signifikant reduzierter peri- und postoperativer

Blutverlust (A-Gruppe vs. Placebo-Gruppe: 1409 ± 232ml vs. 2765 ± 248ml, p= 0,0002) und Transfusionsrate (A-Gruppe vs. Placebo-Gruppe: 59% vs. 88%, p= 0,016) während des gesamten Krankenhausaufenthaltes beschrieben. Auch Studien in den Folgejahren kamen zu ähnlichen Ergebnissen. So wurde unter anderem die Strategie empfohlen ASS und Clopidogrel vor CABG Operationen nicht abzusetzen und stattdessen intraoperativ Aprotinin einzusetzen und damit sowohl präoperativ kardiale Ereignisse zu vermeiden, als auch postoperativ den Blutverlust und die Transfusionsrate zu verringern (Akowuah *et al.*, 2005). Im gleichen Jahr wurde der Einsatz von Clopidogrel bis zur Herzbypassoperation unter Einsatz von Aprotinin als sicher beschrieben, da das Aprotinin eine erhöhte Blutungsneigung und Transfusionsrate vermeiden und diese stattdessen verringern konnte (Lindvall *et al.*, 2005; Van Der Linden *et al.*, 2005). Auch die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 5 Jahren lag bei der beschriebenen Vorgehensweise bei 94% (Bittner *et al.*, 2012).

5.1.3. Reoperation

Patienten, die sich im Zustand nach einer Herzoperation befanden und reoperiert werden mussten, wurden signifikant häufiger mit Aprotinin behandelt. Bei Patienten, die bereits am Herzen voroperiert waren, bestehen intrathorakale Verwachsungen. Wenn diese im Rahmen der Reoperation gelöst werden müssen, besteht ein deutlich erhöhtes Blutungsrisiko. Dies gilt auch für Patienten, die aufgrund postoperativer Blutungen eine Reoperation benötigen. Dies zeigen auch viele andere Beobachtungstudien zur operativen Myokardrevaskularisation. So wird in dem Artikel „Surgical reexploration after cardiac operations: Why a worse outcome?“ die Menge an transfundierten Erythrozytenkonzentraten als Hauptdeterminante für die Morbidität und Mortalität der Patienten aufgeführt, die eine Reoperation nach kardialen Eingriffen benötigten (Ranucci *et al.*, 2008). Auch die Autoren Pagano *et al.* kamen im selben Jahr zu ähnlichen Ergebnissen. So war eine signifikant erhöhte Reoperationsrate bei Patienten festzustellen, die nicht mit Aprotinin behandelt wurden (A-Gruppe vs. Placebo-Gruppe: 176 vs. 56, p= <0,0001). Deshalb wurden nach dem damaligen Behandlungskonzept des UKE diese Patienten zur Reduktion von peri- und postoperativen Blutungen mit Aprotinin behandelt.

5.2. Perioperative Daten

Die Analyse der perioperativen Daten zeigt, dass die operative Vorgehensweise in beiden Gruppen vergleichbar war. Dementsprechend wiesen beide Patientengruppen hinsichtlich der perioperativen Daten wie Operationszeit, ECC-Zeit und der Anzahl der Bypässe keine signifikanten Unterschiede auf (Tabelle 7). Auch die Art der verwendeten Bypässe war unabhängig von der Gabe von Aprotinin oder Tranexamsäure (Diagramm 6). Dies bedeutet, dass Patienten, die bei einem erhöhten perioperativen Blutungsrisiko mittels Aprotinin behandelt wurden, trotzdem eine überwiegend oder komplett arterielle Revaskularisation erhalten haben. Dies ist durch das Einschlusskriterium in die Grundgesamtheit („mehr als einen arteriellen Bypass“) bedingt.

Wie sich bei der Analyse der postoperativen Blutungsmenge und Verwendung von Blutprodukten (Tabelle 9) dann aber gezeigt hat, hatte dies keinen negativen Einfluss auf den postoperativen Verlauf. Die Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko bluteten somit durch den Einsatz von Aprotinin nicht mehr als Patienten, die kein erhöhtes Blutungsrisiko aufwiesen.

Dazu finden sich in den älteren Arbeiten ebenfalls deutliche Daten, aber auch in neueren Vergleichsstudien wird diese Beobachtung dokumentiert (Abbildung 25, Abbildung 26):

Table III. *Analysis of blood loss and replacement*

	Aprotinin (n = 401)	*Placebo (n = 395)*	P *value*
Surgical factors			
Duration of operation (h, mean ± SD)	3.5 ± 1.5	3.6 ± 1.4	.36
Total bypass time (min, mean ± SD)	93.2 ± 53.8	92.9 ± 54.6	.89
Closure time (min, mean ± SD)	46.4 ± 32.94	50.9 ± 33.7	.001
Heparin during surgery (U/kg, mean ± SD)	687 ± 298	687 ± 302	.99
Protamine during surgery (mg, mean ± SD)	331 ± 154	328 ± 157	.68
Blood loss			
Total thoracic drainage (mL, mean ± SD)	664 ± 1009	1168 ± 1022	<.0001
Postop drainage—mL/initial 6 h, mean ± SD)	228 ± 459	491 ± 465	<.0001
Change in hemoglobin from hospital entry to discharge (g/dL, mean ± SD)	–2.7 ± 8.0	–3.6 ± 8.2	.003
Time in hospital (d, mean ± SD)	7.6 ± 8.5	7.8 ± 8.6	.60
Donor replacement through day 12			
Patients requiring any blood product (%)	40	58	<.0001
Patients requiring donor RBCs (%)	38	54	<.0001
All allogeneic blood/blood products required (U/patient, mean ± SD)	1.1 ± 2.2	3.8 ± 7.3	
5, 50, 95 percentiles	0, 0, 4.5	0, 2, 18	<.0001*
Packed RBCs (mL/patient, mean ± SD)	296 ± 500	575 ± 790	
5, 50, 95 percentiles	0, 0, 1400	0, 300, 2100	<.0001*
Platelets (U/patient, mean ± SD)	0.1 ± 1.1	1.2 ± 3.5	
5, 50, 95 percentiles	0, 0, 0	0, 0, 10	<.0001*
Fresh frozen plasma (U/patient, mean ± SD)	0.2 ± 0.8	0.5 ± 1.7	
5, 50, 95 percentiles	0, 0, 2	0, 0, 4	<.0001*
Cryoprecipitate (U/patient, mean ± SD)	0 ± 0.0	0.4 ± 2.1	
5, 50, 95 percentiles	0, 0, 0	0, 1, 5	<.0001*
Donor RBCs (U/patient)			
All patients (mean ± SD)	0.8 ± 1.3	1.6 ± 2.0	
5, 50, 95 percentiles	0, 0, 3	0, 1, 5	<.0001*
High-risk patients (mean ± SD)	0.9 ± 1.3	1.6 ± 2.0	
5, 50, 95 percentiles	0, 0, 3.5	0, 1, 6	<.0001*
Low-risk patients (mean ± SD)	0.7 ± 1.3	1.6 ± 2.1	
5, 50, 95 percentiles	0, 0, 3	0, 1, 5	<.0001*

RBCs, Red blood cells.
*Data were analyzed nonparametrically with rank analysis of variance.

Abbildung 25: *Analyse des Blutverlustes und Transfusionsbedarfs (Alderman et al., 1998)*

	All patients, *n* = 2496	Aprotinin, *n* = 1267	Tranexamic acid, *n* = 1229	*P*	Interaction
Blood loss 24 h (ml)	567 ± 377	483 (11)	634 (11)	0.000	0.000
No. of patients	*2393*	*1176*	*1217*		
Perioperative transfusion	44.5%	43.7%	46.2%	0.034	0.002[a]
No. of patients	*2494*	*1267*	*1227*		
Re-exploration for bleeding	2.7%	2.5%	3.0%	0.234	0.251
No. of patients	*2492*	*1263*	*1229*		
Requirement for RRT	2.1%	1.8%	6.0%	0.842	0.166
No. of patients	*2094*	*1015*	*1070*		
In-hospital mortality	2.5%	2.4%	2.5%	0.811	0.890
No. of patients	*2432*	*1203*	*1229*		

Data are expressed as mean ± SD or overall percentage in the 'All patients' column and least square mean ± SEM or predicted percentages adjusted for centre in the 'Aprotinin' and 'Tranexamic acid' columns. Blood loss was adjusted on significant covariates (most parsimonious model) composed of centre, body weight, BMI, number of mammary arteries, number of platelets and use of PAI. *P* value refers to the difference between treatment groups adjusted for centre. Interaction refers to the homogeneity of treatment difference across centres. [a] Indicates a qualitative one, in case of significant interaction.RRT, renal replacement therapy.

Abbildung 26: *Primäre und sekundäre Endpunkte (Deloge et al., 2017)*

5.3. Postoperative Daten

5.3.1. Beatmungszeit und Krankenhausaufenthalt

Die Beatmungszeit und der Krankenhausaufenthalt waren postoperativ in beiden Patientengruppen vergleichbar. Das erhöhte Blutungsrisiko, das durch die präoperative Selektion der Patienten in der Aprotinin-Gruppe bestand (siehe Kapitel 5.2) und damit

auch das erhöhte Risiko für verlängerte Beatmungszeiten und einen verlängerten Krankenhausaufenthalt, hat in der Analyse der postoperativen klinischen Daten keinen Unterschied mehr gemacht. Die Problematik der postoperativen Blutungen nach herzchirurgischen Eingriffen wird unter anderem in dem Artikel „Aprotinin - still courting controvery“ thematisiert. So wurde beschrieben, dass 5 % aller CABG Patienten und 10% aller Patienten, die komplexen herzchirurgischen Eingriffen unterzogen wurden, reoperiert werden mussten. Dies führte zu längeren Krankenhausaufenthalten und Beatmungszeiten (Hausenloy *et al.*, 2008).

Somit konnte in unserer Analyse kein Unterschied bezüglich der Beatmungszeiten und Krankenhausaufenthalten in den beiden untersuchten Gruppen festgestellt werden.

Dass ein erhöhtes Blutungsrisiko auch mit mehr Komplikationen, verlängertem Intensivaufenthalt und Letalität einhergeht, wird auch in neuesten Studienergebnissen gezeigt: „*The present results indicate that in patients with elevated risk of bleeding, the use of cardiopulmonary bypass (CPB) is associated with increased blood loss and need of blood transfusion, a longer ICU stay, a higher rate of postoperative AF, and a trend towards an increased rate of postoperative ECMO support and stroke versus patients undergoing off-pump surgery*”(Demal *et al.*, 2022).

5.3.2. Prä- und postoperative Nierenwerte, postoperatives Nierenversagen

Um die Hypothese zu überprüfen, dass Aprotinin eine nephrotoxische Wirkung hat und damit das Risiko für Niereninsuffizienz oder gar Nierenversagen erhöht (Karkouti *et al.*, 2006; Mangano *et al.*, 2006; Benedetto *et al.*, 2018), untersuchten wir die prä- und postoperativen Nierenwerte Kreatinin und Harnstoff für die A- und T-Gruppe. In unseren Ergebnissen waren die besagten Werte sowohl präoperativ, als auch postoperativ an Tag 1, Tag 3 und Tag 5 (Tabelle 12, Diagramm 7, Diagramm 8) vergleichbar. Der leichte Anstieg der Werte für Kreatinin und Harnstoff im Normbereich, der an Tag 3 postoperativ jeweils den höchsten Wert erreicht, normalisierte sich bis zum Entlassungszeitpunkt wieder.

In ihrer Studie von 2007 diskutierten Furnary et al. den Zusammenhang zwischen Nierenversagen und Aprotinin. Sie kamen zu der Schlussfolgerung, dass es einen direkten Zusammenhang zwischen der Transfusion von EKs und Nierenversagen gibt, so dass ein Anstieg der Retentionsparameter nicht auf die direkte Wirkung des Aprotinin

zurückzuführen ist. Mit Ausnahme von Benedetto et al., die 2018 in ihren erneuten Analyse der „Arterial Revascularisation Trial“ Ergebnisse ein erhöhtes Risiko für Nierenversagen bei Patienten feststellten, die intraoperativ im Rahmen einer CABG mit Aprotinin behandelt wurden (Aprotinin-Gruppe vs. Non-Aprotinin-Gruppe: 19% vs 14,2%, p = 0,03), konnte auch in anderen aktuellen Studien (Deloge *et al.*, 2017; Chivasso *et al.*, 2018) kein erhöhtes Nierenversagen in der Aprotinin-Gruppe festgestellt werden (Abbildung 27).

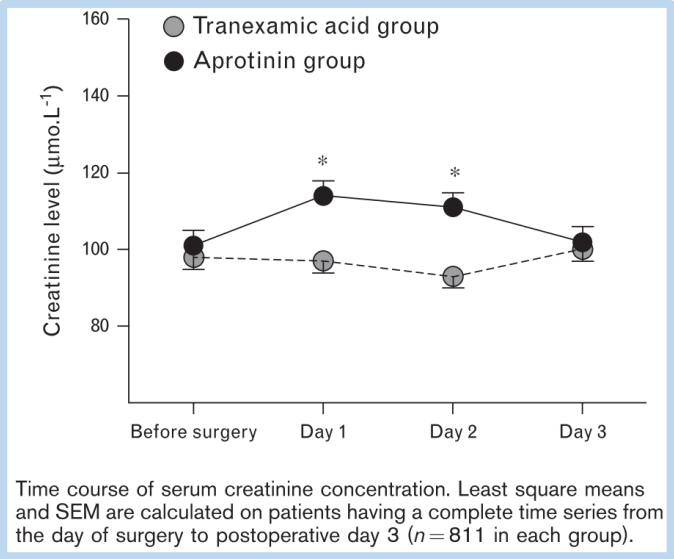


Abbildung 27: *Verlauf der prä- und postoperativen Kreatininwerte (Deloge et al., 2017)*

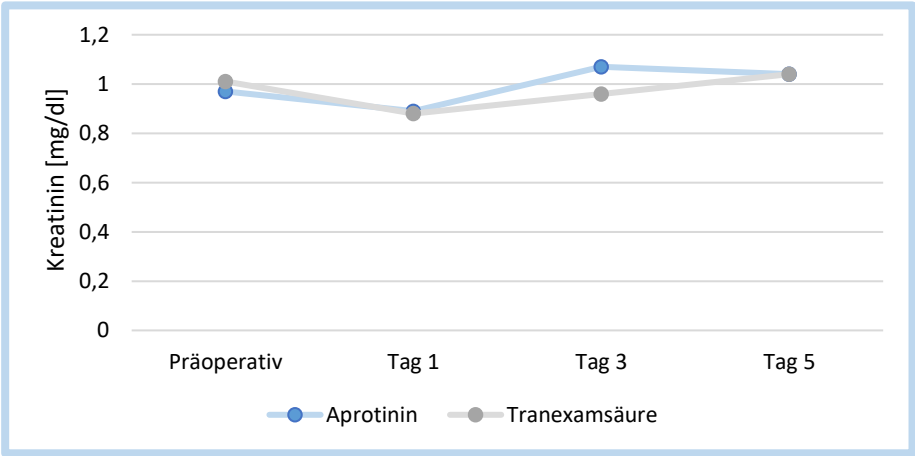


Diagramm 9: *Verlauf der prä- und postoperativen Kreatininwerte in unserem Patientengut*

Wie in Diagramm 9 ersichtlich, stimmen die Ergebnisse von Deloge et al mit unseren Ergebnissen überein. Sie stützen damit die Hypothese, dass Aprotinin keine nephrotoxische Wirkung aufweist.

5.3.3. Postoperativer Myokardinfarkt, Tod im Krankenhaus, 30-Tage-Mortalität, CK

Der Hauptgrund für das Ruhen der Zulassung von Aprotinin durch die BfArM und CHMP bis 2013 waren die Ergebnisse vorangegangener Studien, die über ein erhöhtes Risiko des besagten Medikamentes für postoperative Myokardinfarkte (erhöht um 55% in der Aprotinin-Gruppe) und erhöhte Kurz- und Langzeitmortalität berichteten (Mangano *et al.*, 2006, 2007). Entscheidend waren dabei die Ergebnisse der BART- Studie, die die Überlegenheit von Aprotinin hinsichtlich der Reduktion von postoperativen Blutungen im Vergleich zu Tranexamsäure und ϵ-Aminokapronsäure untersuchen sollte. Stattdessen stellten die Autoren eine fast doppelt so hohe 30-Tage-Mortalität bei Patienten der Aprotinin-Gruppe fest und brachen als Konsequenz die Studie im Oktober 2007 vorzeitig ab (Fergusson *et al.*, 2008).

Zu ähnlichen Ergebnissen kam es 2008 in einer groß angelegten Studie, bei der im Rahmen einer CABG 33517 Patienten intraoperativ mit Aprotinin und 44682 Patienten mit ϵ-Aminokapronsäure behandelt wurden. Dabei wurde Aprotinin ebenfalls eine erhöhte Mortalität zugeschrieben (Schneeweiss *et al.*, 2008).

Die Ergebnisse aus unserem Patientengut bestätigen diese Hypothese nicht. Der Einsatz von Aprotinin im Rahmen der operativen Revaskularisation zeigte kein erhöhtes Risiko für postoperative Myokardinfarkte und erhöhte Mortalität auf.

In unserer retrospektiven Analyse waren die Parameter Tod während des Krankenhausaufenthaltes (A-Gruppe vs. T-Gruppe: 2,8% vs. 0,9%, p=0,105) und die 30-Tage-Mortalität (A-Gruppe vs. T-Gruppe: 5,3% vs. 4,2%, p=0,759) in der A-Gruppe und T-Gruppe vergleichbar.

In beiden Gruppen war zudem kein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für einen postoperativen Myokardinfarkt festzustellen (A-Gruppe vs. T-Gruppe: 2,8%vs. 1,5%, p=0,349). Auch die CK und CK-MB Werte waren in beiden Gruppen vergleichbar und bestätigen, dass keiner der beiden Gruppen mit einem erhöhten Risiko für einen postoperativen Myokardinfarkt verbunden war (siehe Tabelle 14).

Vergleichbare Ergebnisse präsentierten 2017 Deloge et al., die in ihrer Metaanalyse Patienten untersuchten, die im Rahmen einer CABG mit Einsatz der HLM intraoperativ Aprotinin oder Tranexamsäure bekamen. Dabei konnten die Autoren kein erhöhtes Risiko für den Tod während des Krankenhausaufenthaltes in der A-Gruppe (A-Gruppe vs. T-Gruppe: 2,4% vs. 2,5%, p=0,811) feststellen. Zu dem gleichen Ergebnis kamen 2018 auch Chivasso et al. in ihren Untersuchungen. Auch hier konnte der Aprotinin-

Gruppe kein erhöhtes Risiko für den Tod während des Krankenhausaufenthaltes (A-Gruppe vs. T-Gruppe: 7,5% vs. 6,5%, p=1) zugesprochen werden. Allerdings kamen Autoren einer anderen Studie im selben Jahr zu dem Ergebnis, dass in der Aprotinin-Gruppe sowohl der Tod während des Krankenhausaufenthaltes (A-Gruppe vs. T-Gruppe: 1,7% vs. 0,2%, p=0,03), als auch die 5-Jahres-Mortlität (A-Gruppe vs. T-Gruppe: 10,6% vs. 7,3%, p=0,045) signifikant erhöht ist (Benedetto et al., 2018). Die erhöhte 5-Jahres-Mortalität wurde bereits 2007 von Mangano et al. beschrieben. Mit Ausnahme von Benedetto et al. konnten in rezenten Studien und auch in unseren Ergebnissen die Hypothese nicht bestätigt werden, dass der intraoperative Einsatz von Aprotinin mit einem erhöhten Risiko für postoperativem Myokardinfarkt und 30-Tage-Mortalität verbunden ist.

Schaut man sich bei der Arbeit von Benedetto et al. den Original-Datensatz (Abbildung 28) vor dem Propensety Score Matching der Patientegruppen an, dann zeigt sich zwischen der Aprotinin-Gruppe und der Kontroll-Gruppe ebenfalls dieser Unterschied nicht.

	Aprotinin	No Aprotinin
n	836	2240
Mortality n(%)	14 (1.7)	18 (0.8)
MI n(%)	13 (1.6)	41 (1.8)
CVA n(%)	8 (1.0)	32 (1.4)
Repeat Revascularization n(%)	8 (1.0)	7 (0.3)
POAF n(%)	211 (25.2)	551 (24.6)
IABP insertion n(%)	52 (6.2)	74 (3.3)
RRT n(%)	39 (4.7)	122 (5.4)
AKI n(%)	146 (17.5)	396 (17.7)
Sternal wound infection n(%)	38 (4.5)	72 (3.2)
RBC transfusion n(%)	61 (7.3)	315 (14.1)
Re-exploration n(%)	33 (3.9)	70 (3.1)

MI: myocardial infarction; CVA: cerebrovascular accident; POAF: postoperative atrial fibrillation; IABP intra-aortic balloon pump; RRT: renal replacement therapy; AKI: acute kidney injury; RBC: red blood cells

Abbildung 28: *Komplikationen während des Krankenhausaufenthaltes aus dem Original-Datensatz (Benedetto et al., 2018)*

5.4. Blutung und Transfusion von Blutprodukten

5.4.1. Rethorakotomie bei Blutung, Blutverlust innerhalb von 24 Std., Transfusion

Im Rahmen unserer retrospektiven Analyse stellten wir fest, dass postoperativ sowohl der Blutverlust innerhalb der ersten 24 Stunden (A-Gruppe vs. T-Gruppe: 830±552 ml vs. 897±529ml, p=0,136), als auch die Rethorakotomierate in der A- und T-Gruppe vergleichbar war. Statistisch signifikant erhöht war in der A-Gruppe allerdings die Transfusion von EKs (A-Gruppe vs. T-Gruppe: 1,37±1,64 vs. 1,07±1,48, p<0,019) und FFPs (A-Gruppe vs. T-Gruppe: 0,53±1,28 vs. 0,13±0,62, p<0,001) sowohl perioperativ, als auch während des gesamten Krankenhausaufenthaltes. Perioperativ vergleichbar war Transfusion von TKs in beiden Gruppen, insgesamt war sie aber während des gesamten Krankenhausaufenthaltes in der Tranexamsäure-Gruppe signifikant erhöht (A-Gruppe vs. T-Gruppe: 0,80±0,4 vs. 0,92±0,27, p<0,001) (Tabelle 9).

Leider konnten wir in unserer Beobachtungstudie keinen klaren Trend hinsichtlich der Therapie mit Aprotinin oder Gabe von Gerinnungsprodukten und besonders der Gabe von Thrombozytenkonzentraten herausarbeiten.

Die Studienlage bezüglich der Blutreduktion und Transfusionsrate ist ebenfalls kontrovers. So untersuchten 2013 Beckerman et al. im Rahmen einer retrospektiven Analyse Patienten, die im Rahmen einer CABG unter Einsatz der HLM von 2005 bis 2007 entweder mit Aprotinin (Niedrigdosis-Protokoll) oder ab 2008 mit Tranexamsäure behandelt wurden. Dabei wurde festgestellt, dass Patienten, die intraoperativ Tranexamsäure bekamen, signifikant mehr postoperative Blutungen und Transfusionsraten aufwiesen. Die Autoren empfahlen daraufhin die Verwendung von Aprotinin zu überdenken, da sie effektiver wäre für die Verringerung von Blutverlust und Transfusion von Blutprodukten.

Im Rahmen einer Metaanalyse kam es 2017 zu ähnlichen Ergebnissen. Dabei wurden 2496 Patienten aus vier verschiedenen Krankenhäusern miteinander verglichen, die ebenfalls einer CABG unter Einsatz der HLM unterzogen wurden und intraoperativ entweder mit Aprotinin oder Tranexamsäure behandelt wurden (Deloge *et al.*, 2017). Die Autoren stellten fest, dass der Blutverlust innerhalb der ersten 24 Stunden (A-Gruppe vs. T-Gruppe: 483 ml vs. 634 ml, p<0,001) und die intraoperative

Transfusionsrate (A-Gruppe vs. T-Gruppe: 32.7% vs. 46.5%, p=0.01) in der Aprotinin-Gruppe signifikant geringer war.

In rezenten Studien konnten diese Ergebnisse allerdings nicht bestätigt werden. 2018 wurden retrospektiv 846 Patienten untersucht, die im Rahmen einer thorakalen Aortenchirurgie entweder mit oder ohne Aprotinin behandelt wurden (Chivasso *et al.*, 2018). Es konnte in beiden Gruppen keine Signifikanz bezüglich des postoperativen Blutverlustes (A-Gruppe vs. T-Gruppe: 15% vs. 19,6%, p=0,44) und der Transfusionsrate festgestellt werden. Eine Ausnahme bildete die Transfusion von FFPs, die in der Aprotinin-Gruppe deutlich erhöht war.

Auch Benedetto et al. konnten 2018 in ihrer Untersuchung in keiner Gruppe eine signifikant erhöhte Transfusionsrate (A-Gruppe vs. T-Gruppe: 6,9% vs. 5,2%, p=0,25) feststellen. Dabei wurden Patienten untersucht, die zwischen 2004 und 2007 mit oder ohne intraoperativen Einsatz von Aprotinin einer arteriellen Bypassoperation mit einer oder zwei Brustwandarterien operiert wurden.

In unseren Ergebnissen können wir zwar einen vergleichbaren postoperativen Blutverlust in beiden Gruppen bestätigen, aber aufgrund der großen Transfusionsmenge von FFPs, EKs und TKs ist keine abschließende Bewertung des Einflusses von Aprotinin auf die Gerinnungs- und Blutungssituation möglich.

5.4.2. Präoperatives und postoperatives Blutbild

Das präoperative Blutbild unserer Patienten bestätigen das in Kapitel 5.1 beschriebene Behandlungskonzept am UKE. So sind abgesehen von den signifikant niedrigeren präoperativen Hämoglobin- und Hämatokritwerten in der Aprotinin-Gruppe, die postoperativen Werte an Tag 1 in beiden Gruppen vergleichbar. An Tag 3 sind abgesehen von den vergleichbaren Leukozytenwerten, die Hämoglobin-, Hämatokrit-, Thrombozytenwerte in der Aprotininwerte erhöht. Die präoperativen Signifikanzen sind darauf zurückzuführen, dass die Patienten aus der Aprotinin-Gruppe wie bereits in Kapitel 5.1.1 beschrieben, im Sinne einer Akutbehandlung bei instabiler Angina pectoris, CCS Klasse 4 und mit Heparinperfusoren behandelt wurden. Es handelte sich somit in der A-Gruppe im Sinne einer präoperativen Patientenselektion um Notfallpatienten mit dringlichen Operationen und frischen Infarkten. Die erhöhten Werte an Tag 3 sind auf die Menge der transfundierten Blutprodukte in der Aprotinin-Gruppe zurückzuführen (Tabelle 9).

5.4.3. Präoperative Gerinnungswerte

Auch die präoperativen Gerinnungswerte unserer Patienten aus der A-Gruppe wie aPTT, TZ und Fibrinogen waren wie bereits in Kapitel 5.1.1 als Ausdruck der präoperativen Therapie mit Heparinperfusoren. Die Verwendung von Heparin intravenös als Dauerinfusion zur Behandlung von instabiler AP oder hochgradiger Koronarstenosen ist in der allgemeinen Klinik noch weit verbreitet, auch wenn sie in den aktuellen Guidelines keine Rolle mehr spielt.
In der aktuellen Version des Qualitätsmanagementhandbuchs der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie am UHZ wird (Abbildung 29) es ebenfalls noch vorgeschlagen (SOP 8.01.04, Version05 vom 25.04.2019, Antikoagulation/Thrombozytenhemmung):

Patienten mit instabiler Angina pectoris, hochgradiger Hauptstammstenose

- In Abhängigkeit der Klinik sollte eine i.v. Heparintherapie eingeleitet und die dringliche Operation mit dem zuständigen Oberarzt besprochen werden. Die PTT sollte zwischen 60 und 80 sec. eingestellt werden.
- Die Therapie mit ASS und ggfs. ADP- Rezeptor-Antagonisten (z.B. Plavix 75mg) sollte bis zur Operation fortgeführt werden.
- Andere TAH (z.B.: Ticagrelor) nur nach Rücksprache mit dem zuständigen Oberarzt fortführen bzw. verwenden. Wenn zeitlich möglich, sollte der Patient präoperativ auf eine duale TAH mit ASS 100 mg und Clopidogrel 75 mg umgestellt werden.

Abbildung 29: *Therapieempfehlungen für Antikoagulation bei Patienten mit instabiler Angina pectoris oder hochgradiger Hauptstammstenose*

5.5. Prä- und postoperative Entzündungsparameter

Der CRP-Wert als Entzündungsparameter ist präoperativ und an Tag 1 zwischen der A- und T-Gruppe vergleichbar. Insgesamt steigt der CRP- Wert, aber im Vergleich zum präoperativen Wert, postoperativ stark an. Die innerhalb der beiden Gruppen vergleichbaren Werte sind darauf zurückzuführten, dass das perioperative Vorgehen in beiden Gruppen vergleichbar war und beide Patientengruppen gleichermaßen unter Einsatz der Herzlungenmaschine behandelt wurden. Die HLM selbst führt zu erhöhten postoperativen Entzündungswerten, da die Fremdoberfläche des Schlauchsystems Leukozyten und Entzündungsmediatoren aktiviert, die zu einer inflammatorischen Immunantwort führen (Kapitel 2.6). Passend zu der aktuellen Studienlage in diesem Bereich führen somit sowohl der operative Eingriff (hier: CABG), als auch der Einsatz der HLM zu vorübergehend erhöhten und im Verlauf wieder rückläufigen Entzündungsparametern in unseren Ergebnissen. Diesen Zusammenhang beschrieben

bereits 1994 Hennein et al. in ihrer Studie *„Relationship of the proinflammatory cytokines to myocardial ischemia and dysfunction after uncomplicated coronary revascularization“* wie folgt (Abbildung 30):

> Both cardiopulmonary bypass (CPB) and extracorporeal membrane oxygenation induce a systemic inflammatory response characterized by the activation of chemotactic factors, oxygen free radicals, and proinflammatory cytokines.

Abbildung 30: *CABG und HLM führen zu einer systemischen Entzündungsreaktion (Hennein et al., 1994)*

Auch weitere Autoren kamen in den Folgejahren zu dem Ergebnis, dass eine CABG unter Einsatz der HLM zu einer erhöhten Inflammation führt. Diese gaben zusätzlich an, dass eine Operation am schlagenden Herzen zu einer Reduktion der postoperativ erhöhten Entzündungsparameter führt (Ascione et al., 2000; Yamaguchi et al., 2005). Da unser Patientenstamm ausschließlich mit Einsatz der HLM behandelt wurde, können wir zu diesem Vergleich keine Stellung nehmen.

5.6. Schlussfolgerung

Im Rahmen unserer retrospektiven Analyse wurde die Hypothese überprüft, dass der Einsatz von Aprotinin im Vergleich zu Tranexamsäure, bei Patienten, die im Rahmen einer isolierten CABG operiert wurden, einen Einfluss auf postoperative Blutungen, und Transfusionsbedarf, Niereninsuffizienz/-versagen, Myokardinfarkt und 30-Tage-Mortalität hat. Dabei kamen wir zu den folgenden Ergebnissen:

- Aprotinin wurde im Rahmen einer präoperativen Patientenselektion bei Patienten eingesetzt, die zu einer Risikogruppe für Blutungskomplikation gehörten. In unserer Studie war der postoperative Blutverlust in der Aprotinin-Gruppe nicht erhöht und mit der Tranexamsäure-Gruppe vergleichbar.

- Unklar bleibt allerdings, ob das ein reiner Effekt der Aprotinin-Therapie ist, oder ob auch die Gabe von Gerinnungsfaktoren, vor allem FFPs und EKs hier eine Rolle gespielt haben.

- Die Patienten in der Aprotinin-Gruppe haben perioperativ mehr FFPs und EKs bekommen, wohingegen die Patienten aus der Tranexamsäure-Gruppe im Rahmen der postoperativen Versorgung mehr TKs benötigt haben. Somit lässt die Gabe der Gerinnungsfaktoren die abschließende Bewertung des Einflusses von Aprotinin auf die Gerinnungs- und Blutungssituation nicht zu (Tabelle 9).

- Wir haben keine Hinweise für einen Einfluss des Aprotinins auf die Retentionsparameter der Patienten gefunden. Der Anstieg der Retentionsparameter nach der operativen Therapie war in beiden Gruppen vergleichbar und auch ein Nierenversagen trat in der Aprotinin-Gruppe nicht vermehrt auf.

- Auch die Hypothese, dass der intraoperative Einsatz von Aprotinin mit einem erhöhten Risiko für einen postoperativen Myokardinfarkt und 30-Tage-Mortalität verbunden sei, konnten wir in unserem Patientengut nicht bestätigen.

Wir konnten zeigen, dass eine Patientengruppe mit einem deutlich erhöhten Blutungsrisiko (größerer Anteil an Voroperationen am Herzen, Fortführung der dualen Thrombozytenaggregation bis zum OP-Tag) und komplexer operativer Therapie (Verwendung von mehr als einem arteriellen Graft, besonders auch der rechten Brustwandarterie) kein erhöhtes Blutungsrisiko unter Verwendung von Aprotinin hatte. Wir haben auch keinen Nachteil für die Patienten in der postoperativen Behandlung durch die Verwendung von Aprotinin festgestellt.

Die Geschichte des Aprotinins ist ein Beispiel dafür, dass Studienergebnisse immer kritisch bewertet und hinterfragt werden müssen. Die Qualität klinischer Studien ist entscheidend für die Aussagekraft und damit unter Umständen der Zukunft eines Medikaments. So kann es einerseits passieren, dass qualitativ hochwertige Studien vernachlässigt werden, aber andererseits Studien mit vielen Mängeln zum Ruhen der Zulassung eines Medikamentes führen, das zuvor jahrelang als sicher und effektiv galt (McMullan and Alston, 2013).

Im Fall des Aprotinins liegen uns seit seiner Zulassung zahlreiche Studien vor, die in ihren Aussagen und ihrer Qualität stark differieren. Dies führte im Fall des Aprotinins von 2007 bis 2013 zum Ruhen der Zulassung für Aprotinin, das zuvor als wirksamstes und sicherstes Medikament zur Reduktion von postoperativen Blutungen und

Bluttransfusionen galt (Sedrakyan *et al.*, 2004; Van Der Linden *et al.*, 2005; Lindvall *et al.*, 2005). In den Folgejahren wurden die Mängel der Studien aufgezeigt und wieder eine Zulassung mit Anwendungsbeschränkung für Aprotinin erwirkt, aber das entstandene Misstrauen der Anästhesisten und Chirurgen konnte nicht vollständig wiederhergestellt werden.

Vor dem Anwendungsverbot wurde Aprotinin in komplexeren herzchirurgischen Eingriffen eingesetzt, die im Rahmen der Risikoabschätzung ein hohes Blutungsrisiko aufwiesen. Die geringere Mortalität und der positive Einfluss auf die Nachblutung durch den Einsatz von Aprotinin bei Hochrisikopatienten in Rahmen herzchirurgischer Eingriffe wurde auch in vielen Studien nach Verbot des Aprotinins nachgewiesen (Karkouti et al., 2010; Sander et al., 2010; Walkden et al., 2013). Die seit 2013 gültige Anwendungsbeschränkung des Aprotinins auf isolierte CABGs allerdings erlaubt einen solchen Einsatz nicht mehr.

Seit dem Ruhen der Zulassung für Aprotinin hat sich Tranexamsäure als Antifibrinolytikum für einfache und komplexe herzchirurgischen Eingriffe immer mehr etabliert (Ker *et al.*, 2013; Myles *et al.*, 2017). Tranexamsäure wird seither als effektives Medikament zur Blutreduktion in der Herzchirurgie eingesetzt (Godier and Hunt, 2017). Zudem gilt Tranexamsäure nicht nur als effektiv und sicher, sondern ist preislich gesehen auch deutlich günstiger. Des Weiteren ist es als einziges Antifibrinoytikum für alle einfachen und komplexen herzchirurgische Eingriffe zugelassen. Der Einsatz des Aprotinin ist seit der Wiederzulassung mit Anwendungsbeschränkungen belegt. Der Einsatz ist nur unter Berücksichtigung enger Kriterien erlaubt. Vor jeder Anwendung muss für den Patienten eine Nutzen-Risiko-Bewertung erfolgen und alternative Behandlungsmöglichkeiten in Betracht gezogen werden.

Die Aprotininanwendung in den Herzchirurgiezentren werden überwacht und in der gesamten EU werden die Daten zu den CABG Eingriffen unter Einsatz von Aprotinin in einem einheitlichen Register eingetragen. Dieser erhöhte Aufwand erschwert die Anwendung von Aprotinin in der Routine. Einige Autoren sind auch der Ansicht, dass die Anwendung von Aprotinin nicht durch unerfahrene Anästhesisten erfolgen soll (Godier and Hunt, 2017).

Zuletzt spielt die bereits erwähnte kontroverse Studienlage (siehe Kapitel 2.9.4.) bezüglich der Nutzen-Risiko-Bewertung für Aprotinin eine entscheidende Rolle. Mängel im Studiendesign, sowie fehlerhafte Anwendung des Medikamentes und das Fehlen

eines einheitlichen Behandlungskonzeptes in verschieden Ländern erschweren bis heute die Vergleichbarkeit der Studien.

In den letzten Jahren hat sich die operative Therapie der KHK langsam geändert. Es werden immer noch die komplett arterielle Versorgung der Patienten angestrebt, aber die Versorgung ohne Herzlungenmaschine am schlagenden Herzen (OPCAB) gewinnt zunehmend an Bedeutung. Laut aktueller Studien reduziert allein der Verzicht auf den Einsatz der Herzlungenmaschine das Blutugnsrisiko für die Patienten (Demal *et al*., 2022).

Eine weitere Neuerung, die sich als Behandlungsmöglichkeit, besonders bei Notfalloperationen mit Vorbehandlung der Patienten mittels moderner Thrombozytenaggregationshemmung bis zum Operationstag, ist die Verwendung von speziellen Absorber-Filtern (CytoSobents™), die dann die medikamentöse Wirkung unterbinden. Dieser Ansatz wird ebenfalls in den nächsten Jahren mittels Studien evaluiert (Hassan *et al.*, 2019).

5.7. Aussichten

Unsere aktuelle Studienlage beruft sich auf eine retrospektive Analyse. Nach der Wiedereinführung und -zulassung des Aprotinins ist zurzeit nicht zu erwarten, dass neuere prospektive Studien durchgeführt werden können. Dringend notwendige randomisierte Studien sind bei der aktuell eingeschränkten Indikationszulassung von Aprotinin nicht realistisch durchführbar. Aufgrund der komplexen Sicherheitsmaßnahmen und die eingeschränkte Indikation zur Anwendung des Aprotinins, entscheiden sich viele Ärzte für die als sicher und effektiv beschriebene und vor allem auch günstigere Tranexamsäure (Godier and Hunt, 2017).

Das Aprotinin wird daher eher ein Nischenprodukt bleiben, das aber bei Notfallindikationen mit entsprechender plättchenhemmender Vortherapie der Patienten in Erwägung gezogen werden sollte. Auch rezente wissenschaftliche Übersichtsarbeiten können keines der gängigen Antifibrinolytika anhand der aktuellen Studienlage endgültig favorisieren (Aggarwal and Subramanian, 2020).

6. Zusammenfassung

In dieser Studie wurde überprüft, ob Aprotinin im Vergleich zu Tranexamsäure einen signifikanten Einfluss auf postoperative Blutungen innerhalb der ersten 24 Stunden, Transfusionsbedarf, Niereninsuffizienz/-versagen, Myokardinfarkt und 30-Tage-Mortalität hat. Es wurden Patienten untersucht, die eine isolierte aortokoronare Bypassoperation (CABG) hatten.

In der retrospektiven Analyse wurden 583 Patienten untersucht, die im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf zwischen Januar 2002 und Dezember 2005 einer isolierten CABG mit mehr als einem arteriellen Bypass unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine unterzogen wurden. Die Patienten wurden intraoperativ entweder mit Aprotinin oder Tranexamsäure antifibrinolytisch therapiert. Diese Therapie wurde vom Behandlungsteam nach Klinik und Riskofaktoren der Patienten festgelegt. 247 (42,4%) Patienten wurde Aprotinin (A-Gruppe) und 336 (57,6%) Patienten Tranexamsäure (T-Gruppe) verabreicht.

Die Analyse hat gezeigt, dass Patienten, die präoperativ ein höheres Komplikationsrisiko und Blutungsrisiko aufwiesen (z.B.: Einnahme von Clopidogrel oder ASS bis zum OP-Tag, Notfalloperation oder Reoperationen) vermehrt mit Aprotinin behandelt wurden.

Der postoperative Blutverlust innerhalb der ersten 24 war in beiden Gruppen vergleichbar. Statistisch signifikant erhöht waren in der A-Gruppe allerdings die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten und gefrorenen Frischplasmen während des gesamten Krankenhausaufenthaltes. Eine Ausnahme bildete die transfundierte Menge an Thrombozytenkonzentraten, die in der T-Gruppe signifikant erhöht war. Durch diese Unschärfe, die durch die Behandlung mit Gerinnungsfaktoren entsteht und Einfluss auf die postoperative Gerinnung hat, kann eine abschließende Aussage hinsichtlich des Aprotinins in dieser Analyse nicht getroffen werden

Die Kreatininwerte waren in beiden Gruppen und postoperativ an Tag 1, Tag 3 und Tag 5 vergleichbar. Damit führt der Einsatz von Aprotinin in unserer Untersuchung nicht zu Niereninsuffizienz oder Nierenversagen.

Des Weiteren finden sich in unseren ausgewerteten Daten keine Hinweise, dass die Gabe von Aprotinin zu einer erhöhten 30-Tage-Mortalität oder einem erhöhten Risiko für einen postoperativen Myokardinfarkt führt.

Insgesamt war der Einsatz von Aprotinin oder Tranexamsäure in unserem Patientengut

mit einem vergleichbaren Blutverlust innerhalb der ersten 24 Stunden, Risiko für Niereninsuffizienz/-versagen, Myokardinfarkt und 30-Tage Mortalität verbunden; aber die Transfusionsrate war in der Aprotinin-Gruppe signifikant erhöht.

Die aktuelle Studienlage ist kontrovers bezüglich der negativen Effekte des Aprotinins verglichen mit den Lysinanaloga. Die wissenschaftliche Diskussion hat mehrfach fehlerhafte Ergebnisse bei der Nachuntersuchung bereits veröffentlichter Ergebnisse aufgezeigt.

Um die Effekte von Aprotinin endgültig beurteilen zu können, wäre es hilfreich und notwendig, in neuen, gut randomisierten prospektiven Studien aussagekräftige Analysen zu erhalten. Diese wird es bei der geringen Anwendungsmenge und eingeschränkten Indikation des Medikamentes aber voraussichtlich nicht mehr geben. Aus diesem Grund ist auch die Analyse von älteren Datengrundlagen ein wichtiger Aspekt in der Beurteilung der Wirksamkeit von Aprotinin.

6.1. Summary

This study reviews if aprotinin has a significant influence on postoperative bleeding within 24 hours, transfusion requirements, renal insufficiency or renal failure, myocardial infarction and 30-day mortality in CABG patients, in comparison to tranexamic acid. In a retrospective analysis 583 patients, who underwent an isolated on- pump coronary artery bypass grafting (CABG) with more than one artery from January 2002 to December 2005 at the Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE), were analysed. The patients were treated either with aprotinin (a-group) or tranexamic acid (t-group). 247 (42,4%) patients were medicated with aprotinin and 336 (57,6%) patients with tranexamic acid. The analysis shows that patients with high risk for postoperative complications or major blood loss because of continued antiplatelet therapy with aspirin or clopidogrel until the day of surgery, reoperations or emergency operations were selected to be treated with aprotinin.

The postoperative blood loss within 24 hours and the need for reexploration was comparable in both patient groups. The overall need for transfusion of red cell concentrate and fresh frozen plasma was significantly increased in the aprotinin group. An exception was the transfundated amount of platelet concentrates, which was significantly increased in the T group. Because of the blurring use of the clotting factors and their influence on the clotting, in this analysis no final statement is about aprotinin possible.

The creatinine concentration, preoperative and postoperative on day 1, 3 and 5 was comparable. Thus, the use of aprotinin was not associated with renal insufficiency or renal failure. In our analysis there was no increased 30-day mortality or risk of postoperative myocardial infarction in the aprotinin group.

To summarise, the use of aprotinin or tranexamic acid in this group of patients indicated an equivalent postoperative blood loss within 24 hours, renal insufficiency or renal failure, myocardial infarction and 30-day mortality; but the need for blood transfusions was significantly increased in the aprotinin group. Currently available studies have controversial results regarding the adverse effects of aprotinin in comparison to lysine analogues.

The scientific discussion has shown several erroneous results in the follow-up examination of already published results. In order to finally evaluate the effects of aprotinin, it would be helpful and necessary to get more accurate analysis from new,

well randomized prospective studies. However, this will probably not occur, because of the rare application and limited indication of the drug. Therefore, the analysis of older data bases is an important aspect in the evaluation of the efficacy of aprotinin.

7. Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erklärung
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ADP	Adenosindiphosphat
aPTT	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ASS	Acetylsalicylsäure
AT	Antithrombin
BART	Blood Conservation Using Antifibrinolytics in a Randomized Trial
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukt
BIMA	Linke und rechte Brustwandarterie
CABG	aortokoronare Bypassoperationen
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel
CK	Kreatininkinase
CK-MB	Isoenzym der Kreatininkinase
COX 1	Cyclooxygenase 1
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
ECC	Extrakorporale Zirkulation
EK	Erythrozytenkonzentrat

Abkürzung	Erklärung
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäischen Arzneimittelagentur
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FFP	gefrorene Frischplasmen
GP- Ib-Rezeptor	Glykoprotein- Ib-Rezeptor
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HLP	Hyperlipidämie
HMW	hoch molekulares Kininogen
INR	International Normalized Ratio
IQTIG	Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen
KHK	Koronaren Herzerkrankung
KIE	Kallikrein-inhibitorische-Einheiten
LDL	Low Density Lipoprotein
LIMA	linken Brustwandarterie
MRT	Magnetresonanztomographie
NSTEMI	Myokardinfarkt ohne ST-Streckenerhebung
NYHA	New York Heart Association
PA1/2	Plasminogenaktivator-Inhibitoren
PCI	perkutane koronare Intervention
RA	Arteria radialis

Abkürzung	Erklärung
RIMA	rechte Brustwandarterie
RIVA	Ramus interventricularis anterior
SPSS	Statistical Package für Social Sciences
STEMI	Myokardinfarkt mit ST-Streckenerhebung
ST-Strecke	Zeit, die vergeht, bis das Blut aus den Kammern gepumpt ist, und die Erholung des Herzmuskels beginnt
SYNTAX- SCORE	angiographischer Score zur Beschreibung des Schweregrads bzw. der Komplexität einer koronaren Herzkrankheit
TF	Tissue factor
TFPI	tissue factor pathway inhibitor
TK	Thrombozytenkonzentrat
tPA	tissue plasminogen activator
TZ	Thrombinzeit
uPAR	urokinase-type plasminogen activator
vWF	von-Willebrand-Faktor

8. Literaturverzeichnis

1. Aggarwal, N. K. and Subramanian, A. (2020) ‘Antifibrinolytics and cardiac surgery : The past , the present , and the future’, Annals of Cardiac Anaesthesia, 23(2): 193–199.

2. Akowuah, E., Shrivastava, V., Jamnadas, B., Hopkinson, D., Sarkar, P., Storey, R., Braidley, P., and Cooper, G. (2005) ‘Comparison of two strategies for the management of antiplatelet therapy during urgent surgery’, Annals of Thoracic Surgery, 80(1): 149–152.

3. Alderman, E. L., Levy, J. H., Rich, J. B., Nili, M., Vidne, B., Schaff, H., Uretzky, G., Pettersson, G., Thiis, J. J., Hantler, C. B., Chaitman, B., Nadel, A., Westaby, S., Bidstrup, B., and Griepp, R. B. (1998) ‘Analyses of coronary graft patency after aprotinin use: Results from the International Multicenter Aprotinin Graft Patency Experience (IMAGE) trial’, Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 116(5): 716–730.

4. Arastéh, K., Baenkler, H.-W., Bieber, C., Brandt, R., Chatterjee, T. T., Dill, T., Ditting, T., Duckert, M., Eich, W., Ernst, S., Fischer-Rasokat, U., Fischli, S., Fleck, R., Fritze, D., and F, H. (2018) In: Duale Reihe Innere Medizin. 4. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart,1291-1294.

5. Ascione, R., Lloyd, C. T., Underwood, M. J., Lotto, A. A., Pitsis, A. A., and Angelini, G. D. (2000) ‘Inflammatory response after coronary revascularization with or without cardiopulmonary bypass’, Annals of Thoracic Surgery, 69(4): 1198–1204.

6. Baenkler, H.-W., Goldschmidt, H., and Hahn, J.-M. (2010) In: Kurzlehrbuch Innere Medizin. 2. Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart, 16-30.

7. Beckerman, Z., Shopen, Y., Alon, H., Cohen, O., Nir, R. R., Adler, Z., and Bolotin, G. (2013) ‘Coronary artery bypass grafting after aprotinin: Are we doing better?’, Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. The American Association for Thoracic Surgery, 145(1): 243–248.

8. Beiras-Fernandez, A., Kammerer, T., Heinz, F., Kur, F., Kiessling, A. H., Weis, M., Hagl, C., and Weis, F. (2013) ‘Influence of gender on postoperative outcome after intra-aortic balloon counter-pulsation and cardiac surgery’, Thoracic and Cardiovascular Surgeon, 61(1): 47–51.

9. Benedetto, U., Altman, D. G., Gerry, S., Gray, A., … Manzano-Espinosa, L. (2018) ‘Safety of perioperative aprotinin administration during isolated coronary artery bypass graft surgery: Insights from the ART (Arterial Revascularization Trial)’, Journal of the American Heart Association, 7(5): 1–9.

10. Biancari, F., Brascia, D., Onorati, F., Reichart, D., Perrotti, A., Ruggieri, V. G., Santarpino, G., Maselli, D., Mariscalco, G., Gherli, R., Rubino, A. S., De Feo, M., Gatti, G., Santini, F., Dalén, M., Saccocci, M., Kinnunen, E. M., Airaksinen, J. K. E., D'Errigo, P., Rosato, S., and Nicolini, F. (2017) 'Prediction of severe bleeding after coronary surgery: The will-bleed risk score', Thrombosis and Haemostasis, 117(3): 445–456.

11. Bittner, H. B., Lehmann, S., Rastan, A., and Mohr, F. W. (2012) 'Impact of clopidogrel on bleeding complications and survival in off-pump coronary artery bypass grafting', Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery, 14(3): 273–277.

12. Brandes, R., Lang, F., Schmidt, R. (2019) In: Physiologie des Menschen, mit Pathophysiologie, 32. Auflage, Springer Verlag, 298-305.

13. Buttar, S. N., Yan, T. D., Taggart, D. P., and Tian, D. H. (2017) 'Long-term and short-term outcomes of using bilateral internal mammary artery grafting versus left internal mammary artery grafting: A meta-analysis', Heart, 103(18): 1419–1426.

14. Chivasso, P., Bruno, V. D., Marsico, R., Annaiah, A. S., Curtis, A., Zebele, C., Angelini, G. D., Bryan, A. J., and Rajakaruna, C. (2018) 'Effectiveness and Safety of Aprotinin Use in Thoracic Aortic Surgery', Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia. Elsevier Inc., 32(1): 170–177.

15. Coleman, C. I., Rigali, V. T., Hammond, J., Kluger, J., Jeleniowski, K. W., and White, C. M. (2007) 'Evaluating the safety implications of aprotinin use: The Retrospective Evaluation of Aprotinin in Cardio Thoracic Surgery (REACTS)', Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 133(6): 1547–1552.

16. Deloge, E., Amour, J., Provenchère, S., Rozec, B., Scherrer, B., and Ouattara, A. (2017) 'Aprotinin vs. Tranexamic acid in isolated coronary artery bypass surgery: A multicentre observational study', European Journal of Anaesthesiology, 34(5): 280–287.

17. Demal, T. J., Fehr, S., Mariscalco, G., Reiter, B., Bibiza, E., Reichenspurner, H., Gatti, G., Onorati, F., Faggian, G., Salsano, A., Santini, F., Perrotti, A., Santarpino, G., Zanobini, M., Saccocci, M., Musumeci, F., Rubino, A. S., De Feo, M., Bancone, C., Nicolini, F., Dalén, M., Maselli, D., Bounader, K., Mäkikallio, T., Juvonen, T., Ruggieri, V. G., and Biancari, F. (2022) 'Coronary Artery Bypass Grafting in Patients With High Risk of Bleeding', Heart Lung and Circulation. Elsevier B.V, 31(2): 263–271.

18. Dißmann, R., Donner-Banzhoff, N., Baum, E., Haasenritter, J., Döhner, W., and Werdan, K. (2019) 'Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK – Langfassung (2. Auflage)', 5.

19. Dowd, N. P., Karski, J. M., Cheng, D. C., Carroll, J. A., Lin, Y., James, R. L., and Butterworth, J. (2002) 'Pharmacokinetics of tranexamic acid during cardiopulmonary bypass', Anesthesiology, 97(2): 390–399.

20. Dunn, C. J. and Goa, K. L. (1999) 'Tranexamic Acid A Review of its Use in Surgery and Other Indications', 57(6): 1005–1032.

21. Feindt, P., Harig, F., and Weyand, M. (2006) In: Empfehlungen zum Einsatz und zur Verwendung der Herz-Lungen-Maschine, Steinkopff Verlag, Darmstadt, 44-49.

22. Fergusson, D. A., Hébert, P. C., Mazer, C. D., Fremes, S., MacAdams, C., Murkin, J. M., Teoh, K., Duke, P. C., Arellano, R., Blajchman, M. A., Bussières, J. S., Côté, D., Karski, J., Martineau, R., Robblee, J. A., Rodger, M., Wells, G., Clinch, J., and Pretorius, R. (2008) 'A Comparison of Aprotinin and Lysine Analogues in High-Risk Cardiac Surgery', The New England Journal of Medicine, 358(22): 2319–2331.

23. Fergusson, D., Glass, K. C., Hutton, B., and Shapiro, S. (2005) 'Randomized controlled trials of aprotinin in cardiac surgery: Could clinical equipoise have stopped the bleeding?', Clinical Trials, 2(3): 218–229.

24. Ferraris, V. A. (2013) 'Facts, opinions, and conclusions: Aprotinin brings out all of these', Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. Elsevier Inc., 145(1): 240–242.

25. Fischer-Rasokat, U., Dill, T., and Hamm, C. (2018) In: Duale Reihe Innere Medizin Koronare Herzkrankheit, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 61-82.

26. Fortuna, D., Nicolini, F., Guastaroba, P., De Palma, R., Di Bartolomeo, S., Saia, F., Pacini, D., Grilli, R., Passerini, F., Vignali, L., Manari, A., Magnavacchi, P., Rossi, R., Benassi, A., Sangiorgio, P., Marzocchi, A., Valgimigli, M., Percoco, G., Varani, E., Cremonesi, A., Tarantino, F., and Piovaccari, G. (2013) 'Coronary artery bypass grafting vs percutaneous coronary intervention in a "real-world" setting: A comparative effectiveness study based on propensity score-matched cohorts', European Journal of Cardio-thoracic Surgery, 44(1): 16–24.

27. Furnary, A. P., Wu, Y. X., Hiratzka, L. F., Grunkemeier, G. L., and Page, U. S. (2007) 'Aprotinin does not increase the risk of renal failure in cardiac surgery patients', Circulation, 116(11 SUPPL. 1): 127–133.

28. Gaudino, M., Puskas, J. D., Di Franco, A., Ohmes, L. B., Iannaccone, M., Barbero, U., Glineur, D., Grau, J. B., Benedetto, U., D'Ascenzo, F., Gaita, F., Girardi, L. N., and Taggart, D. P. (2017) 'Three Arterial Grafts Improve Late Survival: A Meta-Analysis of Propensity-Matched Studies', Circulation, 135(11): 1036–1044.

29. Gaudino, M., Benedetto, U., Fremes, S., Biondi-Zoccai, G., Sedrakyan, A., Puskas, J. D., Angelini, G. D., Buxton, B., Frati, G., Hare, D. L., Hayward, P., Nasso, G., Moat, N., Peric, M., Yoo, K. J., Speziale, G., Girardi, L. N., and Taggart, D. P. (2018) 'Radial-Artery or Saphenous-Vein Grafts in Coronary-Artery Bypass Surgery', New England Journal of Medicine. Massachusetts Medical Society, 378(22): 2069–2077.

30. Godier, A. and Hunt, B. J. (2017) 'Aprotinin as an alternative to tranexamic acid in cardiac surgery – Is this where we started from?', Anaesthesia Critical Care and Pain Medicine, 36(2): 79–81.

31. De Haan, J. and Van Oeveren, W. (1998) ‘Platelets and soluble fibrin promote plasminogen activation causing downregulation of platelet glycoprotein Ib/IX complexes: Protection by aprotinin’, Thrombosis Research, 92(4): 171–179.

32. Hassan, K., Kannmacher, J., Wohlmuth, P., Budde, U., Schmoeckel, M., and Geidel, S. (2019) ‘Cytosorb Adsorption During Emergency Cardiac Operations in Patients at High Risk of Bleeding’, Annals of Thoracic Surgery. The Society of Thoracic Surgeons, 108(1): 45–51.

33. Hausenloy, D. J., Pagano, D., and Keogh, B. (2008) ‘Aprotinin-still courting controversy’, The Lancet, 371(9611): 449–450.

34. Head, S. J., Papageorgiou, G., Milojevic, M., Stone, G. W., and Kappetein, A. P. (2018) ‘Interpretation of results of pooled analysis of individual patient data – Authors’ reply’, The Lancet. Elsevier Ltd, 392(10150): 818.

35. Head, S. J., Milojevic, M., Daemen, J., Ahn, J. M., Boersma, E., Christiansen, E. H., Domanski, M. J., Farkouh, M. E., Flather, M., Fuster, V., Hlatky, M. A., Holm, N. R., Hueb, W. A., Kamalesh, M., Kim, Y. H., Mäkikallio, T., Mohr, F. W., Papageorgiou, G., Park, S. J., Rodriguez, A. E., Sabik, J. F., Stables, R. H., Stone, G. W., Serruys, P. W., and Kappetein, A. P. (2018) ‘Mortality after coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention with stenting for coronary artery disease: a pooled analysis of individual patient data’, The Lancet, 391(10124): 939–948.

36. Head, S. J., Davierwala, P. M., Serruys, P. W., Redwood, S. R., Colombo, A., Mack, M. J., Morice, M. C., Holmes, D. R., Feldman, T. E., Stahle, E., Underwood, P., Dawkins, K. D., Kappetein, A. P., and Mohr, F. W. (2014) ‘Coronary artery bypass grafting vs. percutaneous coronary intervention for patients with three-vessel disease: Final five-year follow-up of the SYNTAX trial’, European Heart Journal, 35(40): 2821–2830.

37. Hennein, H. A., Ebba, H., Rodriguez, J. L., Merrick, S. H., Keith, F. M., Bronstein, M. H., Leung, J. M., Mangano, D. T., Greenfield, L. J., and Rankin, J. S. (1994) ‘Relationship of the proinflammatory cytokines to myocardial ischemia and dysfunction after uncomplicated coronary revascularization’, Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 108(4): 626–635.

38. Herdegen, T., Böhm, R., Culman, J., Gohlke, P., Luippold, G., and Wätzig, V. (2020) In: Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie, 4. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 154-157.

39. Herold, G. (2019) In: ‘Innere Medizin’, Gerd Herold, Köln, 237-261.

40. Hill, G. E., Diego, R. P., Stammers, A. H., Huffman, S. M., and Pohorecki, R. (1998) ‘Aprotinin enhances the endogenous release of interleukin-10 after cardiac operations’, Annals of Thoracic Surgery, 65(1): 66–69.

41. Howell, N., Senanayake, E., Freemantle, N., and Pagano, D. (2013) ‘Putting the record straight on aprotinin as safe and effective: Results from a mixed treatment meta-analysis of trials of aprotinin’, Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 145(1): 234–240.

42. IQTIG (2020) Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2019, Koronarchirurgie , isoliert, 4-10.

43. Karkouti, K., Wijeysundera, D. N., Yau, T. M., McCluskey, S. A., Tait, G., and Beattie, W. S. (2010) ‘The risk-benefit profile of aprotinin versus tranexamic acid in cardiac surgery’, Anesthesia and Analgesia, 110(1): 21–29.

44. Karkouti, K., Beattie, W. S., Dattilo, K. M., McCluskey, S. A., Ghannam, M., Hamdy, A., Wijeysundera, D. N., Fedorko, L., and Yau, T. M. (2006) ‘A propensity score case-control comparison of aprotinin and tranexamic acid in high-transfusion-risk cardiac surgery’, Transfusion, 46(3): 327–338.

45. Ker, K., Prieto-Merino, D., and Roberts, I. (2013) ‘Systematic review, meta-analysis and meta-regression of the effect of tranexamic acid on surgical blood loss’, British Journal of Surgery, 100(10): 1271–1279.

46. Kereiakes, D. J. (2013) ‘Complete Revascularization’, Journal of the American College of Cardiology, 62(16): 1432–1435.

47. Koscielny, J. (2008) ‘Perioperativer Einsatz von Antifibrinolytika’, Vascular Care, 15(2): 32-51.

48. Kraut, E., Frey, K., and Werle, E. (1930) ‘Über die Inaktivierung des Kallikreins’, Z Physiol Chem, 192: 1–21.

49. Kunitz, M. and Northrop, J. H. (1936) ‘Isolation from beef pancreas of crystalline trypsinogen, trypsin, a trypsin inhibitor, and an inhibitor-trypsin compound’, Journal of General Physiology, 19(6): 991–1007.

50. Landis, R. C., Haskard, D. O., and Taylor, K. M. (2001) ‘New antiinflammatory and platelet-preserving effects of aprotinin’, Annals of Thoracic Surgery, 72(5): 1808–1813.

51. Larsen, R. and Groesdonk, H. V. (2017), In: ‘Anästhesie und Intensivmedizin in der Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie, (9. Auflage) Springer Verlag, Berlin, 49-62.

52. Van Der Linden, J., Lindvall, G., and Sartipy, U. (2005) ‘Aprotinin decreases postoperative bleeding and number of transfusions in patients on clopidogrel undergoing coronary artery bypass graft surgery: A double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial’, Circulation, 112(9 SUPPL.): 276–281.

53. Lindvall, G., Sartipy, U., and Van Der Linden, J. (2005) ‘Aprotinin reduces bleeding and blood product use in patients treated with clopidogrel before coronary artery bypass grafting’, Annals of Thoracic Surgery, 80(3): 922–927.

54. Loop, F. D., Lytle, B. W., Cosgrove, D. M., Stewart, R. W., Goormastic, M., Williams, G. W., Golding, L. A. R., Gill, C. C., Taylor, P. C., Sheldon, W. C., Proudfit, W. L., and Whitley, R. J. (1986) 'Influence of the Internal-Mammary-Artery Graft on 10-Year Survival and Other Cardiac Events', The New England Journal of Medecine, 314(3): 144–149.

55. Mangano, D. T., Tudor, I. C., and Dietzel, C. (2006) 'The risk associated with aprotinin in cardiac surgery', New England Journal of Medicine, 354(4): 353–365.

56. Mangano, D. T., Miao, Y., Vuylsteke, A., Tudor, I. C., Juneja, R., Filipescu, D., Hoeft, A., Fontes, M. L., Hillel, Z., Ott, E., Titov, T., Dietzel, C., and Levin, J. (2007) 'Mortality Associated With Aprotinin During 5 Years Following Coronary Artery Bypass Graft Surgery', 297(5): 471–479.

57. Mannucci, P. M. (1998) 'Hemostatic drugs,the new England Journal of Medicine', October, 339(4): 245–253.

58. Marasco, S. (2016) 'Total Arterial Revascularization', Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery. Elsevier, 21(1): 20–30.

59. Mastroroberto, P., Chello, M., Zofrea, S., and Marchese, A. R. (1995) 'Suppressed fibrinolysis after administration of low-dose aprotinin: reduced level of plasmin-alpha2-plasmin inhibitor complexes and postoperative blood loss', European Journal of Cardiothoracic Surgery, 143–145.

60. McMullan, V. and Alston, R. P. (2013) 'Aprotinin and cardiac surgery: A sorry tale of evidence misused', British Journal of Anaesthesia. Oxford University Press, 675–678.

61. Meybohm, P., Herrmann, E., Nierhoff, J., and Zacharowski, K. (2013) 'Aprotinin May Increase Mortality in Low and Intermediate Risk but Not in High Risk Cardiac Surgical Patients Compared to Tranexamic Acid and ε-Aminocaproic Acid - A Meta-Analysis of Randomised and Observational Trials of over 30.000 Patients', PLoS ONE, 8(3).

62. Mohr, F. W., Morice, M. C., Kappetein, A. P., Feldman, T. E., Ståhle, E., Colombo, A., MacK, M. J., Holmes, D. R., Morel, M. A., Van Dyck, N., Houle, V. M., Dawkins, K. D., and Serruys, P. W. (2013) 'Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial', The Lancet. Elsevier Ltd, 381(9867): 629–638.

63. Müller-Esterl, W., Brandt, U., Anderka, O., Kerscher, S., Kieß, S., and Ridinger, K. (2018), In: Biochemie Eine Einführung für Mediziner und Naturwissenschaftler', 3. korrigierte Auflage, Springer Spektrum, Berlin, 71-181.

64. Murkin, J. M., Lux, J. A., Shannon, N. A., Guiraudon, G. M., Menkis, A. H., McKenzie, F. N., and Novick, R. J. (1994) 'Aprotinin significantly decreases bleeding and transfusion requirements in patients receiving aspirin and undergoing cardiac operations', Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 107(2): 554–561.

65. Myles, P. S., Smith, J. A., Forbes, A., Silbert, B., Jayarajah, M., Painter, T., Cooper, D. J., Marasco, S., McNeil, J., Bussières, J. S., McGuinness, S., Byrne, K., Chan, M. T. V., Landoni, G., and Wallace, S. (2017) 'Tranexamic Acid in Patients Undergoing Coronary-Artery Surgery', New England Journal of Medicine, 376(2): 136–148.

66. Neumann, F. J., Sousa-Uva, M., Ahlsson, A., Alfonso, F., … Roffi, M. (2019) '2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization', European Heart Journal, 40(2): 87–165.

67. Van Oeveren, W., Harder, M. P., Roozendaal, K. J., Eijsman, L., and Wildevuur, C. R. H. (1990) 'Aprotinin protects platelets against the initial effect of cardiopulmonary bypass', Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. American Association for Thoracic Surgery, 99(5): 788–797.

68. Pagano, D., Howell, N. J., Freemantle, N., Cunningham, D., Bonser, R. S., Graham, T. R., Mascaro, J., Rooney, S. J., Wilson, I. C., Cramb, R., and Keogh, B. E. (2008) 'Bleeding in cardiac surgery: The use of aprotinin does not affect survival', Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 135(3): 495–502.

69. Picker, S. M., Kaleta, T., Hekmat, K., Kampe, S., and Gathof, B. S. (2007) 'Antiplatelet therapy preceding coronary artery surgery: Implications for bleeding, transfusion requirements and outcome', European Journal of Anaesthesiology, 24(4): 332–339.

70. Ranucci, M., Bozzetti, G., Ditta, A., Cotza, M., Carboni, G., and Ballotta, A. (2008) 'Surgical Reexploration After Cardiac Operations: Why a Worse Outcome?', Annals of Thoracic Surgery, 86(5): 1557–1562.

71. Reust, D. L., Reeves, S. T., III, J. H. A., Dixon, J. A., F., W., Spinale, II, G., Mukherjee, R., Koval, C. N., Stroud, R. E., and G., F. (2010) 'Temporally and regionally disparate differences in plasmin activity by tranexamic acid, Anesthesia and Analgesia, 3: 694–701.

72. Royston, D. (1992) 'High-dose aprotinin therapy: A review of the first five years' experience', Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, 6(1): 76–100.

73. Sander, M., Spies, C. D., Martiny, V., Rosenthal, C., Wernecke, K. D., and von Heymann, C. (2010) 'Mortality associated with administration of high-dose tranexamic acid and aprotinin in primary open-heart procedures: A retrospective analysis', Critical Care, 14(4): 1–14.

74. Schneeweiss, S., Seeger, J. D., Landon, J., and Walker, A. M. (2008) 'Aprotinin during Coronary-Artery Bypass Grafting and Risk of Death Sebastian', The New England Journal of Medecine, 358: 771–83.

75. Sedrakyan, A., Treasure, T., and Elefteriades, J. A. (2004) 'Effect of aprotinin on clinical outcomes in coronary artery bypass graft surgery: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials', Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 128(3): 442–448.

76. Singbartl, G., Singbartl, K., Todt, H., Schindler, E., Martin, K., and Tassani-Prell, P. (2016) ‘Antifibrinolytika–Tranexamsäure und Aprotinin’, in Transfusionsassoziierte Pharmakotherapie. Springer Verlag, Berlin , 71–170.

77. Verstraete, M. (1985) ‘Clinical Application of Inhibitors of Fibrinolysis’, Drugs, 29(3): 236–261.

78. Walkden, G. J., Verheyden, V., Goudie, R., and Murphy, G. J. (2013) ‘Increased perioperative mortality following aprotinin withdrawal: A real-world analysis of blood management strategies in adult cardiac surgery’, Intensive Care Medicine, 39(10): 1808–1817.

79. Wendler, O., Hennen, B., and Schäfers, H.-J. (2003) ‘Neue Aspekte in der arteriellen koronaren Bypasschirurgie Zusammenfassung’, Deutsches Ärzteblatt, 27, 1876-1882.

80. Yamaguchi, A., Endo, H., Kawahito, K., Adachi, H., and Ino, T. (2005) ‘Off-pump coronary artery bypass grafting attenuates proinflammatory markers’, Japanese Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 53(3): 127–132.

81. Young, C. and Horton, R. (2005) ‘Putting clinical trials into context’, Lancet, 366: 107–108.

82. Ziemer, Gerhard; Haverich, A. (2010) In: ‘Herzchirurgie’, (3 Auflage), Springer Verlag, Berlin, 569-572

9. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei den Personen bedanken, die mir geholfen und mich unterstützt haben diese Dissertation zu schreiben.

Bei meinem Doktorvater Herr Prof. Dr. Dr. med. Hermann Reichenspurner, Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf, möchte ich mich für die Überlassung des Themas und die freundliche Betreuung bedanken.

Des Weiteren bedanke ich mich bei Frau Dr. med. Beate Reiter, Oberärztin der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf, für die Anleitung und Ausführung meiner Dissertation als Betreuerin. Sie ermöglichte mir einen großartigen Einblick in die Herzchirurgie. Die Nachuntersuchung unseres Patientenstamms bezüglich des Einflusses von Aprotinin war Ihre Idee.

Zudem möchte ich mich bei allen Mitarbeiten des Anästhesiearchivs bedanken, die die retrospektive Analyse durch das Überlassen ihrer Datenbank und Dokumente ermöglicht haben.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern Soheila Khashei Varnamkhasti und Reza Nowroozi Sedeh, die mich immer in jeglicher Hinsicht unterstützt haben und mir meinen bisherigen Lebensweg ermöglicht haben. Ich danke Ihnen, dass sie immer an mich glauben und mir in jeder Lebenslage liebevoll zur Seite stehen.

Zuletzt möchte ich mich besonders bei meinem Ehemann Saleh Ali Abedi bedanken, der mich während der gesamten Zeit unterstützt hat. Er hat mir mit seiner geduldigen Art und seinen aufbauenden Worten immer wieder Mut zugesprochen.

10. Lebenslauf

Lebenslauf aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht enthalten

11. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: