
Aus der Urologischen Klinik und Poliklinik
der Ludwig – Maximilians – Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Christian Stief

**Vergleichende Wertigkeit der intraoperativen
Hämostase mit Quixil®
bei Nierenteilresektion**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig – Maximilians – Universität zu München

vorgelegt von
Cora Leonie Janetzko

aus
Heidelberg

2010

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Christian Stief

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Paul Gerhard Fabricius

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. Michael Staehler

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser FACR,
FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 18.03.2010

1	Einleitung	1
1.1	Teilnephrektomie	1
1.1.1	Entwicklung der Teilnephrektomie	1
1.1.2	Indikation für die Nierenteilresektion	2
1.1.3	Präoperative Evaluation	2
1.1.4	Klinische Resultate	4
1.1.5	Partielle versus radikale Nephrektomie	6
1.1.6	Laparoskopische Nierenteilresektion	10
1.2	Hämostyptika	11
1.2.1	Entwicklung von humanen Fibrinklebern	11
1.2.2	Variationen	14
1.2.3	Klinische Studien	18
1.3	Fragestellung und Zielsetzung	21
2	Material und Methode	23
2.1	Teilnephrektomie	23
2.2	Untersuchungsmethoden	24
2.2.1	Sonographie	24
2.2.2	Intravenöses Ausscheidungsurogramm (IUG)	24
2.3	Quixil®	25
2.3.1	Zusammensetzung von Quixil®	25
2.3.2	Wirkungsmechanismus von Quixil®	27
2.3.3	Lagerung, Dosierung und Applikation	28
2.3.4	Anwendungsgebiete von Quixil® laut Zulassung	32
3	Ergebnisse	34
3.1	Überblick	34
3.2	Patienten	35
3.3	Intraoperative Ergebnisse	36
3.3.1	Operationsdauer	36
3.3.2	Abklemmzeit der Niere	36
3.3.3	Blutverlust	38

3.3.4	Subjektive Blutungen	39
3.3.5	Transfusionen	40
3.4	Postoperative Ergebnisse.....	40
3.4.1	Serumkreatinin	40
3.4.2	Hämoglobin.....	43
3.4.3	Krankenhausverweildauer	46
3.4.4	Sonstiges.....	46
3.5	Nachuntersuchungen	46
3.5.1	Sonographiebefunde.....	46
3.5.2	IUG Befunde	48
4	Diskussion	50
4.1	Teilnephrektomie	50
4.1.1	Steigende Indikation.....	50
4.1.2	Grenzen der Teilnephrektomie durch die TumorgroÙe.....	50
4.1.3	Risiko für lokale Rezidive.....	51
4.1.4	Laparoskopische versus offene Nierenteilresektion.....	54
4.2	Hämostyptika	56
4.2.1	Vorteile lokaler Hämostyptika	56
4.2.2	Nachteile lokaler Hämostyptika	59
5	Zusammenfassung.....	60
6	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	62
6.1	Abbildungen	62
6.2	Tabellen.....	63
6.3	Abkürzungen	64
7	Literatur.....	65
8	Anhang	68

1 Einleitung

1.1 Teilnephrektomie

1.1.1 Entwicklung der Teilnephrektomie

Gustav Simon, Chirurgischer Ordinarius aus Heidelberg, führte 1869 die erste geplante Nephrektomie beim Menschen durch (Abbildung 1.1, links). Die Operation erfolgte über einen retroperitonealen Zugang und dauerte 40 min. Der Blutverlust betrug 50 ml. Über ein halbes Jahrhundert war die radikale Nephrektomie die Therapie der Wahl eines Nierenzellkarzinoms. Hierbei sollte der größtmögliche tumorfreie Rand hergestellt werden. 1887 führte Vinzenz v. Czerny (Abbildung 1.1, rechts) die erste partielle Nephrektomie durch. Die postoperative Sterblichkeit war erheblich und sank erst 1950, als Vermooten einen tumorfreien Rand von mindestens 1,0 cm bei seinen Operationen berücksichtigte. 1969 wurde die Nierenteilresektion Standard, als Robson et al. durch frühes Abklemmen der Nierengefäße und gleichzeitiger Entnahme des perirenal Fettgewebes sowie der regionalen Lymphknoten das Risiko einer hämatologischen Ausbreitung verringerten [1, 3, 5].



Abbildung 1.1: Gustav Simon (*1824 - †1877), links und Vinzenz v. Czerny (*1842 - †1916)
rechts [28, 40]

1.1.2 Indikation für die Nierenteilresektion

Die Indikationen für eine Teilnephrektomie lassen sich in drei Kategorien unterteilen: Absolute, relative und elektive Indikation. Eine absolute Indikation besteht bei Patienten mit angeborener Einzelniere oder nach vorausgegangener unilateraler Nephrektomie. Ebenso besteht bei Patienten mit beidseitigem Nierenzellkarzinom die absolute Indikation zur Nierenteilresektion. Patienten mit Nierenzellkarzinomen, deren andere Niere durch lokale, systemische oder genetische Umstände in ihrer Funktion gefährdet ist, unterliegen einer relativen Indikation für die Nierenteilresektion. Zu diesen gefährdenden Faktoren zählen die Arteriosklerose der Nierengefäße, die chronische Pyelonephritis, der uretrale Reflux, die Stenose der Nierenarterie, der Diabetes mellitus und weitere Ursachen für die Glomerulopathie und die Nephrosklerose. Die elektive Indikation entwickelte sich aufgrund der sehr guten Kurz- und Langzeitergebnisse nach partiellen Nephrektomien. Diese sind mit den Daten von radikalen Nephrektomien vergleichbar. Bei Patienten mit Nierenzellkarzinomen und gesunder kontralateraler Niere wird heutzutage eine Nierenteilresektion der radikalen Nephrektomie vorgezogen. Hierbei ist zu beachten, möglichst viel gesundes Nierenparenchym und dessen Funktion zu erhalten [3].

1.1.3 Präoperative Evaluation

Vor einer Teilnephrektomie werden die Patienten ausführlich körperlich untersucht. Es wird das Serumkreatinin bestimmt, sowie ein Leberfunktionstest und ein Urinscreening auf präoperative Proteinurie durchgeführt. Um Metastasen auszuschließen, werden ein Röntgen-Thorax und eine Computertomographie (CT) des Abdomens angefertigt. In besonderen klinischen Fällen kann auch eine Knochenszintigraphie oder ein Schädel-CT indiziert sein. Die Durchführung einer Nierenteilresektion ist komplizierter als eine en bloc Entnahme der tumorbefal-

lenen Niere. Um zu erkennen, wie der Tumor mit dem gesunden Nierengewebe verwachsen ist und um seine Gefäßversorgung darzustellen, sollte ein Mehrphasen-CT durchgeführt werden. Bei großen oder zentral gelegenen Tumoren wird in Einzelfällen eine Angiographie durchgeführt. In vielen Zentren werden heute die oben aufgeführten Untersuchungen durch ein Spiral-CT ersetzt [1]. Abbildung 1.2 zeigt einen Tumor der rechten Niere, der mittels Teilnephrektomie therapiert werden kann. In der Abbildung 1.3 ist ein großer Tumor der rechten Niere zu sehen, der nur mit einer offenen Tumornephrektomie therapierbar ist.



Abbildung 1.2: Kleiner Nierentumor rechts [39]



Abbildung 1.3: Großer Nierentumor rechts [39]

1.1.4 Klinische Resultate

Die Erfolgsrate bei Nierenteilresektionen ist exzellent. Die Langzeitüberlebensrate der tumorfreien Patienten ist vergleichbar mit der von Patienten nach radikaler Nephrektomie. Insbesondere Patienten mit kleinen, gering malignen Tumoren zeigen gute postoperative Ergebnisse.

Das größte Risiko der Nierenteilresektion bei Nierenzellkarzinomen stellt das lokale Rezidiv dar. Dieses beträgt zwischen 3 % und 6 %. Um das Risiko so gering wie möglich zu halten, muss intraoperativ ein tumorfreier Resektionsrand sichergestellt werden. Angaben neuerer Studien raten dazu, keinen zusätzlichen Sicherheitsabstand einzuhalten, um die Nierenfunktion nicht zu gefährden [21, 24]. Liegt ein multizentrisches Nierenzellkarzinom vor, kann es trotzdem zu Rezidiven kommen. Das Risiko eines multizentrischen Nierenzellkarzinoms liegt zwischen 4,4 % und 25 % [19]. Hier sind besonders die präoperative Evaluation des Patienten von Bedeutung, aber auch die intraoperative Kontrolle mittels Sonographie und die subjektive Beurteilung des Operateurs. Im Falle multizentrisch auftretender Tumoren sollte eine radikale Nephrektomie durchgeführt werden.

Tabelle 1.1 zeigt einen Überblick über Resultate von Nierenteilresektionen bei Patienten mit Nierenzellkarzinomen. Diese in der Literatur seit 1980 gesammelten Daten von mehr als 1.800 Patienten sind sehr heterogen, da die Einschlusskriterien für die Studien stark voneinander abweichen. Trotzdem zeigen die Resultate eine krebsspezifische Überlebensrate von 72 % - 100 %. Die Studien, bei denen die krebsspezifische Überlebensrate über 90 % betrug, wurden zeitnäher und mit besser definierten Aufnahmekriterien durchgeführt. Der durchschnittliche Nachsorgezeitraum betrug zwischen zwei und sechs Jahren [5].

Referenzen	Anzahl v. Patienten	% krebsp. Überlebensrate	% Lokalrezidiv	Mittlere Nachsorgezeit (Monate)
Jacobs et al.	51	84	10	60
Marberger et al.	72	78	8	Nicht verfügbar
Smith et al.	39	72	8	Nicht verfügbar
Marshall u. Walsh	10	90	10	24,5
Bazeed et al.	51	96	4	35,8
Carini et al.	35	89	3	45,8
Gohji et al.	21	100	0	Nicht verfügbar
Morgan u. Zincke	104	89	6	60
Selli et al.	56	90	4	46,2
Provet et al.	44	88	2	36
Steinbach et al.	121	90	4,1	47
Moll et al.	142	98	1,4	34,8
Trasher et al.	21	100	0	40
Lerner et al.	185	89	5,9	44
D'Armiento et al.	19	95	0	70
Indudhara et al.	35	100	0	37
Van Poppel et al.	76	96	0	75
Hafez et al.	485	92	3,2	47
Barbalias et al.	41	97,5	7,3	59
Belldegrun et al.	146	93	2,7	74
Lee et al.	79	96	0	40
Insgesamt	1.833	(72-100)	(0-10)	(24-75)

Tabelle 1.1: Outcome von Patienten mit Nierenzellkarzinom nach Nierenteilresektion, nach [3]

Fergandy et al. veröffentlichten im Jahr 2000 Langzeitergebnisse (10 Jahre) von 107 Patienten, die an der Cleveland Clinic Foundation vor Dezember 1988 teilnephrektomiert wurden. Die krebspezifische Überlebensrate betrug nach fünf Jahren 88,2 % und nach zehn Jahren 73 %. 26 % der Patienten starben an Metastasen. Die Ergebnisse zeigen, dass ein hohes Grading, ein hohes Tumorstadium, bilaterale Erkrankung und die wachsende Tumorgröße erheblichen negativen Einfluss auf das Überleben der Patienten haben. So betrug die krebspezifische Überlebensrate nach fünf Jahren bei Patienten mit Tumoren ≤ 4 cm 98 % und nach zehn Jahren 92 % [3].

Die anatomische Lage des Tumors spielt für die krankheitsspezifische Überlebensrate eine untergeordnete Rolle. Die zentrale Lage des Karzinoms im Nierenparenchym stellt höhere technische Anforderungen an den Operateur als die periphere Lage, mindert jedoch nicht die Erfolgsrate der Nierenteilresektion. Die Ergebnisse der meisten Studien stimmen darin über-

ein, dass die Tumorgöße, der Grad und das Stadium des Nierenzellkarzinoms die entscheidenden prognostischen Kriterien für das Outcome sind [3].

Dies zeigt auch eine Studie der Cleveland Clinic, bei der 216 Patienten mit sporadischen Nierenzellkarzinomen teilnephrektomiert wurden. Die Resultate ergaben, dass bei Patienten mit kleinen Tumoren (< 4 cm) häufiger Tumorfreiheit erreicht wurde als bei denen mit größeren. Ebenso begünstigten hier Faktoren wie unilateraler Tumorbefall, niedriger pathologischer Tumorstatus und ein unifokaler Tumorherd das Überleben. Die postoperative tumorspezifische 5-Jahres-Überlebensrate ohne Rezidive betrug bei Patienten mit kleinen unilateralen Tumoren (< 4 cm) im Stadium T1-2 N0 M0 100 % [1].

Novick et al. berichten über das Überleben der Patienten mit unilateralem Nierenzellkarzinom im Vergleich zu Patienten mit bilateralen synchronen und asynchronen Karzinomen. Die Studie ergab, dass die Überlebensrate bei unilateralen Karzinomen höher ist [3].

1.1.5 Partielle versus radikale Nephrektomie

Aufgrund verbesserter bildgebender Methoden, wie z.B. der Sonographie, der Computer- oder Magnetresonanztomographie (MRT), werden Nierenzellkarzinome in immer früheren Stadien diagnostiziert. Die Patienten haben zum Zeitpunkt der Diagnosestellung meist noch keine bzw. keine typisch urologischen Symptome. Die Behandlung dieser kleinen unilateralen Tumoren in der Niere ist umstritten. Obwohl die Nephrektomie Therapie der Wahl bei Patienten mit gesunder kontralateraler Niere ist, kommt auch hier immer öfter die Nierenteilresektion zur Anwendung. In einer Studie des Department of Urology in Ohio wurde die Nierenteilresektion bei unilateralen Nierenzellkarzinomen mit der radikalen Nephrektomie verglichen. In dem Zeitraum von 1975 bis 1992 wurden in der Cleveland Clinic 875 Patienten aufgrund eines Nierenzellkarzinoms operiert. Aufnahmekriterium für die Studie war ein sporadisch aufgetretenes, unifokales, unilaterales Nierenzellkarzinom mit einer Größe < 4,0 cm. Dies traf

auf 91 der behandelten Patienten zu. Ausgeschlossen wurden Patienten mit bilateralen Karzinomen, Metastasen, von Hippel-Lindau-Syndrom, multiplen Karzinomherden und Tumoren > 4,0 cm. Teilnephrektomiert wurden 46 der Patienten, die restlichen 45 wurden mit einer radikalen Nephrektomie behandelt. 3 Patienten der nephrektomierten Gruppe konnten nicht nachuntersucht werden, so dass diese Gruppe auf 42 Patienten reduziert wurde. Der Status der kontralateralen Niere war ausschlaggebendes Kriterium für die Behandlungsart. Die Nierenteilresektion wurde bei Patienten mit fehlender kontralateraler Niere (n = 6), nicht funktionsfähiger (n = 6) oder schlecht funktionierender kontralateraler Niere (n = 11) durchgeführt. Ebenso wurden Patienten, deren kontralaterale Nierenfunktion durch anderer benigne Krankheiten gefährdet war (n = 17) einer Teilnephrektomie unterzogen. 6 Patienten wurden trotz gesunder kontralateraler Niere teilnephrektomiert. Ein Patient aus der Gruppe der Totalnephrektomie wurde aus der Statistik herausgenommen, da er trotz erkrankter kontralateraler Niere nephrektomiert wurde. Die anderen Patienten dieser Gruppe besaßen eine gesunde zweite Niere. Tabelle 1.2 zeigt die Charakteristika der behandelten Patienten. Es bestanden bezüglich Alter, Geschlecht, Erkrankungen wie Diabetes mellitus und Hypertonus, anderen Malignomen oder dem Serumkreatininwert keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen [6].

	Totalnephrektomie	Nierenteilresektion
Durchschnittsalter (Jahre)	64 ± 13	60 ± 14
Geschlecht		
Männlich	22 (52 %)	32 (70 %)
Weiblich	20 (48 %)	14 (30 %)
Asymptomatisch	22 (52 %)	32 (70 %)
Symptomatisch	20 (48 %)	14 (30 %)
Mittleres Serumkreatinin	1,1 ± 0,3 mg/dl	1,3 ± 0,4 mg/dl
Diabetes mellitus	6 (14 %)	8 (17 %)
Arterielle Hypertonie	20 (48 %)	29 (63 %)
Raucher	13 (31 %)	24 (52 %)
Weitere Malignome	6 (14 %)	8 (17 %)

Tabelle 1.2: Patientenmerkmale, nach [6]

In der Tabelle 1.3 sind die Tumormerkmale der operierten Patienten zusammengefasst. Zwischen den beiden Studiengruppen bestand kein wesentlicher Unterschied in der Tumorgröße, der Lokalisation in der Niere, sowie der Tumorstadien. Die meisten Patienten (88 % bei der Nephrektomie, 89 % bei der Teilnephrektomie) wiesen T1 oder T2 Tumoren auf. Nur bei einer kleinen Gruppe fand man T3 Tumoren. Eine venöse, adrenale oder Lymphknotenbeteiligung, sowie Metastasen traten nicht auf. Bei allen Teilnephrektomien wurde ein tumorfreier Resektionsrand hergestellt [6].

	Totalnephrektomie (n = 42)	Nierenteilresektion (n = 46)
durchschnittliche Größe	2,7 ± 0,8	2,5 ± 0,8
TNM-Staging		
T ₁	9 (21 %)	13 (28 %)
T ₂	28 (67 %)	28 (61 %)
T _{3a}	5 (12 %)	5 (11 %)
Lokalisation		
Oben	16 (38 %)	16 (35 %)
Mitte	12 (29 %)	15 (33 %)
Unten	14 (33 %)	15 (33 %)

Tabelle 1.3: Tumormerkmale, nach [6]

Die mittlere Krankenhausverweildauer beider Gruppen war annähernd gleich, ebenso die Menge an benötigten Bluttransfusionen. Auch beim Ausmaß der postoperativen Komplikationen war kein signifikanter Unterschied feststellbar. Bei den 46 teilnephrektomierten Patienten war keine große Differenz der prä- und postoperativen Serumkreatininwerte festzustellen (1,3 ± 0,6 vs. 1,3 ± 0,4 mg/dl). Die andere Gruppe zeigte erheblich höhere postoperative Werte (1,5 ± 0,4 vs. 1,1 ± 0,3 mg/dl). Die durchschnittliche postoperative Nachsorgezeit betrug 48

(± 29) Monate. Das Nachsorgeintervall für nephrektomierte Patienten betrug durchschnittlich 66 (± 30) Monate, für teilnephrektomierte Patienten 40 (± 26) Monate. Tabelle 1.4 zeigt die Überlebensrate der beiden Studiengruppen im Vergleich. Ein Patient aus jeder Gruppe entwickelte ein Rezidiv. Der nephrektomierte Patient entwickelte Metastasen und starb 26 Monate nach der Operation. Der andere Patient wies 61 Monate nach Teilnephrektomie ein lokales Rezidiv auf. Er wurde nephrektomiert und zeigte 92 Monate nach der ersten Operation keine Anzeichen von Malignität. Die Gesamt- und die krebspezifische Überlebensrate für alle 88 Patienten betrug nach fünf Jahren 78 % und 99 %. Es konnte kein erheblicher Unterschied zwischen den beiden behandelten Gruppen festgestellt werden [6].

	Totalnephrektomie (n = 42)	Nierenteilresektion (n = 46)
Gesamtüberlebensrate		
3 Jahre	87 %	90 %
5 Jahre	80 %	75 %
Krebsspezif. Überlebensrate		
3 Jahre	97 %	100 %
5 Jahre	97 %	100 %

Tabelle 1.4: Überblick der Studienpatienten, nach [6]

Zusammenfassend zeigt diese Studie, dass beide Methoden, sowohl die Nephrektomie als auch die Teilnephrektomie, kurative Behandlungsarten für Patienten mit unifokalen, unilateralen Nierenzellkarzinomen < 4,0 cm darstellen [6].

Eine weitere Studie von Bradley C. Leibovich et al. bei der zwischen 1970 und 2000 91 Patienten teilnephrektomiert wurden und 841 mit radikaler Nephrektomie behandelt wurden, zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede in der tumorabhängigen Überlebenszeit. Die Patienten wurden wegen Nierenzellkarzinomen mit einer Größe zwischen 4,0 und 7,0 cm behandelt. Es wurde aber darauf hingewiesen, dass nur sorgfältig ausgewählte Patienten mit einem Tumor dieser Größe teilnephrektomiert werden dürfen, um das Risiko eines lokalen Rezidivs nicht zu erhöhen [25].

1.1.6 Laparoskopische Nierenteilresektion

Winfield et al. führten 1992 die erste laparoskopische Nierenteilresektion durch. Anfangs wollte man jegliche Schädigung der Niere vermeiden. Besonders Schäden durch Ischämie waren gefürchtet und man operierte deshalb ohne Kontrolle der renalen Gefäße. Zur Blutstillung verwendete man monopolare oder bipolare Koagulation, sowie Argon Beam Koagulation. Der Nachteil bestand in der eingeschränkten Sicht auf das Operationsfeld und der mangelnden Demarkation des Tumors vom normalen Nierengewebe. Außerdem verursachte die Blutstillung Gewebsnekrosen und Urinfisteln. Durch die Entwicklung neuer und die Verbesserung alter Instrumente, wie laparoskopischer Bulldog, Satinskyklemme und Rummel Tourniquet kann die Technik der offenen Nierenteilresektion nun auch laparoskopisch durchgeführt werden [32]. Fortschritte im Management der Tumorexzision, der Rekonstruktion von Nierenparenchym, der Kontrolle renaler Gefäße, der Blutstillung und der Sicherstellung eines negativen Resektionsrandes machen die laparoskopische Nierenteilresektion zu einer sicheren Methode, wenn sie von einem erfahrenen Operateur durchgeführt wird [34]. Die Indikationen für die laparoskopische Nierenteilresektion sind die gleichen wie für die offene Nierenteilresektion. Kleine Nierentumoren bis zu 4,0 cm sollten standardmäßig mit der Nierenteilresektion behandelt werden, Tumoren mit einer Größe zwischen 4,0 und 7,0 cm müssen präoperativ sorgfältig abgeklärt werden. Absolute Kontraindikationen für eine laparoskopische Nierenteilresektion gibt es nicht. Besteht kein Risiko für einen operativen Eingriff aufgrund anderer Erkrankungen, kann die Nierenteilresektion auch laparoskopisch durchgeführt werden. Bei zentral gelegenen Tumoren ist aber eine gewisse Erfahrung des Operateurs notwendig [34].

Die laparoskopische Teilresektion kann ohne oder mit Ischämie des Nierengewebes durchgeführt werden. Bei der Ischämie unterscheidet man zwischen einer warmen und einer kalten Form. Die Erfahrungen der letzten zehn Jahre haben gezeigt, dass durch eine Kontrolle der

Nierendurchblutung mittels Abklemmen der Nierengefäße bessere postoperative Ergebnisse erzielt werden. Für große Tumoren, die tiefer in der Niere liegen, ist eine Ischämie notwendig, um den Tumor optimal aus der Niere zu exzidieren [35].

Gil et al. haben in einer Studie die Technik der offenen Nierenteilresektion laparoskopisch umgesetzt. Präoperativ wurden die Patienten katheterisiert, laparoskopisch wurde intraoperativ die Niere sonographisch untersucht und die Nierenarterie sowie die Nierenvene en bloc abgeklemmt. Der Tumor wurde mit einem Abstand von 0,5 cm herausgeschnitten und das Nierenbeckenkelchsystem sowie das Nierenparenchym mit Fäden vernäht. Der Eingriff wurde unter warmer Ischämie durchgeführt [34]. Studien zeigen, dass eine warme Ischämiezeit von 30 Minuten nicht überschritten werden sollte, da es sonst zu einer längerfristigen Schädigung der Nierenfunktion kommen kann. Wenn intraoperativ Komplikationen auftreten oder aufgrund einer tiefen Lokalisation des Tumors mehr Zeit gebraucht wird, besteht die Alternative der kalten Ischämie. Hierfür gibt es drei Möglichkeiten: Kühlen der Nierenoberfläche mit Eis, Verabreichen einer kalten Infusionslösung über die Nierenarterie oder retrograde Perfusion der Niere mit kalter Kochsalzlösung [34].

1.2 Hämostyptika

1.2.1 Entwicklung von humanen Fibrinklebern

Bei großen Operationen stellt der Blutverlust einen signifikanten Risikofaktor dar. Von einem erheblichen Verlust wird in der Chirurgie ab einer Menge von ca. 20 % der Gesamtblutmenge gesprochen. Um den Blutverlust zu kompensieren werden häufig Bluttransfusionen verwendet, welche ein nicht unerhebliches Risiko für den Patienten darstellen [31]. Bei der Gabe von Fremdblut muss immer mit Nebenwirkungen gerechnet werden. Das Risiko des Empfängers für unerwünschte Wirkungen beträgt bis zu 20 %. In den meisten Fällen sind die Reaktionen mild und reversibel. Es besteht aber auch die Gefahr schwerwiegender Nebenwirkungen wie

z. B. die eines ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrom), einer Hämolyse, einer Infektion oder einer Immunmodulation. Um diese möglichen Risiken der Bluttransfusion zu minimieren, besteht die Möglichkeit der Eigenblutspende vor einer großen Operation. Diese Methode fordert aufwendige Planung und Organisation. Zusätzlich werden hohe Kosten verursacht. Oftmals wird das Blut nicht benötigt und muss verworfen werden. Ist die gespendete Menge zu gering, muss zusätzlich Fremdblut transfundiert werden. Weitere Methoden, um eine Transfusion zu vermeiden sind präoperative Hämodilution, die Anwendung von Cell-Saver-Systemen während der Operation und die Durchführung einer hypotensiven Anästhesie. Bei der präoperativen Hämodilution kann es zu einer Hypovolämie mit einem Abfall der Sauerstoffversorgung des Gewebes kommen. Ebenso kann durch diese Methode die Operationszeit und die Narkose signifikant verlängert werden. Dies kann mit erhöhten postoperativen Komplikationen verbunden sein. Außerdem ist ein sehr sorgfältiges intraoperatives Monitoring notwendig. Der Gebrauch von Cell-Saver-Systemen ist nur bei wenigen Patienten möglich. Eine Retransfusion der Erythrozyten kann nur erfolgen, wenn der Blutverlust während der Operation und in den ersten Stunden danach ausreichend hoch ist. Das Blut sollte nicht länger als vier Stunden aufbewahrt werden, da das Infektionsrisiko mit zunehmender Lagerzeit steigt. Außerdem besteht hierbei immer die Gefahr einer direkten Infektion über den Sammelbehälter des Cell-Saver-Systems. Bei einer hypotensiven Anästhesie ist der intraoperative Blutverlust zwar geringer, aber der postoperative Blutverlust steigt. Somit bleibt der totale Blutverlust für den Patienten gleich. Eine weitere Möglichkeit postoperative Blutungen und Bluttransfusionen zu verringern ist der Gebrauch von lokalen Hämostyptika [16]. So genannte Fibrinkleber sind blutstillende Mittel, die man aus menschlichem Plasma gewinnt. Sie bestehen aus zwei Komponenten, die erst bei der Applikation miteinander in Kontakt treten. Der erste Bestandteil ist Fibrinogen und der zweite ist Thrombin, welches das Fibrinogen vernetzt.

Das Kalzium, das für diese Reaktion notwendig ist, wird der zweiten Komponente beigelegt [16].

1909 berichtete Bergel erstmals über den Gebrauch von Fibrin zur Regulierung der Hämostase. Die Qualität und der Erfolg waren gering, da man das Fibrin aus dem im Plasma zirkulierenden Fibrinogen und Thrombin gewonnen hatte [16, 30, 36]. Ab 1940 wurde Fibrin aus fraktioniertem Plasma gewonnen und für das Zusammenfügen von Nerven verwendet. Doch auch hier war das Ergebnis unbefriedigend, da das Produkt rasch durch die Fibrinolyse inaktiviert wurde. 1944 wurde das Fibrinogen mit Rinderthrombin kombiniert und zur Befestigung von Hauttransplantaten verwendet [16, 36]. Erst 1960 war hochkonzentriertes Fibrinogen aus gefrorenem Plasma erhältlich, welches 1972 von Matras et al. zur Herstellung von Nerven-anastomosen bei Hasen benützt wurde. Später wurde diese Methode auch beim Menschen angewendet [36]. 1975 wurden die ersten klinischen Studien über autologe Fibrinkleber in Europa veröffentlicht. Die Qualität der Kleber verbesserte sich mit der Weiterentwicklung der Technik für die Isolation und Konzentration der Gerinnungsfaktoren. In den 80er Jahren wurde ein mit Faktor XIII (Fibrin stabilisierender Faktor) angereicherter Zweikomponentenfibrinkleber, bestehend aus menschlichem Thrombin und hochkonzentriertem menschlichen Fibrinogen, in Europa eingeführt [16]. Das Rinderthrombin ist heute durch virusinaktiviertes menschliches Thrombin ersetzt, um virale Infektionen zu verhindern [30]. 1981 wurde dieser Kleber in der Pädiatrie zur Versorgung einer Milzruptur verwendet. 1982 fand der Fibrinkleber Anwendung bei kongenitalen Ösophagusmalformationen. Seit dieser Zeit hat sich das Anwendungsspektrum des humanen Fibrinklebers stark erweitert [16]. Im nächsten Kapitel werden einige klinische Studien vorgestellt, in denen Hämostyptika getestet wurden.

1.2.2 Variationen

In der operativen Chirurgie werden Hämostyptika häufig zur lokalen Hämostase eingesetzt. Da jede Operation unterschiedliche Ansprüche an die Art der lokalen Blutstillung stellt, gibt es eine Vielzahl lokaler Hämostyptika.

Tabotamp[®]

Tabotamp[®] besteht aus oxidierte regenerierte Zellulose und ist in drei verschiedenen Ausführungen erhältlich: Tabotamp[®], Tabotamp[®] Nu Kit und Tabotamp[®] Fibrillar. Alle drei Formen wirken über die Stimulierung der Thrombozytenaggregation und Blutgerinnung. Sie passen sich allen Gewebeoberflächen an und weisen einen niedrigen pH-Wert auf. Die Resorption erfolgt innerhalb von 7 – 14 Tagen. Tabotamp[®] eignet sich zum Stillen kapillarer venöser und kleiner arterieller Blutungen. Tabotamp[®] Nu Kit kann zum Stillen stärkerer diffuser Blutungen verwendet werden. Tabotamp[®] Fibrillar kann zur dosierten, kontrollierten Blutstillung und zum Stillen kapillarer Blutungen sowie Sickerblutungen verwendet werden. Alle drei Formen eignen sich zum Auskleiden und Abdecken von Wundflächen sowie zur endoskopischen Anwendung. Tabotamp[®] Nu Kit und Tabotamp[®] Fibrillar können auch als Nahtwiderlager genutzt werden. Der besondere Nutzen von Tabotamp[®] zeigt sich durch eine schnelle und sichere Hämostase, durch einfache Handhabung und die leichte Korrigierbarkeit. Durch seinen pflanzlichen Ursprung bietet es eine hohe Sicherheit und Verträglichkeit und verursacht nur minimale Gewebereaktionen. Es besitzt eine bakterizide Wirkung und wird schnell resorbiert. Tabelle 1.5 zeigt einen Überblick über die drei Formen von Tabotamp[®] [15].

	Tabotamp[®]	Tabotamp[®] Nu Knit	Tabotamp[®] Fibrillar
Zusammensetzung		<ul style="list-style-type: none"> Oxidierter regenerierter Zellulose Dicker und dichter als Tabotamp 	<ul style="list-style-type: none"> Watteähnliche Struktur 7 einzelne Schichten
Indikation	Zum Stillen kapillarer, venöser und kleiner arterieller Blutungen	Zum Stillen diffuser, stärkerer Blutungen	<ul style="list-style-type: none"> Dosierte, kontrollierbare Blutstillung Stillen kapillarer Blutungen Stillen von Sickerblutungen
Applikation		<ul style="list-style-type: none"> Auskleiden Abdecken Endoskopische Anwendung Nahtwiderlager 	
Resorption Eigenschaften		Vollständig in 7 – 14 Tagen	
		<ul style="list-style-type: none"> Stimuliert die Thrombozytenaggregation und Blutgerinnung Anpassung an alle Gewebeoberflächen Niedriger pH – Wert 	7 Schichten einzeln ablösbar
Besonderer Nutzen		<ul style="list-style-type: none"> Schnelle und sichere Hämostase Einfaches Handling Korrigierbar Hohe Sicherheit und Verträglichkeit durch pflanzlichen Ursprung Bakterizide Wirkung Schnelle Resorption Minimale Gewebereaktion <ul style="list-style-type: none"> Als Nahtwiderlager verwendbar Sehr gut Trokargängig 	<ul style="list-style-type: none"> Sehr gut dosierbar Hervorragend modellierbar Passt sich filligransten Gewebestrukturen an

Tabelle 1.5: Tabotamp[®], nach [15]

Spongostan[®]

Spongostan[®] ist als Puder und in Form eines Schwamms erhältlich. Beide Formen bestehen aus Gelatine vom Schwein und sind pH-neutral. Sie werden vom Körper innerhalb von 3 – 5 Wochen vollständig resorbiert. Die Applikation des Puders erfolgt durch Rollen, Streichen oder mit Hilfe einer Spritze. Der Schwamm wird auf die Wundfläche aufgelegt oder als Tamponade eingesetzt. Das Puder kann an vielen, sonst schwer zugänglichen Stellen eingesetzt

werden und stillt Blutungen auf der Spongiosa und auf Geweboberflächen. Der Schwamm dient zum Stillen venöser und diffus sickernden Blutungen. Der besondere Nutzen von Spongostan[®] erweist sich durch die schnelle und dauerhafte Hämostase, die einfache Handhabung und Vorbereitung und die flexiblen Applikationsmöglichkeiten. In

Tabelle 1.6 sind die Eigenschaften von Spongostan[®] zusammengefasst [15].

	Spongostan[®] Puder	Spongostan[®] Standard, Spezial, Film, Anal
Zusammensetzung	Puder	Gelatine vom Schwein Schwamm
Indikation	<ul style="list-style-type: none"> • Stillung von Blutungen aus der Spongiosa und auf Geweboberflächen • Applikation an schwer zugänglichen Stellen möglich 	Zum Stillen von venösen und diffus sickernden Blutungen
Applikation	<ul style="list-style-type: none"> • einfach • variierbar und flexibel; rollen, streichen, mittels Spritze 	<ul style="list-style-type: none"> • Schwamm • Tamponade
Resorption Eigenschaften	<p style="text-align: center;">Vollständig in 3 – 5 Wochen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Passt sich rauhen und unebenen Oberflächen an • pH-neutral • variierbare Konsistenz durch Zugabe von 3 – 10 ml Kochsalzlösung 	<ul style="list-style-type: none"> • nimmt das 24fache des eigenen Gewichts an Flüssigkeit auf • pH-neutral • hohe Saugfähigkeit
Besonderer Nutzen	<ul style="list-style-type: none"> • schnelle, dauerhafte Hämostase • einfaches Handling • schnelle Vorbereitung • flexible Applikationsmöglichkeiten: z.B. mittels Spritze • Entfernung durch Sauger 	<ul style="list-style-type: none"> • schnelle, effektive Hämostase • individuell zuschneidbar • einfaches Handling

Tabelle 1.6: Spongostan[®], nach [15]

TachoSil[®]

Tachosil[®] ist ein gelblich-weißer Schwamm. Eine Fläche von einem Quadratcentimeter der gelblichen Seite beinhaltet 5,5 mg Fibrinogen vom Menschen und 2 I.E. menschliches Thrombin. Des Weiteren sind in TachoSil[®] Kollagen vom Pferd, Albumin vom Menschen,

Riboflavin (E101), Natriumchlorid, Natriumcitrat und Arginin-HCL enthalten. Der Schwamm ist in unterschiedlichen Größen erhältlich. TachoSil[®] wird zur örtlichen Blutstillung an inneren Organen bei erwachsenen Patienten angewendet. Die trockene, beschichtete Fläche des Kollagenschwamms löst sich bei Kontakt mit Flüssigkeit auf der Wundfläche auf. Somit treten das Fibrinogen und das Thrombin in Kontakt, werden aktiviert und es erfolgt eine lokale Hämostase. Das gebildete Fibringerinnsel hält den Schwamm auf der Wunde. Dieser ist vollständig resorbierbar und verbleibt im Körper. Der Schwamm sollte die Wundränder um ca. 1 - 2 cm überlappen. Für kleine Wunden kann ein Schwamm auf die entsprechende Größe zugeschnitten werden. Je nach Größe der Wundfläche werden entsprechend viele TachoSil[®] Schwämme benötigt. In klinischen Studien lag der Verbrauch gewöhnlich bei 1 bis 3 Schwämmen (9,5 cm x 4,8 cm), gelegentlich wurden aber auch bis zu 7 Schwämme eingesetzt. Die durchschnittliche Zeit der Hämostase betrug in klinischen Studien bei der Anwendung von TachoSil[®] 3,6 - 3,9 min. TachoSil[®] darf nur lokal angewendet werden und nicht in eine Vene eingebracht werden. Ebenso ist es nicht zur Gewebsversiegelung geeignet. Da die Inhaltsstoffe aus menschlichem Blut gewonnen werden, ist die Übertragung von Infektionskrankheiten, Viren oder anderen Pathogenen nicht völlig ausgeschlossen. Selten, insbesondere bei wiederholter Anwendung oder bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber den Inhaltsstoffen von TachoSil[®], kann es zu allergischen Reaktionen kommen. Bei einer versehentlich intravenösen Applikation sind thromboembolische Komplikationen möglich [38].

1.2.3 Klinische Studien

Die Wirksamkeit von TachoSil[®], einem lokalen Hämostyptikum, wurde in einer Studie von Siemer et al. getestet. 185 Patienten mit Nierenzellkarzinomen wurden teilnephrektomiert. Getestet wurde die effiziente Hämostase und Sicherheit von TachoSil[®] im Vergleich zur konventionellen Methode des Vernähen des Resektionsrandes. Ebenso wurde das Auftreten eines postoperativen Hämatoms am zweiten Tag nach dem Eingriff und das Volumen sowie die Hämoglobinkonzentration in der Drainage beurteilt. Es konnte ein signifikanter Unterschied für die Zeit bis zur intraoperativen Hämostase festgestellt werden. In der Gruppe der TachoSil[®] Patienten (n = 92) konnte eine Hämostase nach 5,3 min erzielt werden. In der Vergleichsgruppe (n = 93) dauerte es 9,5 min bis zur Hämostase. Alle anderen untersuchten Parameter ergaben statistisch keine signifikanten Unterschiede [18].

Die Effizienz von Quixil[®] wurde bisher in mehreren Studien auf dem Gebiet der Leberchirurgie, der Orthopädie und der Karotischirurgie untersucht. Getestet wurden u. a. die Zeit der Hämostase und der intra- sowie postoperative Blutverlust [16]. In einer randomisierten Einzelblindstudie wurde die Wirksamkeit von Quixil[®] bezüglich der Hämostasezeit bei Leberteileresektionen getestet und 2004 von Schwarz et al. veröffentlicht. 121 Patienten wurden an 15 Zentren operiert. Untersucht wurde die Effizienz von Quixil[®] im Vergleich zu anderen topischen Hämostyptika bezüglich der Hämostasezeit und dem intraoperativen Blutverlust. Ebenso wurden die Dauer des Gallerverlusts bis zum Entfernen der Drainage sowie das Auftreten von Flüssigkeit im Abdomen verglichen. Die Durchführung der chirurgischen Eingriffe erfolgte mit den jeweiligen Standardverfahren. Kleinere Blutungen wurden mit den üblichen Methoden wie Ligaturen, Klips, Elektrokauterisation und Argon Beam Koagulation gestoppt. Die Randomisierung erfolgte nach Resektion des erkrankten Teils der Leber. Die Wahl des Hämostyptikums unterlag dem Chirurgen. Patienten der Quixil[®]-Gruppe bekamen 5 ml

Quixil[®] auf die Resektionsfläche gesprüht. Den Patienten der Kontrollgruppe wurden von der Food and Drug Administration getestete Produkte verabreicht. Dies waren Avitene[®] (CR Bard), Gelofoam[®] (Phramacia), Qxycel[®] (Desert), Surgicel Absorbable Hemostat und Surgicel Nu-Kit Absorbable Hemostat (Ethicon), Thrombinar[®] (genTrac) und Actifoam[®] (CR Bard). Die Quixil[®]-Gruppe umfasste 58 Patienten, die Kontrollgruppe 63 Patienten. Die Ergebnisse zeigten bei dem Gebrauch von Quixil[®] eine verkürzte Hämostasezeit von 5,3 min zu 7,7 min. Die Zahl der Patienten mit Flüssigkeit im Abdomen war bei der Quixil[®]-Gruppe signifikant geringer (3,4 % vs. 14,3 %). Komplikationen wie z. B. Reoperationen waren bei den Patienten mit Quixil[®] seltener (17,2 % vs. 36,5 %). Ebenso war die Anzahl der Patienten mit Galleverlust geringer. Der Anstieg der Leberenzyme ALT und AST war bei der Anwendung von Quixil[®] niedriger und die Dauer des Krankenhausaufenthaltes kürzer [16].

In einer Studie von Wang, G. J. et al. wurde 2003 der Effekt des Fibrinklebers Quixil[®] auf den Blutverlust beim Einbau einer Hüft-Totalendoprothese (TEP) getestet. In einer kontrollierten, randomisierten Einzelblindstudie unterzogen sich 81 Patienten in den USA einer Hüft-TEP. Verglichen wurden der intra- und postoperative Blutverlust, die Menge an Bluttransfusionen, die Höhe des postoperativen Hämoglobinabfalls und die mittlere Krankenhausverweildauer. Der operative Zugang erfolgte entweder von antero-lateral oder von posterior. Zur Anwendung kamen zementierte, nicht zementierte und gemischte Fixationen. Innerhalb einer Gruppe bekamen alle Patienten die gleiche Prothese und die Operation erfolgte über den gleichen Zugang. Zu Beginn des Eingriffs wurden herkömmliche blutstillende Maßnahmen wie Kauterisation, Ligaturen und Nähte verwendet. Die Randomisierung erfolgte während der Operation. Patienten der Quixil[®]-Gruppe bekamen 10 ml des humanen Fibrinklebers in verschiedenen Phasen der Operation aufgesprüht. Die Patienten der Kontrollgruppe erhielten eine Diathermie zur Blutungsregulation, ohne lokale Hämostyptika. Der Gesamtblutverlust

der Quixil[®]-Gruppe war mit 626 ml gegenüber 819 ml der Kontrollgruppe um 23,5 % geringer. Ebenso benötigten die Patienten der Quixil[®]-Gruppe weniger Transfusionen, ihre Krankenhausverweildauer war kürzer und der Abfall des Hämoglobins war geringer, wobei diese Unterschiede statistisch nicht signifikant waren [16].

1.3 Fragestellung und Zielsetzung

Wie einleitend beschrieben wurde, wird aufgrund guter Kurz- und Langzeitergebnisse immer häufiger bei Patienten mit Nierenzellkarzinomen eine Nierenteilresektion der Totalnephrektomie vorgezogen [3, 9]. Um das Outcome der Patienten nach Nierenteilresektion weiter zu verbessern wird nach Methoden gesucht, welche die maßgebenden Faktoren wie z. B. die Abklemmzeit der Niere, den Blutverlust und die Zeit bis zur vollständigen intraoperativen Hämostase beeinflussen.

Immer häufiger kommen lokale Hämostyptika zum Einsatz, um intraoperativ eine möglichst rasche und atraumatische Blutstillung herzustellen [17, 18]. In dieser Studie wird der humane Fibrinkleber Quixil® bei 15 Patienten, die sich einer Nierenteilresektion unterziehen, getestet. Weitere 15 Patienten, die sich ebenfalls einer partiellen Nephrektomie unterziehen, werden mit der konventionellen Naht des Nierenresektionsrandes versorgt. Bei dieser Vergleichsstudie stellen sich folgende Fragen:

1. Wie wirkt sich die Anwendung des humanen Fibrinklebers auf intraoperative Parameter wie die Operationsdauer, die Abklemmzeit der Niere und den Blutverlust aus?
2. Ist die Blutstillung mit Quixil® ebenso effizient wie die konventionelle Versorgung? Wird intraoperativ subjektiv eine Hämostase erreicht und lassen sich postoperative Komplikationen wie Urinome oder Hämatome durch die Anwendung des Hämostyptikums verringern?
3. Hat die Art der intraoperativen Versorgung des Resektionsrandes der Niere Auswirkungen auf den postoperativen Serumkreatininwert und den Hämoglobinwert?

4. Profitiert der Patient in Bezug auf die Krankenhausverweildauer von dem Gebrauch des Fibrinklebers?
5. Bietet Quixil[®] so viele Vorteile für den Operateur und den Patienten, dass die höheren Kosten für den Fibrinkleber gerechtfertigt sind?

2 Material und Methode

In dieser prospektiven randomisierten klinischen Studie wurden Patienten (n = 30) aufgrund von Raumforderungen in der Niere teilnephrektomiert. Die Operationen erfolgten alle in der gleichen Klinik. Diagnostiziert wurden die Nierenzelltumoren mittels Computertomographie oder Magnetresonanztomographie.

2.1 Teilnephrektomie

Zunächst wird anhand der CT- oder MRT-Bilder die zu operierende Niere identifiziert. Der Patient liegt in Bauchlage auf dem Operationstisch, der in der Lendengegend um 35° abgelenkt ist (Flankenlagerung). Das Becken und die Schultern werden mit entsprechenden Unterpolsterungen gelagert, damit der Bauch entspannt ist. Die unteren Extremitäten werden auf eine Polsterung gelegt, ebenso die nach kranial gelagerten oberen Extremitäten. Nachdem das Operationsfeld mit sterilen Tüchern abgedeckt und desinfiziert ist, erfolgt der Flankenschnitt paravertebral in Höhe des 12. Brustwirbelkörpers (BWK) beginnend, im Verlauf der 11. Rippe. Nach Durchtrennung der Kutis, Subkutis, der Faszie und der Muskulatur erfolgt das Eingehen in den Retroperitonealraum. Der Peritonealsack wird stumpf nach ventral abgeschoben. Nach der Anlage eines Bookwalter-Rahmens wird das retroperitoneale Fett präpariert und die Gerota Faszie dargestellt. Es erfolgt die Eröffnung der Faszie und Mobilisierung der Niere. Nun wird der Nierenstiel präpariert und eine Satinsky-Klemme angelegt. Nach Identifizierung des Tumors kann dieser mit einer Nierenklemme ausgeklemmt und enukleiert werden. Sind die Ränder in der Schnellschnittuntersuchung tumorfrei, können die größeren Gefäße im Tumorgrund umstochen und Blutungen gestillt werden.

Bei n = 15 Patienten der Vergleichsgruppe wird das Parenchym mit der bipolaren Schere koaguliert und mit einer durchgreifenden Parenchymnaht versorgt. Bei Bedarf erfolgt die Einlage

eins Tabotamp-Streifens. Bei $n = 15$ Patienten der Quixil[®]-Gruppe wird nach Umstechung der großen Gefäße im Tumorgrund der humane Fibrinkleber Quixil[®] appliziert. Besteht nach dem Lösen der Satinsky-Klemme Bluttrockenheit, kann die Resektionsstelle mit pararenalem Fettgewebe gedeckt und die Gerota Faszie rekonstruiert werden. Nach erneuter Kontrolle auf Bluttrockenheit wird eine 20. Ch. Robinsondrainage eingelegt. Der Wundverschluss erfolgt schichtweise. Anschließend wird ein steriler Wundverband angelegt [14].

2.2 Untersuchungsmethoden

2.2.1 Sonographie

Am siebten postoperativen Tag erfolgt die Nachuntersuchung aller Studienpatienten ($n = 30$) mittels Sonographie. Die sonographische Untersuchung wird mit dem Gerät B-K-Medical (REF TYPE 2101 Falkon, 115 - 230V, 50 - 60Hz, 600VA) durchgeführt.

2.2.2 Intravenöses Ausscheidungsurogramm (IUG)

Ebenfalls am siebten postoperativen Tag werden die Studienpatienten mittels intravenösem Ausscheidungsurogramm (IUG) untersucht. Da für die Röntgenkontrastdarstellung der Niere und der ableitenden Harnwege Kontrastmittel benötigt wird, müssen der Serumkreatininwert und die Schilddrüsenparameter der Patienten zuvor kontrolliert werden. Liegt einer dieser Werte nicht im definierten Normbereich, kann das IUG nicht durchgeführt werden. Ebenso ist diese Untersuchung bei Unverträglichkeit und Allergie auf das Kontrastmittel nicht möglich. Daher konnte nicht bei allen Studienpatienten ($n = 30$) das IUG am siebten postoperativen Tag durchgeführt werden. Am Vortag des IUGs müssen sich die Patienten entblähenden Maßnahmen unterziehen, da Darmgasüberlagerungen die Beurteilungen des Urogramms durch störende Schattenbildungen beeinträchtigen. Am Tag der Untersuchung müssen die

Patienten nüchtern sein. Die Harnblase sollte vor der Untersuchung geleert werden. Zunächst wird von den Patienten eine Abdomenübersichts-Röntgenaufnahme mit dem Gerät Uro-Diagnost MRF von Philips gemacht. Dazu wird eine Filmgröße von 43 x 35 cm verwendet. Die Patienten liegen in Rückenlage auf dem Röntgentisch. Die untere Bildgrenze reicht bis zum Symphysenvorderrand. Bei männlichen Patienten werden die Gonaden während des Urogramms abgedeckt. In der Übersichtsaufnahme lassen sich die Weichteilschatten der retroperitoneal liegenden Organe (Harnblase, Nieren) und der M. psoas major beurteilen. Leber, Milz und Uterus, sowie die zu erkennenden knöchernen Strukturen sollten ebenfalls beurteilt werden. Anschließend wird den Patienten ein venöser Zugang gelegt und darüber eine Kurzinfusion mit dem Kontrastmittel Solustrast 300 verabreicht. Die Menge wird über das Körpergewicht der Patienten ermittelt und beträgt zwischen 75 und 100 ml (1 ml pro kg Körpergewicht bei Erwachsenen). 15 min nachdem die Kontrastmittelinfusion vollständig durchgelaufen ist, wird eine erneute Röntgenaufnahme gemacht. Es stellt sich der Harnleiter aufgrund der Peristaltik abschnittsweise dar, sowie die mit Kontrastmittel gefüllte Harnblase.

2.3 Quixil[®]

2.3.1 Zusammensetzung von Quixil[®]

Quixil[®] ist ein humaner Fibrinkleber bestehend aus Fibrinogen, Fibronectin (BAC: Biological Active Component) und Thrombin (siehe Abbildung 2.1). Alle Bestandteile werden aus einem Plasmapool gewonnen. Die Komponenten werden getrennt voneinander hergestellt und gelagert. Sie sind solange stabil, bis sie bei der Applikation zusammengeführt werden. Sind die Bestandteile einmal vermischt, muss die Anwendung umgehend erfolgen. [16, 30].



Abbildung 2.1: BAC und Thrombin [16]

BAC

Fibrinogen und Fibronectin werden aus menschlichem Plasma durch Kryopräzipitation gewonnen. Das gefrorene BAC ist eine leicht gelbliche, undurchsichtige Masse mit einem pH-Wert von 6,9 – 7,3 [16]. In der Tabelle 2.1 sind die Bestandteile pro ml aufgeführt.

BAC Biological Active Component	Pro ml
<i>Aktive Substanzen</i>	
Gesamtprotein	60 – 80 mg
Anteil an Fibrinogen und Fibronectin	40 – 60 mg
Tranexamsäure	85 – 105 mg
<i>Bindemittel</i>	
Argininhydrochlorid	17 – 21 mg
Glycin	7,2 - 6,8 mg
Natriumchlorid	6,9 - 7,1 mg
Natriumcitrat	2,4 - 2,9 mg
Kalziumchlorid	0,14 - 0,16 mg
Wasser für Injektionen	q.s.

Tabelle 2.1: BAC (Biological Active Component), nach [16]

Thrombin

Als Ausgangsmaterial für die Thrombinkomponente von Quixil[®] wird Plasma verwendet, welches Prothrombin (Faktor II) enthält. Um das Thrombin optimal zu aktivieren, wird Kalzium in Form von Kalziumchlorid hinzugefügt. Das gefrorene Thrombin ist eine weißlich bis gelbe, undurchsichtige Masse mit einem pH-Wert von 6,8 – 7,2 [16]. In der Tabelle 2.2 sind die Bestandteile pro ml aufgeführt.

Thrombin	Pro ml
<i>Aktive Bestandteile</i>	
Humanes Thrombin	800 - 1200 IU
Kalziumchlorid	5,6 - 6,2 mg
<i>Bindemittel</i>	
Humanes Albumin	5,0 - 6,5 mg
Mannitol	18,5 - 20,5 mg
Natriumacetat	2,5 - 2,7 mg
Wasser für Injektionen	q.s.

Tabelle 2.2: Thrombin, nach [16]

2.3.2 Wirkungsmechanismus von Quixil[®]

Quixil[®] ist ein biologischer Klebstoff, der die letzte Stufe des menschlichen Gerinnungssystems, die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin imitiert. Die BAC Komponente von Quixil[®], welche Fibrinogen enthält wird bei der Applikation mit der Thrombin-Komponente vermischt. Erst jetzt können die beiden Stoffe des Fibrinklebers miteinander reagieren. Es läuft die Gerinnungskaskade weiter, die in

Abbildung 2.2 dargestellt ist.

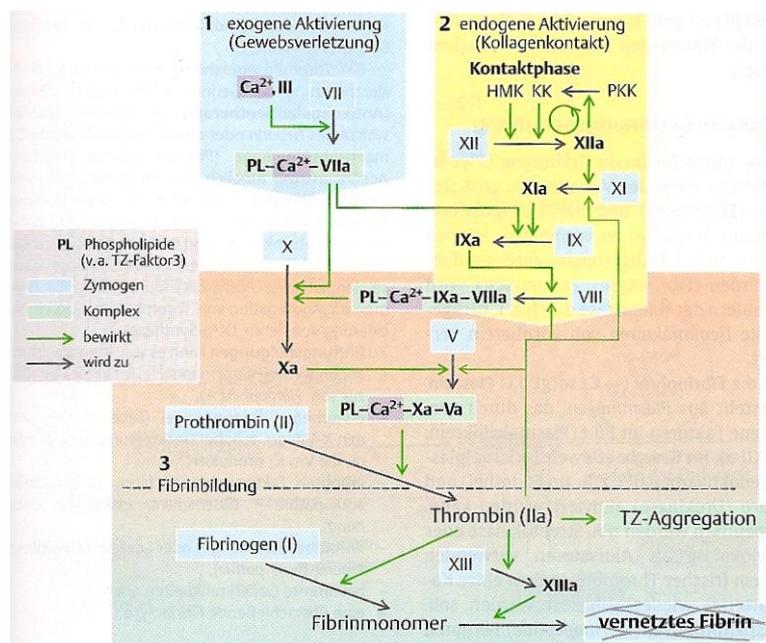


Abbildung 2.2: Gerinnungssystem [37]

Thrombin und Fibrinogen reagieren miteinander und bilden Fibrinmonomere. Das verabreichte Thrombin bewirkt zusammen mit dem Vorhandensein von Kalzium die Aktivierung des Faktors XIII. Mit Hilfe von Faktor XIIIa werden die losen Fibrinmonomere zu Fibrinpolymeren vernetzt. Die Fibrinpolymere sind in der Lage, mit dem freiliegenden Gewebekollagen und anderen adhäsiven Glykoproteinen Quervernetzungen zu bilden.

Abbildung 2.3 stellt die Reaktion der beiden Komponenten von Quixil[®] und die anschließende Vernetzung mit dem Gewebe dar. Das Material wird während der Wundheilung vollständig absorbiert und ruft keine Antikörperreaktionen oder großflächige Fibrose hervor [15,16].

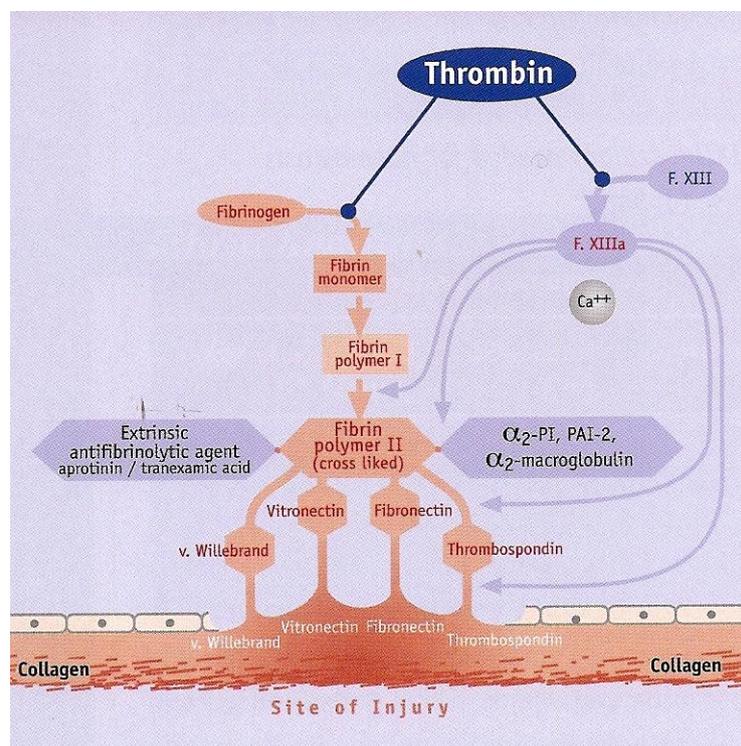


Abbildung 2.3: Wirkungsmechanismus von Quixil[®] [16]

2.3.3 Lagerung, Dosierung und Applikation

Das Quixil[®]-Set enthält die beiden Bestandteile, BAC (Fibrinogen und Fibronectin) und Thrombin separat verpackt, sowie eine Vorrichtung für die Applikation. Thrombin und BAC

werden in Ampullen bei $\leq -18^{\circ}\text{C}$ und vor Licht geschützt gelagert. Die Haltbarkeit der beiden Komponenten des Fibrinklebers beträgt zwei Jahre. Nach dem Auftauen können die Ampullen bei $2 - 8^{\circ}\text{C}$ im Dunkeln bis zu 30 Tage gelagert werden. Ein erneutes Einfrieren ist nicht mehr möglich. Die Applikationsvorrichtung sollte bei Raumtemperatur separat gelagert werden. Es gibt drei Möglichkeiten, die Ampullen mit Thrombin und BAC aufzutauen:

- $2 - 8^{\circ}\text{C}$ (Kühlschrank), Dauer ca. 1 Tag.
- $20 - 25^{\circ}\text{C}$ (Raumtemperatur), Dauer ca. 1 Stunde.
- 37°C (Wasserbad), Dauer ca. 10 Minuten. Die Ampullen sollten nicht länger als 90 min bei 37°C gelagert werden.

Die Dosierung richtet sich immer nach den klinischen Bedürfnissen des Patienten. Die Menge des verabreichten Fibrinklebers ist abhängig von der Art des chirurgischen Eingriffs, von der Größe der zu verschließenden Fläche, sowie von der Art der Applikation und der Anzahl der Anwendungen. Die verabreichte Menge an Quixil[®] bei einem chirurgischen Eingriff schwankt zwischen 5 und 10 ml. In einigen Fällen, wie z. B. bei einem akuten Lebertrauma, sind größere Mengen notwendig, da eine große Fläche verschlossen werden muss. Die Initialdosis des verabreichten Fibrinklebers sollte so gewählt werden, dass die Oberfläche der zu verklebenden Struktur vollkommen bedeckt ist. Falls nötig, kann die Applikation erneut erfolgen. Die Maximaldosis beträgt 20 ml für Erwachsene, 10 ml für Kinder und 5 ml für Säuglinge. Für die Anwendung von Quixil[®] müssen die beiden Klebekomponenten in die Applikationsspritze umgefüllt werden. Dafür steckt man die Ampullen in die vorgesehenen Adapter (Abbildung 2.4 und Abbildung 2.5) auf dem Applikator. Die Ampullen sollten gleich voll sein und dürfen keine Luftblasen enthalten. BAC und Thrombin werden nun durch Aspiration in die Applikationsspritze aufgezogen (Abbildung 2.6). Anschließend werden die leeren Ampullen mit den Adaptern abgenommen (Abbildung 2.7). Der Applikator ist nun einsatzbereit. Da

die beiden Komponenten nun miteinander in Kontakt getreten sind und miteinander reagieren, muss die Applikation unverzüglich erfolgen.



Abbildung 2.4: Adapter für die Ampullen mit BAC und Thrombin [16]

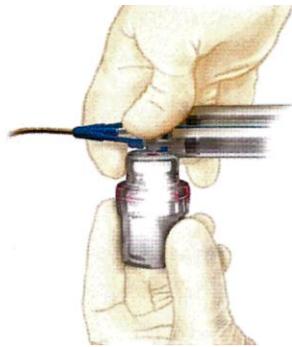


Abbildung 2.5: Aufschrauben der Adapter auf die Spritze [16]

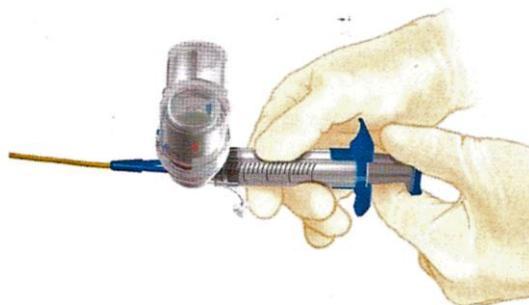


Abbildung 2.6: Aufziehen der Spritze mit BAC und Thrombin [16]

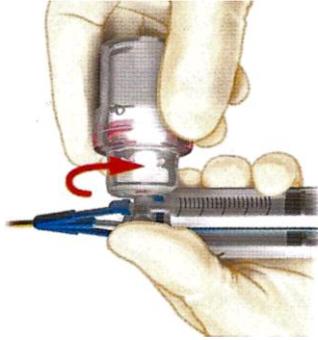


Abbildung 2.7: Lösen der Adapter [16]

Standardverfahren zur Blutstillung, wie Elektrokauterisation oder Ligaturen, sollten vor dem Gebrauch von Quixil[®] verwendet werden. Die Wundfläche sollte trocken sein, was aber für die Anwendung des Klebers nicht zwingend notwendig ist. Der Fibrinkleber kann aufgetropft, oder nach Anschluss an Druckluft aufgesprüht werden. Beim Auftropfen von Quixil[®] auf die Wundoberfläche sollte die Applikatorspitze so nah wie möglich herangeführt werden, ohne das Gewebe zu berühren (Abbildung 2.8). Mit Hilfe von CO₂ oder Druckluft kann Quixil[®] auf die Gewebefläche aufgesprüht werden. Hierzu ist ein Druck von 2 - 2,5 bar notwendig. Der Abstand zwischen Applikatorspitze und Gewebe sollte idealerweise 5 - 10 cm betragen. Der Fibrinkleber kann so in kurzen Hieben (0,1 - 0,2 ml) als dünner Film auf die Wundoberfläche aufgetragen werden (Abbildung 2.9).

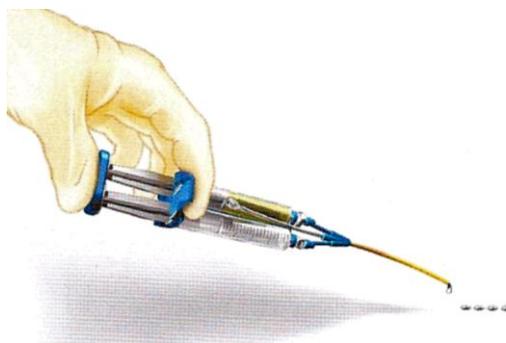


Abbildung 2.8: Auftropfen von Quixil[®] [16]

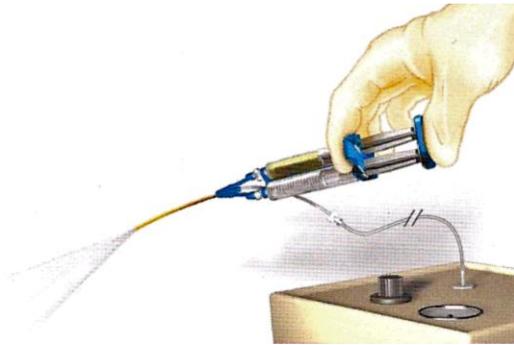


Abbildung 2.9: Aufsprühen von Quixil® [16]

Der Fibrinkleber ist nur für den Gebrauch auf Wunden und darf nicht intravenös verabreicht werden. Für das Auftragen des Klebers sind keine Nadeln notwendig. Das Applikationsset wird steril geliefert und darf nur einmalig verwendet werden. Der speziell entwickelte Applikator ermöglicht die Verabreichung beider Komponenten zur gleichen Zeit in dem für die Wirkung optimalen Mengenverhältnis. Der durchsichtige Klebefilm auf dem Gewebe ermöglicht eine optische Kontrolle der Blutstillung. Einzelne Blutungsquellen können so identifiziert und gezielt gestoppt werden [16].

2.3.4 Anwendungsgebiete von Quixil® laut Zulassung

Materialien, die für die lokale Hämostase verwendet werden, müssen einfach in ihrer Handhabung sein und schnell vom Körper absorbiert werden können. Ebenso muss die hämostatische Wirkung unabhängig vom körpereigenen Gerinnungssystem sein. Die Wirkung aller Fibrinkleber beruht auf der Nachahmung der letzten Phase des menschlichen Gerinnungssystems. Dieser Mechanismus ermöglicht die Anwendung von Fibrinklebern als Hämostyptikum bei einer Vielzahl von chirurgischen Eingriffen [16]. Tabelle 2.3 zeigt die Anwendungsgebiete laut Zulassung von humanen Fibrinklebern.

Allgemeine Chirurgie	<ul style="list-style-type: none"> • Leberoperationen • Operationen anderer parenchymatöser Organe wie Milz, Lunge, Niere • Diffuse Blutungen im Retroperitonealraum • Lymphadenektomie/Neck dissection • Thyroidektomie • Chirurgie bei Pilonidalsinus und Analfisteln • Hernienchirurgie
Orthopädische Chirurgie	<ul style="list-style-type: none"> • Hüfttotalendoprothese • Knieendoprothese
Herzchirurgie	<ul style="list-style-type: none"> • Bypasschirurgie • Klappenersatzchirurgie • Blutungen des sternalen Knochenmarks • Reoperative Herzchirurgie oder Resternotomie
Periphere Gefäßchirurgie	<ul style="list-style-type: none"> • Unterstützung der Hämostase oder bei diffusen Blutungen
Plastische Chirurgie und Rekonstruktionschirurgie	<ul style="list-style-type: none"> • Exzision und Transplantation bei Verbrennungen • Hauttransplantationen • Facelift und andere kosmetische Operationen
Hals- Nasen- Ohrenheilkunde	<ul style="list-style-type: none"> • Nasen- und Nasennebenhöhlenoperationen • Epistaxis • Tonsillektomie
Minimalinvasive Chirurgie Chirurgie bei Patienten mit Gerinnungsstörungen Chirurgie bei antikoagulierten Patienten	

Tabelle 2.3: Anwendungsgebiete für Quixil[®] laut Zulassung [nach 16]

3 Ergebnisse

3.1 Überblick

Für den funktionellen Vergleich der beiden Methoden wurden die Parameter Operationsdauer, Blutverlust während der Operation, Bluttransfusionen, subjektive Blutungen während der Operation, Abklemmzeit der Niere, prä- und postoperativer Serumkreatininwert, prä- und postoperativer Hämoglobinwert, Komplikationen und Wundheilungsstörungen, sowie die mittlere Krankenhausverweildauer ermittelt. Ebenso wurden am siebten postoperativen Tag eine Nierensonographie und ein IUG durchgeführt. Die Tabelle 3.1 zeigt eine Zusammenfassung der ermittelten Daten und deren statistische Signifikanz.

	Quixil®	Vergleichsgruppe	p - Wert
Operationsdauer (min)			0,933
Median	120	115	
range	60 - 255	35 - 245	
Abklemmzeit (min)			0,172
Median	16	17	
range	9 - 29	5 - 52	
Blutverlust (ml)			0,819
Median	200	200	
range	17 - 500	20 - 800	
Differenz der Serumkreatininwerte (mg/dl)			0,456
Median	0,1	0,2	
range	- 0,1 – 1,6	- 0,7 – 0,8	
Differenz der Hämoglobinwerte (g/dl)			0,423
Median	2,2	3,1	
range	0,5 – 5,2	0,3 – 6,1	
Krankenhausverweildauer (d)			0,095
Median	9	12	
range	7 - 14	9 - 23	

Tabelle 3.1: Statistische Werte

3.2 Patienten

Um die Effizienz des humanen Fibrinklebers Quixil[®] in dem Bereich der operativen Urologie/Teilnephrektomie zu testen, wurden 30 Patienten (n = 30) in dem Zeitraum von Januar 2006 bis Juli 2007 in der Urologischen Klinik des Klinikums Großhadern in eine klinische Studie aufgenommen. Alle Patienten waren stationär im Klinikum und wurden wegen malignitätsverdächtigen Raumforderungen teilnephrektomiert. Bei 15 der 30 Patienten kam der humane Fibrinkleber Quixil[®] zur Anwendung. Bei den anderen 15 Patienten wurde der Wundrand konventionell vernäht. In der Quixil[®]-Gruppe lag der Altersdurchschnitt bei 68 Jahren (range 58 - 84). In der Vergleichsgruppe waren die Patienten im Durchschnitt 58 Jahre (range 24 - 90) alt. Insgesamt wurden zehn Männer (Quixil[®]-Gruppe vs. Vergleichsgruppe 4 vs. 6) und 20 Frauen (Quixil[®]-Gruppe vs. Vergleichsgruppe 11 vs. 9) operiert.

Die Patienten wurden vor der Operation in die jeweilige Gruppe randomisiert. Die Indikation für die Teilnephrektomie wurde aufgrund von tumorsuspekten Raumforderungen gestellt. Postoperativ zeigten sich in der Histologie bei den Patienten aus der Quixil[®]-Gruppe 13 Nierenzellkarzinome (n = 13), ein Angiomyolipom (n = 1) sowie eine Zyste (n = 1). In der Vergleichsgruppe ergab die Histologie 11 Nierenzellkarzinome (n = 11), 2 Onkozytome (n = 2) und zwei Angiomyolipome (n = 2). Bei einem Patient bestand das Onkozytom beidseits. Die durchschnittliche Tumorgröße in der Quixil[®]-Gruppe lag bei 3,7 cm (range 1,8 - 6,5 cm). In der Vergleichsgruppe betrug die durchschnittliche Tumorgröße 3,23 cm (range 1,4 - 7,5 cm). Der histologische Tumorgrad der Nierenzellkarzinome ist nach der TNM-Klassifikation in Tabelle 3.4 zusammengefasst.

Tumorklassifikation	Quixil[®]-Gruppe (n = 15)	Vergleichsgruppe (n = 15)
pT1a	6	9
pT1b	5	-
pT2	-	1
pT3a	2	1
Median (cm)	3,2 (range 1,8 - 6,5 cm)	3,1 (range 1,4 - 7,5 cm)
G1	1	2
G2	11	8

Tabelle 3.4: Tumorklassifikation

3.3 Intraoperative Ergebnisse

3.3.1 Operationsdauer

Bei den Patienten der Quixil[®]-Gruppe dauerte der operative Eingriff im Durchschnitt 124 Minuten ($\pm 48,37$). Im Vergleich hierzu betrug die Operationszeit bei der anderen Gruppe im Durchschnitt 125,67 Minuten ($\pm 58,34$). Um zu bestimmen, ob die Anwendung der neuen Methode mit intraoperativem Gebrauch des Fibrinklebers Quixil[®] einen Einfluss auf die Dauer des Eingriffs hat, wurde der Mittelwert-T-Test angewendet. Die hierzu benötigten Werte sind in der Tabelle 3.3 zusammengefasst. Der Test liefert einen p-Wert von 0,933. Dieser ist größer als 0,05. Der Unterschied der beiden Gruppen in dem Merkmal „Operationsdauer“ ist statistisch nicht signifikant.

Gruppenzugehörigkeit	Mittelwert	n	Standardabweichung
Quixil [®]	124,0000	15	48,37335
Vergleichsgruppe	125,6667	15	58,33605
Insgesamt	124,8333	30	52,66163

Tabelle 3.3: Operationsdauer (min)

3.3.2 Abklemmzeit der Niere

In der Quixil[®]-Gruppe musste die Niere bei 11 Patienten intraoperativ von der Blutversorgung abgeklemmt werden. Die Abklemmzeit lag im Durchschnitt bei 11,53 min ($\pm 9,90$). Bei 4 Patienten war ein Abklemmen der Nierenarterie nicht notwendig. In der Vergleichsgruppe

konnte nur bei 2 Patienten auf das Abklemmen der Nierenarterie verzichtet werden. Die durchschnittliche Abklemmzeit der Niere lag mit 18,00 min ($\pm 14,90$) geringfügig höher. Um festzustellen, ob die Anwendung des humanen Fibrinklebers die Abklemmzeit gegenüber der konventionellen Technik signifikant verringert, wurde mit Hilfe des Mittelwert-T-Tests der p-Wert ermittelt. Die hierzu notwendigen Kenngrößen sind in Tabelle 3.4 aufgelistet. Der p-Wert für das Merkmal Abklemmzeit beträgt 0,172. Er ist größer als 0,05. Somit sind die beiden Größen, „Gruppenzugehörigkeit“ und „Abklemmzeit“ voneinander unabhängig und der Unterschied in der Abklemmzeit beider Gruppen ist nicht signifikant. Abbildung 3.1 zeigt eine graphische Veranschaulichung der Abklemmzeiten der Niere während des Eingriffs bei der Gruppen in einem Boxplot.

Gruppenzugehörigkeit	Mittelwert	n	Standardabweichung
Quixil®	11,53	15	9,949
Vergleichsgruppe	18,00	15	14,856
Insgesamt	14,77	30	12,851

Tabelle 3.4: Abklemmzeit der Niere während der Operation (min)

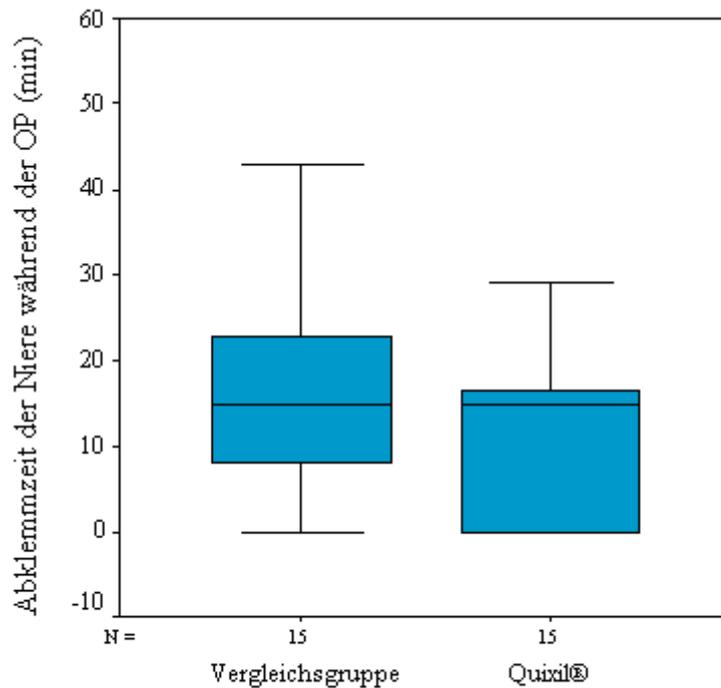


Abbildung 3.1: Abklemmzeit der Niere während der Operation

3.3.3 Blutverlust

Die Patienten der Quixil®-Gruppe verloren im Durchschnitt bei der Nierenteilresektion 224,47 ml ($\pm 146,90$) Blut. In der Vergleichsgruppe war der durchschnittliche Blutverlust während der Operation mit 240,33 ml ($\pm 222,70$) geringfügig höher. Auch für das Merkmal „Blutverlust“ wurde ein Mittelwert-T-Test durchgeführt um signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen aufzuzeigen. Die hierfür notwendigen Kenngrößen sind in Tabelle 3.5 aufgelistet. Der Test ergab einen p-Wert von 0,819. Dieser Wert ist größer als 0,05, somit ist auch in diesem Merkmal kein signifikanter Unterschied zwischen der Quixil®-Gruppe und der Vergleichsgruppe feststellbar. Abbildung 3.2 zeigt noch mal graphisch den Blutverlust der Patienten in den beiden Gruppen.

Gruppenzugehörigkeit	Mittelwert	n	Standardabweichung
Quixil®	224,47	15	146,875
Vergleichsgruppe	240,33	15	222,682
Insgesamt	232,40	30	185,521

Tabelle 3.5: Blutverlust während der Operation

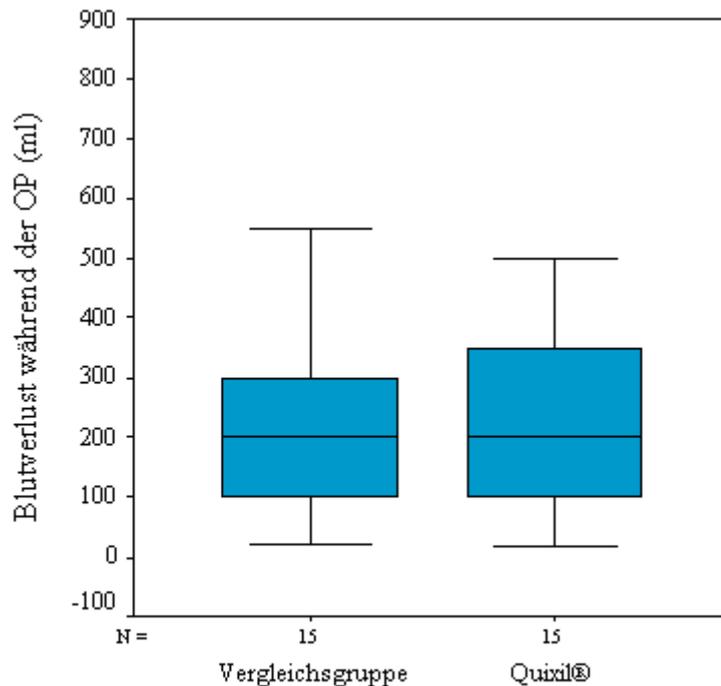


Abbildung 3.2: Blutverlust während der Operation

3.3.4 Subjektive Blutungen

In der Vergleichsgruppe konnte durch die Matratzennaht der Resektionsfläche der Niere bei allen 15 Patienten eine subjektiv durch den jeweiligen Operateur beurteilte Hämostase erreicht werden. In der Quixil®-Gruppe war bei zwei Patienten die Hämostase nach der Anwendung des Fibrinklebers nicht ausreichend gewährleistet und die Resektionsränder der Niere mussten mit Matratzennähten versorgt werden. Erst danach war eine sichere Hämostase gewährleistet.

3.3.5 Transfusionen

In der Gruppe Quixil[®] benötigten zwei Patienten Bluttransfusionen. Bei einem wurde intraoperativ die A. linealis verletzt. Er wurde splenektomiert und erhielt bei einem Blutverlust von 400 ml zwei Erythrozytenkonzentrate und drei Einheiten Fresh Frozen Plasma (FFP). Ein weiterer Patient erhielt am dritten Tag postoperativ zwei Erythrozytenkonzentrate. Sein intraoperativer Blutverlust betrug 500 ml. In der Vergleichsgruppe wurde bei zwei Patienten intraoperativ das Nierenbeckenkelchsystem eröffnet. Ein Patient erhielt ein Erythrozytenkonzentrat bei einem Blutverlust von 800 ml, der andere erhielt zwei Erythrozytenkonzentrate bei einem Blutverlust von 550 ml aufgrund seines schlechteren Allgemeinzustandes.

3.4 Postoperative Ergebnisse

3.4.1 Serumkreatinin

Vor und nach der Nierenteilresektion wurde bei allen 30 Patienten der Serumkreatininwert bestimmt. Der Normwert liegt bei Männern zwischen 0,5 - 1,1 mg/dl und bei Frauen zwischen 0,5 - 0,9 mg/dl. In der Quixil[®]-Gruppe lag der präoperative Kreatininwert im Durchschnitt bei 1,14 mg/dl ($\pm 0,37$), dagegen in der Vergleichsgruppe bei 0,93 mg/dl ($\pm 0,31$). Die postoperativen Serumkreatininwerte waren durchschnittlich in beiden Gruppen erhöht. Quixil[®]-Gruppe vs. Vergleichsgruppe 1,3 mg/dl ($\pm 0,73$) vs. 1,15 mg/dl ($\pm 0,23$). Die Entwicklung der Serumkreatininwerte ist für alle Patienten der beiden Gruppen graphisch in Abbildung 3.3 und Abbildung 3.4 dargestellt.

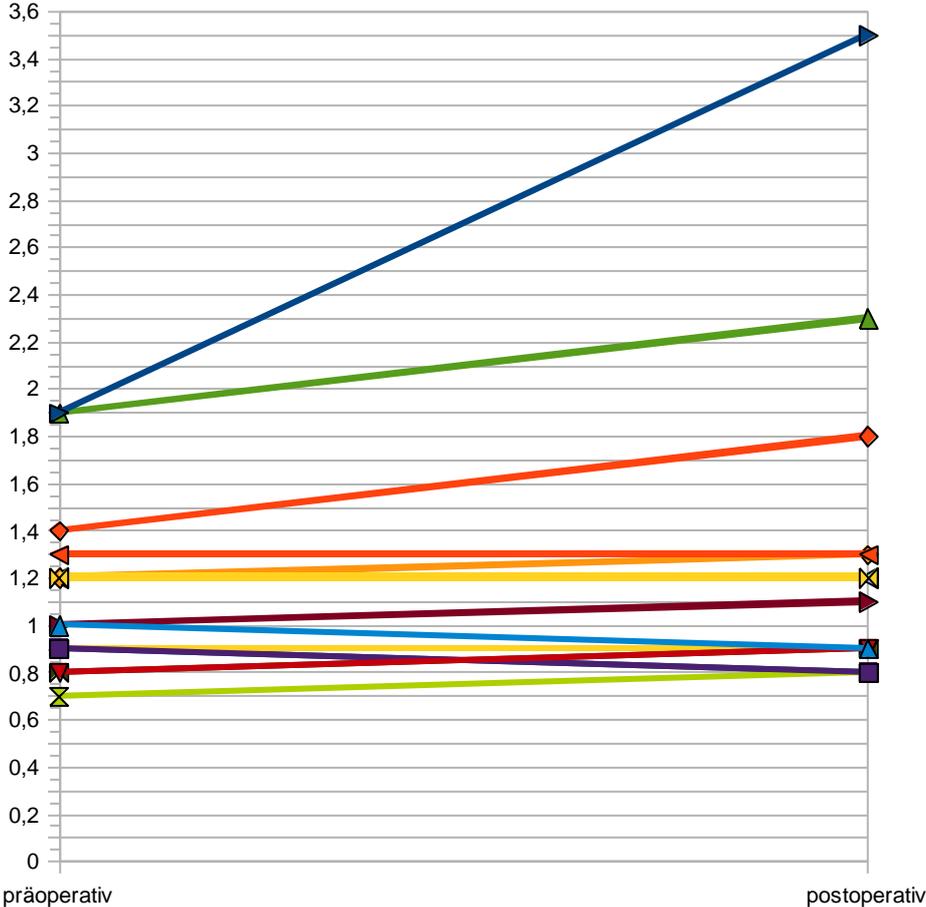


Abbildung 3.3: Entwicklung der Serumkreatininwerte (mg/dl), Quixil®-Gruppe

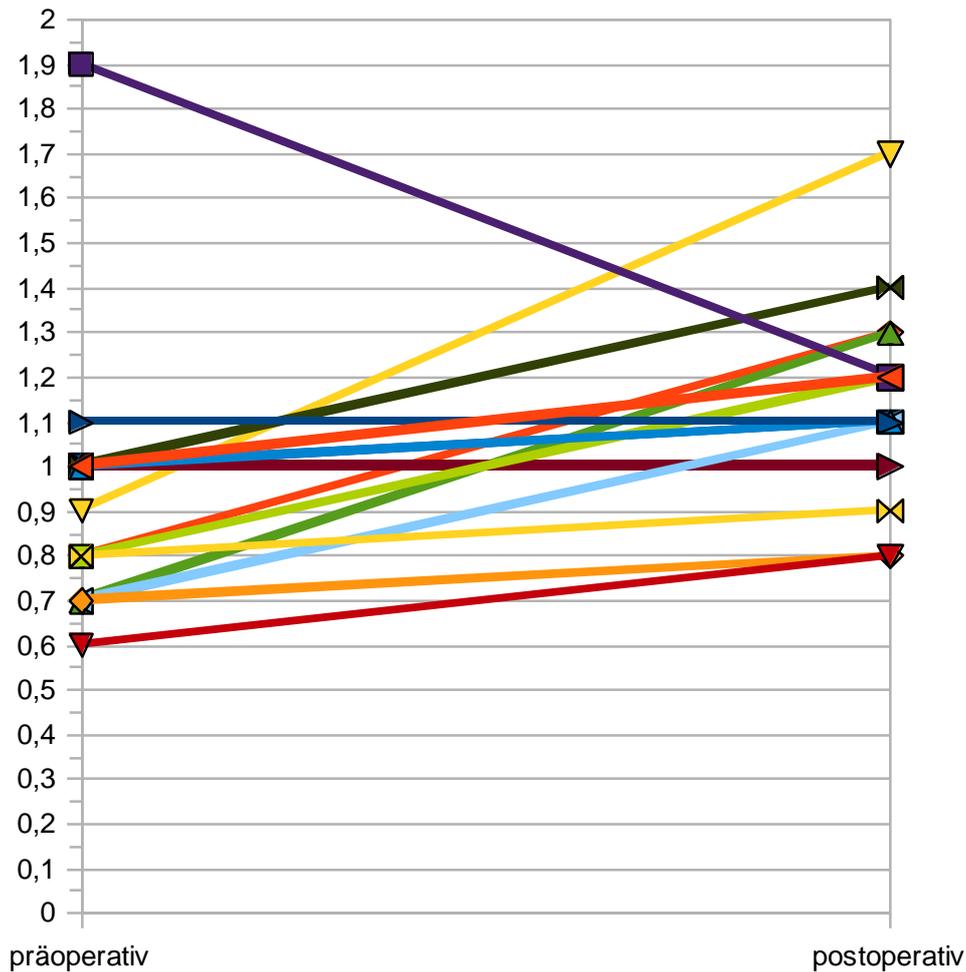


Abbildung 3.4: Entwicklung der Serumkreatininwerte (mg/dl), Vergleichsgruppe

Abbildung 3.5 zeigt eine Übersicht über die Differenzen der Serumkreatininwerte. Nahezu alle Differenzen sind größer Null, d.h. in beiden Gruppen steigt der Kreatininwert nach der Operation. In der Quixil[®]-Gruppe steigt der Serumkreatininwert jedoch im Median nur um 0,1 mg/dl, in der Vergleichsgruppe im Median um 0,2 mg/dl. Um zu bestimmen, ob die intraoperativ angewandte Methode zur Blutstillung Einfluss auf den Anstieg des Serumkreatinins hat, wurde die Differenz der präoperativen und der postoperativen Serumkreatininwerte genauer untersucht. Auch hier kam der T-Test zur Anwendung. Tabelle 3.6 zeigt die dafür notwendigen Kenngrößen. Der ermittelte p-Wert von 0,456 ist größer als 0,05 und somit kann die Annahme, dass der Serumkreatininwert von der Gruppenzugehörigkeit abhängt nicht bestätigt werden.

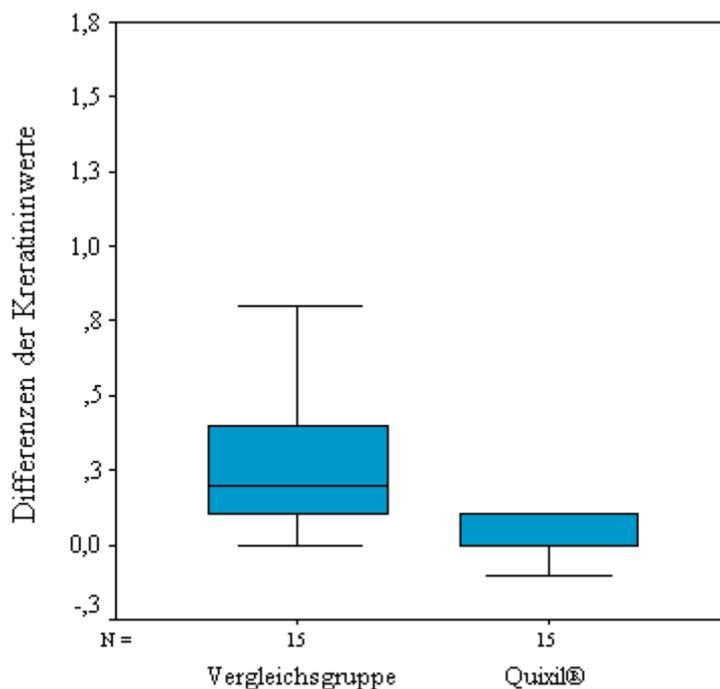


Abbildung 3.5: Differenzen der Kreatininwerte

Gruppenzugehörigkeit	Mittelwert	n	Standardabweichung
Quixil®	0,1733	15	0,42337
Vergleichsgruppe	0,2133	15	0,34401
Insgesamt	0,1933	30	0,38369

Tabelle 3.6: Differenzen der Kreatininwerte

3.4.2 Hämoglobin

Vor und nach der Nierenteilresektion wurde bei allen 30 Patienten der Hämoglobinwert bestimmt. Der Normwert liegt altersabhängig zwischen 12 – 16 g/dl und 14 – 18 g/dl. Bei älteren Patienten ist ein niedriger Wert normal. In der Quixil®-Gruppe lag der präoperative Hämoglobinwert im Durchschnitt bei 13,73 g/dl ($\pm 1,41$), dagegen in der Vergleichsgruppe bei 13,63 g/dl ($\pm 1,55$). Die postoperativen Hämoglobinwerte waren bei allen Patienten niedriger als der präoperative Ausgangswert. Er lag bei der Quixil®-Gruppe im Durchschnitt bei 11,29 g/dl ($\pm 0,73$) und bei der Vergleichsgruppe bei 10,61 g/dl ($\pm 1,53$). Die Entwicklung der

Hämoglobinwerte ist für alle Patienten der beiden Gruppen graphisch in Abbildung 3.6 und Abbildung 3.7 dargestellt.

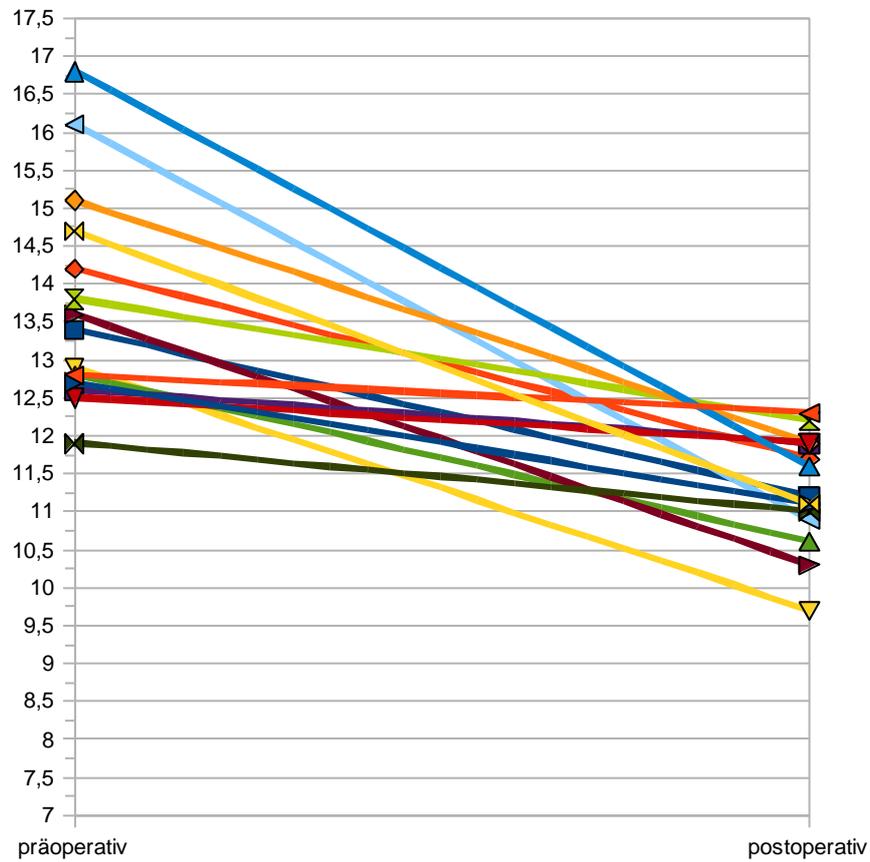


Abbildung 3.6: Entwicklung der Hämoglobinwerte (g/dl), Quixil®-Gruppe

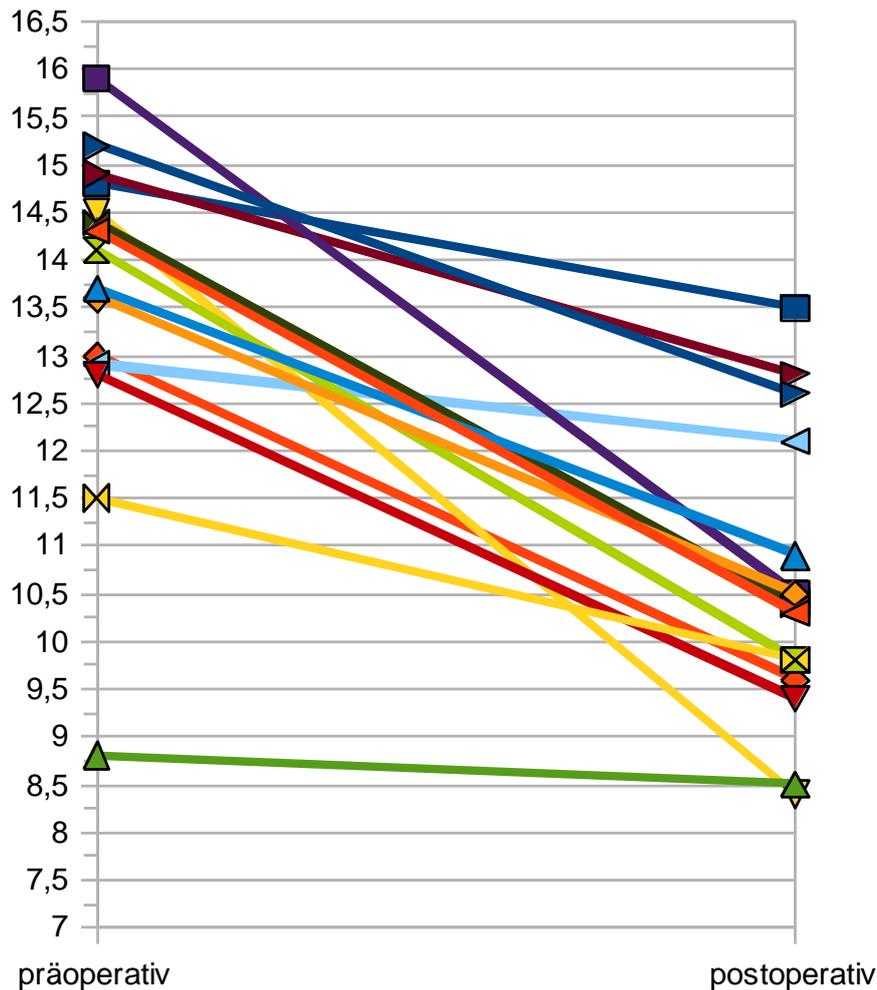


Abbildung 3.7: Entwicklung der Hämoglobinwerte (g/dl), Vergleichsgruppe

Um zu bestimmen, ob die intraoperativ angewandte Methode zur Blutstillung Einfluss auf den Abfall des Hämoglobins hat, wurde die Differenz der präoperativen und der postoperativen Hämoglobinwerte genauer untersucht. Alle Differenzen sind größer Null, d.h. in beiden Gruppen sinkt der Hämoglobinwert nach der Operation. In der Quixil[®]-Gruppe sinkt das Hämoglobin jedoch im Median nur um 2,2 g/dl, in der Vergleichsgruppe im Median um 3,1 g/dl. Auch hier kam der T-Test zur Anwendung. Tabelle 3.7 zeigt die dafür notwendigen Kenngrößen. Der ermittelte p-Wert von 0,423 ist größer als 0,05 und somit kann die Annahme, dass der Hämoglobinwert von der Gruppenzugehörigkeit abhängt nicht bestätigt werden.

Gruppenzugehörigkeit	Mittelwert	n	Standardabweichung
Quixil®	2,5429	15	1,51998
Vergleichsgruppe	3,0200	15	1,62797
Insgesamt	2,7267	30	1,57829

Tabelle 3.7: Differenzen der Hämoglobinwerte

3.4.3 Krankenhausverweildauer

Die Patienten der Quixil®-Gruppe waren im Durchschnitt 9,9 (\pm 2) Tage nach dem operativen Eingriff im Krankenhaus. Im Vergleich dazu waren die Patienten der Vergleichsgruppe im Durchschnitt zwei Tage länger im Krankenhaus, 11,8 (\pm 4) Tage. Eine Übersicht zeigt Tabelle 3.8. Vergleicht man die Mittelwerte der beiden Gruppen durch einen T-Test, erhält man einen p-Wert von 0.095. Somit ist die Krankenhausverweildauer statistisch nicht vom angewendeten OP-Verfahren abhängig.

Gruppenzugehörigkeit	Mittelwert	n	Standardabweichung
Quixil®	9,93	15	2,017
Vergleichsgruppe	11,80	15	3,668
Insgesamt	10,87	30	3,060

Tabelle 3.8: Mittlere Krankenhausverweildauer

3.4.4 Sonstiges

Die Patienten wurden alle mit einer Hautklammerung versorgt. Bei allen 30 Patienten waren die Wundverhältnisse zu jeder Zeit reizlos. Die Klammern konnten regelgerecht am 10. postoperativen Tag entfernt werden. Alle Patienten waren zu jeder Zeit fieberfrei.

3.5 Nachuntersuchungen

3.5.1 Sonographiebefunde

Am siebten postoperativen Tag wurde bei allen Patienten eine sonographische Darstellung der operierten Niere angefertigt. Bei keinem der Patienten konnte ein Urinom diagnostiziert wer-

den. In der mit Quixil[®] versorgten Gruppe wurde bei drei Patienten (20 %) ein Hämatom festgestellt. Dieses war bei allen drei Patienten unter 3 cm groß. Bei der Vergleichsgruppe war nur bei einem der 15 Patienten (7 %) ein Hämatom sonographisch feststellbar. Das Hämatom hatte eine Größe von ca. 4 cm. Um statistisch zu überprüfen, ob zwischen den beiden Merkmalen Gruppenzugehörigkeit und Hämatom ein signifikanter Zusammenhang besteht, wurde der Chi-Quadrat Test durchgeführt. Mit den Werten aus Tabelle 3.9 ergibt sich ein Chi-Quadrat-Koeffizient von 1,154. Bei dem festgelegten Niveau von $\alpha = 0,05$ ist der vorgegebene Wert 3,84. Hier gilt: $1,154 < 3,84$. Somit ist die Gruppenzugehörigkeit statistisch nicht signifikant in Bezug auf die Entwicklung eines Hämatoms. In Abbildung 3.8 sind die relativen und absoluten Häufigkeiten der Variablen „Sonographie“ in Balkendiagrammen dargestellt.

		Sonographie, 0 = unauffällig, 1 = Hämatom, 2 = Urinom			Gesamt
		unauffällig	Hämatom	Urinom	
Gruppenzugehörigkeit	Vergleichsgruppe	14	1	-	15
	Quixil [®] -Gruppe	12	3	-	15
Gesamt		26	4	-	30

Tabelle 3.9: Sonographiebefunde

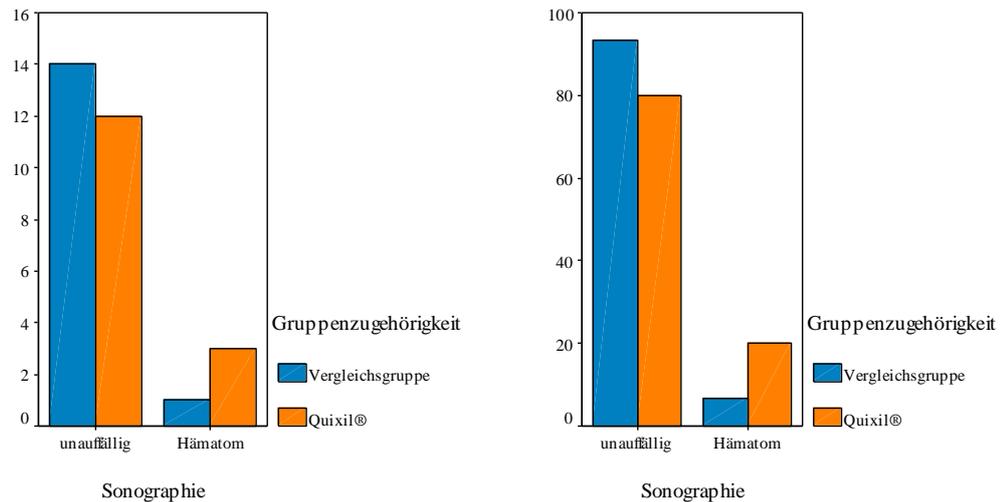


Abbildung 3.8: Sonographiebefunde (Absolutwerte links, Prozentwerte rechts)

3.5.2 IUG Befunde

Ebenfalls wurde am siebten postoperativen Tag ein Intravenöses Ausscheidungsurogramm (IUG) angefertigt. Aufgrund von Kontrastmittelallergien oder einer zu schlechten Nierenfunktion bei Patienten mit einer Einzelniere konnte diese Untersuchung nicht bei allen 30 Patienten der Studie durchgeführt werden. In der Quixil[®]-Gruppe wurde das IUG bei neun (60 %) von 15 Patienten durchgeführt. In der Vergleichsgruppe erfolgte die Untersuchung bei elf (73 %) der 15 Patienten. Es wurde bei einem Patienten von den neun untersuchten Patienten der Quixil[®]-Gruppe ein Extravasat festgestellt. Ebenso war nur ein Patient mit einem Extravasat unter den elf untersuchten Patienten der Vergleichsgruppe. Tabelle 3.10 zeigt alle Ergebnisse, die für die Anwendung eines Chi-Quadrat-Tests benötigt werden. Hiermit soll überprüft werden, ob zwischen der Gruppenzugehörigkeit und dem Merkmal Extravasat ein statistisch signifikanter Zusammenhang besteht. Der berechnete Koeffizient beträgt 0,622, der vorgegebene Wert beträgt 5,99. Es gilt: $0,622 < 5,99$. Somit ist das Ergebnis des IUG unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit. In Abbildung 3.9 sind die absoluten und relativen Häufigkeiten für die Variable „IUG“ in Balkendiagrammen dargestellt.

		IUG, 0 = unauffällig, 1 = Extravasat, 2 = Untersuchung nicht durchführbar			Gesamt
		unauffällig	Extravasat	Untersuchung nicht durchführbar	
Gruppenzugehörigkeit	Vergleichsgruppe	10	1	4	15
	Quixil®-Gruppe	8	1	6	15
Gesamt		18	2	10	30

Tabelle 3.10: IUG Befunde

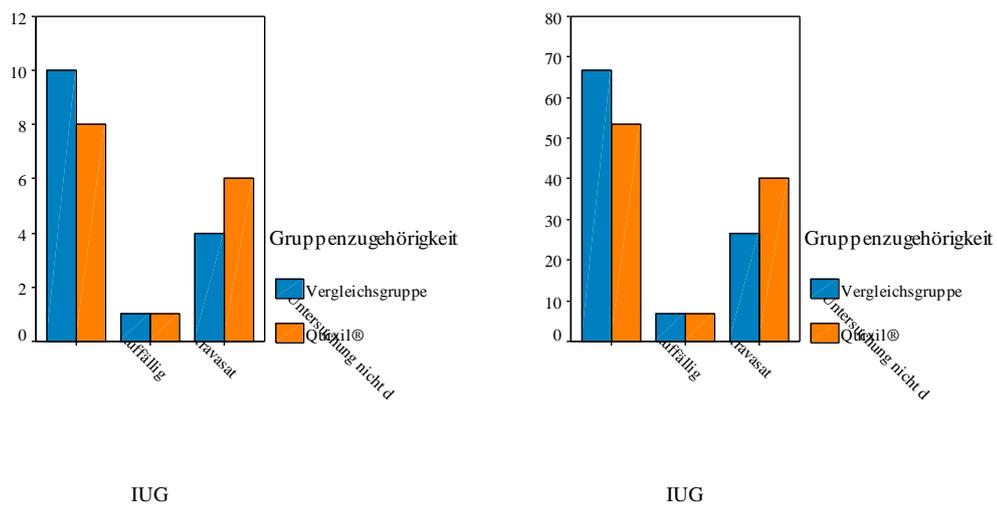


Abbildung 3.9: IUG Befunde (Absolutwerte links, Prozentwerte rechts)

4 Diskussion

4.1 Teilnephrektomie

4.1.1 Steigende Indikation

In den letzten Jahren ist die Indikation für Nierenteilresektionen erheblich gestiegen. Bessere Untersuchungsmethoden wie die Sonographie des Abdomens und die Computertomographie machen es möglich, immer kleinere Raumforderungen in der Niere in immer früheren Stadien zu diagnostizieren [19].

4.1.2 Grenzen der Teilnephrektomie durch die Tumorgröße

Studien haben ergeben, dass keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung von Nierenzellkarzinomen mittels partieller und radikaler Nephrektomie bestehen [2, 6, 23, 30]. Die Tumoren dürfen dabei eine bestimmte Größe nicht überschreiten, ansonsten besteht die Gefahr eines lokalen Rezidivs. Hier schwanken die Angaben in der Literatur zwischen 4 - 7 cm [1, 2, 25]. Studien mit guten Ergebnissen für Teilnephrektomien wurden bei Patienten mit Tumorstadien T1a durchgeführt [2]. Bei Patienten mit höheren Tumorstadien kann ebenfalls die Teilnephrektomie als Therapieform angewendet werden. In diesem Fall ist eine genauere präoperative Abklärung notwendig [19]. Hier sollte sehr sorgfältig der Nutzen einer partiellen Nephrektomie für den Patienten abgewogen werden. Wenn es im Falle einer Teilnephrektomie zu einem Rezidiv kommt, muss der Patient die Risiken einer erneuten Operation auf sich nehmen. Becker et al. berichten über Patienten mit T1b Tumorstadien die kurze Zeit nach einer Teilnephrektomie aufgrund postoperativem Blutverlust und Urineleakage erneut operiert werden mussten. Dies hätte durch eine geplante Totalnephrektomie vermieden werden können [2]. Mit zunehmender Größe des Tumors steigt die Gefahr, dass der Tumor

einen höheren Malignitätsgrad erreicht. Hier besteht immer das Risiko von Mikrometastasen, die sich zum Zeitpunkt der Operation bereits abgesetzt haben. Kleine Tumoren sind häufiger benigne, so dass dieses Risiko hier im Hintergrund steht [2]. Die Mortalitätsrate für Nierenteilresektionen im Vergleich zu Totalnephrektomien wird durch das Vorhandensein der Mikrometastasen nicht erhöht, da der Patient in einem weiteren Eingriff nephrektomiert werden kann [2]. Wenn eine sorgfältige präoperative Abklärung des Patienten erfolgt und die Kriterien bezüglich Tumorgröße und Stadium erfüllt sind, stellt die Teilnephrektomie eine sinnvolle Alternative für die Totalnephrektomie dar. Auch das Langzeitüberleben der Patienten die aufgrund von Nierentumoren teilnephrektomiert wurden entspricht dem von Patienten nach radikaler Nierentfernung [9]. Es sind keine Langzeitkomplikationen wie Hypertonie, Niereninsuffizienz oder Proteinurie bekannt [4].

4.1.3 Risiko für lokale Rezidive

In der aktuellen Literatur wird das Risiko für lokale Rezidive bei Nierenteilresektion sehr kontrovers diskutiert. Wie schon in Kapitel 1.1.4 und 1.1.5 aufgezeigt wurde, werden für sorgfältig evaluierte Patienten die gleichen postoperativen Ergebnisse nach Teilnephrektomie erzielt wie nach radikaler Nephrektomie. Am wichtigsten ist hierbei für den Patienten die Tumorfreiheit. Dennoch besteht bei dem Verfahren, bei dem ein Teil der Niere im Patienten belassen wird, das Risiko eines lokalen Rezidivs.

Sicherheitsabstand bei Nierenteilresektion

In einer retrospektiven Studie von William J. Harmon et al. wurde untersucht, ob ein 1,0 cm breiter tumorfreier Resektionsrand bei Nierenteilresektionen nötig ist, um Rezidive zu verhindern. Hierfür wurden Daten von 67 Patienten (48 Männer und 19 Frauen), die wegen Nierenzellkarzinomen zwischen 1990 und 2000 teilnephrektomiert wurden, verglichen. Das Durch-

schnittsalter betrug 59 Jahre und die mittlere Tumorgröße 3,0 cm (0,9 – 11,0 cm). Bei sieben der Patienten wurde ein tumorbefallener Resektionsrand festgestellt. Einer von ihnen starb neun Monate nach der Operation an Metastasen, ein weiterer entwickelte fünf Monate nach der Nierenteilresektion ipsilateral ein Rezidiv. Die restlichen fünf Patienten überlebten ohne Anzeichen eines Rezidivs. Die durchschnittliche Nachsorgezeit für diese sieben Patienten betrug 29 Monate (siehe auch Tabelle 4.1).

Randstatus	Patienten (n)	Mittlere Nachsorgezeit (Monate)	kein Rezidiv	an Krankheit verstorben	Lokales Rezidiv	Metasta- sen
Positiv	7	29	5	1	1	-
Negativ						
<1 mm	11	50	9	-	1*	2*
>1 mm	49	73	49	-	-	-

* Ein Patient hatte gleichzeitig ein lokales Rezidiv und Metastasen

Tabelle 4.1: Randstatus nach Krebskontrolle, nach [5]

Die übrigen 60 Patienten wiesen einen tumorfreien Rand auf. Bei elf Patienten betrug der Abstand zum Tumorgewebe weniger als 1 mm. Zwei aus dieser Gruppe entwickelten Metastasen, einer davon zusätzlich ein lokales Rezidiv. Die durchschnittliche Nachsorgezeit betrug bei dieser Gruppe 50 Monate. Bei den übrigen Patienten mit einem tumorfreien Resektionsrand größer als 1mm wurden bei einer Nachsorgezeit von durchschnittlich 73 Monaten weder Anzeichen eines Rezidivs noch Metastasen gefunden.

Aufgrund dieser Ergebnisse erscheint es sinnvoll, bei einer Nierenteilresektion einen tumorfreien Rand von mindestens 1 mm sicherzustellen, um lokale Rezidive zu vermeiden [5]. Weitere Studien zeigen, dass sich ein zu groß gewählter Abstand zwischen Tumor und gesundem Gewebe negativ auf die verbleibende Nierenfunktion auswirkt. Dies sollte unbedingt vermieden werden, denn der zentrale Punkt der partiellen Nephrektomie besteht darin, eine möglichst gute Nierenfunktion zu erhalten. Dies ist v. a. für Patienten wichtig, die nur noch

eine Niere haben. Deshalb sollte der Abstand nur so groß wie nötig gewählt werden, um tumorfreie Ränder sicherzustellen [21, 22, 24].

Multizentrische Nierenzellkarzinome

Das Verfahren der Nierenteilresektion wird nicht nur durch die Größe der Tumoren und das Tumorstadium eingeschränkt, sondern auch durch das Auftreten von multizentrischen Nierenzellkarzinomen. Die Inzidenz dieser multifokalen Tumoren liegt bei 4,4 - 25 % [22]. Das Auftreten korreliert mit der Tumorgöße und dem histopathologischen Grad des Nierenzellkarzinoms. In einer Studie von Schlichter et al. wurde das Auftreten multizentrischer Nierenzellkarzinome bei 327 Patienten untersucht. Alle Studienteilnehmer unterzogen sich einer Teilnephrektomie. Bei Tumoren mit einer Größe < 20 mm treten äußerst selten (2,4 %) weitere Tumoren in der befallenen Niere auf. Bei größeren Tumoren (> 20 mm) wurden bei 20,0 % multizentrische Läsionen gefunden. Die Tumoren, bei denen Multizentrität festgestellt wurde waren zwischen 21 mm und 40 mm groß. Auch fand man eine Abhängigkeit zwischen dem Tumorgrad und dem Auftreten multizentrischer Tumoren. Von 105 Grad 1 Tumoren fand man 14 multizentrische Nierenzellkarzinome (13,3 %). Deutlich mehr waren es bei Grad 2 Tumoren (41 von 208, 19,7 %). 6 von 48 Patienten (12,5 %) zeigten Multizentrität bei Grad 3 Tumoren. Die Inzidenz der präoperativ durch Ultraschall und Computertomographie diagnostizierten multizentrischen Nierenzellkarzinome variiert zwischen 7 % und 25 % [19]. Diese Studie zeigt, dass multizentrische Nierenzellkarzinome ab einer Tumorgöße von >20 mm häufiger auftreten und somit das Risiko eines lokalen Rezidivs bei Nierenteilresektion steigt. Auch mit guter präoperativer Evaluation ist das Vorliegen von Multizentrität nicht ausgeschlossen. Diese Tatsache stellt hohe Anforderungen an den jeweiligen Operateur. Da präoperativ ein multizentrisches Nierenzellkarzinom nicht sicher ausgeschlossen werden kann, sollte intraoperativ zusätzlich eine Ultraschalluntersuchung durchgeführt werden. Aber auch hiermit

können Läsionen $< 0,5$ cm nicht sicher dargestellt werden [27]. Nach einer Studie von Michael L. Blute et al. sollen intraoperativ Gefrierschnellschnitte erstellt werden, wenn das Auftreten multizentrischer Läsionen gesichert ist. Ergibt die Untersuchung einen malignen Befund sollte die Teilnephrektomie durch eine radikale Nephrektomie ersetzt werden. Erweist sich das Ergebnis der Schnellschnittuntersuchung als benigne, so kann die Teilnephrektomie durchgeführt werden, ohne höheres Risiko eines Rezidivs für den Patienten [27]. Wichtig ist, dass sich die Operateure der Tatsache multizentrischer Nierenzellkarzinome bewusst sind und die Patienten präoperativ entsprechend abgeklärt werden (siehe 1.1.4/1.1.5).

4.1.4 Laparoskopische versus offene Nierenteilresektion

Die laparoskopische Nierenteilresektion hat sich durch die technische Entwicklung und die größer werdende Erfahrung zahlreicher Operateure auf dem Gebiet der Laparoskopie zu einer echten Alternative der offenen Teilresektion entwickelt. Dennoch muss dieses Verfahren mit Bedacht gewählt werden.

In einer Studie der Cleveland Clinic mit 200 Patienten, die aufgrund eines Nierenzellkarzinoms in Behandlung waren, wurden die Ergebnisse beider Methoden miteinander verglichen. Die Aufnahmekriterien für diese Studie waren für beide Gruppen zu jeweils 100 Patienten annähernd gleich. Die durchschnittliche Tumorgöße war in der Laparoskopiegruppe kleiner (2,8 cm vs. 3,3 cm). Die Indikation für die Operation war für die offen operierte Gruppe häufiger ein maligner Tumor. Die minimal invasive Methode mittels Laparoskopie zeigte Vorteile durch kurze Operationszeiten (3,0 vs. 3,9 Stunden), geringeren Morphinbedarf (20,2 mg vs. 252,5 mg) und in der Krankenhausverweildauer (2 vs. 5 Tage). Auch erholten sich diese Patienten deutlich schneller (4 vs. 6 Wochen). Das mittlere präoperative Serumkreatinin (1,0 mg/dl) sowie die postoperativen Werte waren in beiden Gruppen gleich (1,1 mg/dl -

1,2 mg/dl). In der Gruppe der mittels Laparoskopie operierten Patienten wurde bei drei ein positiver Resektionsrand festgestellt. Ebenso traten in dieser Gruppe häufiger intraoperative (5 % vs. 0 %) und postoperative urologische (11 % vs. 2 %) Komplikationen auf. Die Rate der Gesamtkomplikationen war in beiden Gruppen gleich. Dieser Vergleich zeigt, dass die offene Nierenteilresektion der Standard bei kleinen Nierenzellkarzinom bleibt. Bei der Laparoskopie treten mehr intraoperative und urologische Komplikationen auf und die warme Ischämiezeit ist länger [11, 13].

Diese Ergebnisse zeigen, dass die Technik der laparoskopischen Teilnephrektomie unbedingt weiter verbessert werden muss, damit die Patienten von den Vorteilen der minimal invasiven Chirurgie profitieren können. Die Tatsache, dass bei laparoskopischen Verfahren mehr positive Resektionsränder resultieren [34], darf nicht vernachlässigt werden. In einer Studie von Link et al. hatten 3,5 % (223 Patienten) einen positiven Resektionsrand nach laparoskopischer Teilnephrektomie, in einer weiteren Studie von Singh et al hatten 3 % (100 Patienten) einen positiven Resektionsrand und keiner der 100 Patienten, die offen teilnephrektomiert wurden [34]. Ist der Tumor chirurgisch nicht vollständig entfernt, steigt die Wahrscheinlichkeit für ein lokales Rezidiv. Muss der Patient aufgrund dessen nochmals operiert werden, kann nicht mehr von einem Profit der minimal invasiven Chirurgie gesprochen werden. Auch die häufiger auftretenden intraoperativen Komplikationen müssen in Zukunft noch deutlich reduziert werden. Bei kleinen Tumoren ist die Komplikationsrate relativ klein, da auch hier meistens der Zugang einfach ist. Die Tendenz geht aber dahin, dass immer größere Tumoren (auch > 4,0 cm), die tiefer im Nierengewebe liegen, laparoskopisch operiert werden. Die Tiefe des Tumors korreliert aber mit dem peri- und postoperativen Blutverlust [35]. Hier ist viel Erfahrung vom Operateur notwendig um große Blutungen zu vermeiden und die warme

Ischämiezeit nicht zu sehr zu verlängern. Um den Blutverlust zu kontrollieren muss die Technik noch stärker standardisiert werden. Die laparoskopische Teilnephrektomie ist mit Sicherheit ein gutes Verfahren, Patienten mit Nierentumoren kurativ zu behandeln. Es müssen aber noch kontinuierlich Verbesserungen erfolgen, um den gleichen Standard der offenen Teilnephrektomie zu erreichen.

4.2 Hämostyptika

4.2.1 Vorteile lokaler Hämostyptika

In einigen aktuellen Studien wurden der Nutzen und die Effektivität von humanen Fibrinklebern in der operativen Medizin getestet. In vielen Bereichen der Chirurgie konnte durch den Einsatz von Fibrinklebern ein Vorteil für die Patienten durch eine schnellere Hämostase erreicht werden [15, 18, 31]. In einer Studie von Rousou et al. wurde bei 333 Patienten in der Herzchirurgie ein humaner Fibrinkleber verwendet. Man erzielte dadurch nicht nur eine geringere Zeit bis zur vollständigen intraoperativen Blutstillung, die Patienten profitierten auch bezüglich des Blutverlustes und der Krankenhausverweildauer [36]. In dieser randomisierten prospektiven Studie wurde die Effizienz von Quixil[®] getestet. Bei den intraoperativ gemessenen Parametern, Operationsdauer, Abklemmzeit der Niere und Blutverlust, konnte kein signifikanter Unterschied zu der konventionellen Vernähung des Resektionsrandes festgestellt werden. Bei zwei der mit Quixil[®] versorgten Patienten konnte aber intraoperativ keine ausreichende Hämostase erzielt werden. Trotz Anwendung des humanen Fibrinklebers nach Anleitung, musste der Resektionsrand der Nieren mit Matratzennähten verschlossen werden. Erst danach war eine ausreichende Hämostase gesichert. In der Vergleichsgruppe war bei allen 15 Patienten nach kurzer Zeit die Blutung hinreichend gestillt.

In beiden Gruppen wurden jeweils 2 Patienten transfusionspflichtig. In der Quixil[®]-Gruppe wurde bei einem Patient die A. lienalis verletzt und er wurde splenektomiert. Der deutlich höhere Blutverlust ist also nicht auf die Anwendung des Fibrinklebers zurückzuführen. Bei dem zweiten Patienten dieser Gruppe ist jedoch keine intraoperative Komplikation aufgetreten. In der Vergleichsgruppe wurde bei beiden transfusionspflichtigen Patienten intraoperativ das Nierenbeckenkelchsystem verletzt, was für den höheren Blutverlust verantwortlich war. In Hinblick auf den Blutverlust ist die Standardmethode dem humanen Fibrinkleber vorzuziehen.

Bezüglich des Anstiegs der Serumkreatininwerte in Abhängigkeit der intraoperativ angewendeten Methode zur Blutstillung lässt sich zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied feststellen. Die postoperativen Kreatininwerte waren in beiden Gruppen im Durchschnitt etwas erhöht. Auch die Differenzen der prä- und postoperativen Serumkreatininwerte ergaben keine statistisch signifikanten Unterschiede. Die gemessenen Hämoglobinwerte waren in beiden Gruppen postoperativ erniedrigt, es wurden aber keine statistisch signifikanten Unterschiede ermittelt. Die Nachuntersuchungen am siebten postoperativen Tag mittels Sonographie und IUG zur Prüfung der Effizienz der beiden Methoden ergaben ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede. Auf den ersten Blick erschienen die postoperativen Komplikationen wie Hämatom und Urinom in der Gruppe der Quixil[®] Patienten höher, was aber durch einen statistischen Test nicht bewiesen werden konnte (siehe Kapitel 4.1, 4.2).

Die von uns beobachtete Wundheilung aller 30 in die Studie aufgenommenen Patienten erfolgte komplikationslos. Die Entfernung des Klammermaterials konnte bei allen Patienten regelrecht erfolgen. Die Anwendung des humanen Fibrinklebers zeigte keinen statistischen

Vorteil für die Patienten in Bezug auf die mittlere Krankenhausverweildauer. Im Mittel waren die Patienten, die mit Quixil[®] behandelt wurden 9,93 Tage im Krankenhaus, die Patienten der Vergleichsgruppe dagegen 11,80, wobei bei einem Patientenkollektiv von jeweils 15 Patienten pro Gruppe diese Zahlen statistisch nicht signifikant sind.

Im Gegensatz zu vielen anderen Studien zeigen unsere Ergebnisse keinen direkten Vorteil des humanen Fibrinklebers Quixil[®] gegenüber der Methode des konventionellen Vernähens der Nierenresektionsfläche. Siemer et al. haben den humanen Fibrinkleber TachoSil[®] bei Nierenteilresektionen getestet und einen signifikanten Unterschied gegenüber der konventionellen Methode festgestellt. Der Fibrinkleber zeigte deutlich besserer Ergebnisse bezüglich der intraoperativen Blutstillung [18].

Die demographischen Daten unserer Studie waren bezüglich Alter und Geschlecht ausgeglichen. Die Tumorgröße der beiden Gruppen war im Median annähernd gleich. Mit einer Gesamtpatientenzahl von lediglich 30 Patienten ist die Aussagekraft der statistischen Tests nur begrenzt.

Da die Anwendung von humanen Fibrinklebern eine atraumatische Alternative gegenüber der konventionellen Naht der Nierenresektionsfläche darstellt, sollte der Gebrauch von Quixil[®] und anderen humanen Fibrinklebern unbedingt weiter im Rahmen von Studien getestet werden. Da Nierenteilresektionen häufig bei Patienten mit Einzelniere durchgeführt werden, ist es wichtig, möglichst viel funktionsfähiges Nierengewebe zu erhalten. Das atraumatische Auftragen des Fibrinklebers stellt ein geringeres Risiko für Ischämien dar als die Gewebenaht. Somit werden Nekrosen vermieden und möglichst viel arbeitendes Nierengewebe erhalten. Auch die einfache und komplikationsarme Anwendung durch Aufspritzen des Fibrinklebers spart intraoperativ Zeit. Zeigt die Anwendung der Fibrinkleber eine echte Reduktion der Hämostasezeit, sollte der Gebrauch lokaler Hämostyptika zum Standard werden.

Die Fibrinkleber sind im Vergleich zu synthetischen Klebern biologisch verträglich und biologisch abbaubar. Bei ihrem Gebrauch kommt es zu keiner höheren Infektionsrate, Antikörperreaktionen, Gewebenekrose und ausgedehnter Fibrose. Die Resorption der entstandenen Fibrinklots wird während der normalen Wundheilung erreicht und benötigt, je nach operativem Verfahren und Menge der applizierten Fibrinklebers zwischen Tagen und Wochen.

4.2.2 Nachteile lokaler Hämostyptika

Viel diskutiert wurde auch die mögliche Gefahr der viralen Infektion durch die Verabreichung lokaler Hämostyptika. In den Anfängen war das Risiko einer Infektion mit Hepatitis B, C, HIV, Epstein-Barr-Virus, Herpes simplex, Humanem T-Zell Leukämie Virus, Zytomegalievirus und Varizella-Zoster Virus bei Applikation eines humanen Fibrinklebers sehr hoch. Durch die heute angewendeten Viruseliminationsverfahren bei der Herstellung der Fibrinkleber ist das Risiko bei einmaliger Anwendung minimal. Es gibt keine in der Literatur beschriebenen Fälle bei denen ernsthafte virale Erkrankungen durch Fibrinkleber übertragen wurden. Das Risiko wird ungefähr so hoch eingeschätzt wie bei Bluttransfusionen. 1:63000 und 1:103000 für Hepatitis B und C, 1:450000-660000 für HIV. Trotzdem sollte der Fibrinkleber nicht bei Neugeborenen, Kindern und Schwangeren zum Einsatz kommen. Es wurden Fälle in der Literatur beschrieben, bei denen das Parvovirus B19 übertragen wurde. Falls hier eine Erkrankung auftrat, verlief diese bei Erwachsenen und Kindern sehr milde, da die meisten Erwachsenen Antikörper gegen Parvovirus B19 haben

Ein weiterer Faktor, der bei der Anwendung von Quixil® beachtet werden muss, sind die höheren Kosten. Die Menge an Fibrinkleber, die für das Verkleben eines Nierenresektionsrandes benötigt wird, liegt zwischen 2 – 5 ml. Die Kosten pro Patient liegen dann bei ca. 150 Euro. Bei der konventionellen Methode betragen die Kosten pro Patient ca. 51 Euro.

5 Zusammenfassung

Durch eine verbesserte Diagnostik ist in den letzten Jahren die Indikation für Nierenteilresektionen stark gestiegen. Raumforderungen werden in immer früheren Stadien diagnostiziert und mehr Patienten werden mit Raumforderungen ≤ 4 cm operiert. Das Verfahren der Teilresektion hat sich aufgrund guter Ergebnisse als Standardverfahren durchgesetzt. Es werden auch Patienten mit einer zweiten, gesunden Niere teilnephrektomiert. Die Ergebnisse gleichen denen einer Totalnephrektomie, wenn der Nierentumor eine Größe von 7 cm nicht überschreitet und ein multizentrisches Nierenzellkarzinom ausgeschlossen werden konnte.

Der Gebrauch von lokalen Hämostyptika zeigt in einigen Bereichen der operativen Medizin, wie z. B. der Orthopädie oder der Leberchirurgie viele Vorteile gegenüber der herkömmlichen Methode mittels Naht. Oftmals wird durch den Fibrinkleber eine schnellere Hämostase erreicht. In unserer Studie wurde der Einfluss von Quixil[®] auf verschiedene Parameter getestet. Intraoperativ war kein signifikanter Unterschied bezüglich der Abklemmzeit der Niere und des Blutverlustes verglichen mit der konventionellen Methode zu verzeichnen. Postoperativ wurden die Patienten 30 Tage lang beobachtet. Während dieser Zeit war kein signifikanter Unterschied im Verlauf der Serumkreatininwerte zwischen den beiden Gruppen festzustellen. Die Veränderungen der präoperativen und postoperativen Hämoglobinwerte waren im Vergleich statistisch ebenfalls nicht relevant. Keine Gruppe zeigte vermehrt Hämatome oder Urinome im Bereich der Resektionsstelle. Die Wundbehandlung verlief bei allen 30 Studienpatienten komplikationslos. Weitere Probleme wie Infektionen oder Nachblutungen traten bei keinem der Patienten auf.

Insgesamt konnte durch den Gebrauch des humanen Fibrinklebers Quixil[®] zum Verschluss des Resektionsrandes bei Nierenteilresektion kein statistisch signifikanter Unterschied zu der konventionellen Nahttechnik gezeigt werden. Wir sind jedoch der Meinung, dass Quixil[®] unbedingt in weiteren, größeren Studien getestet werden sollte, damit die Methode der atraumatischen Hämostase für eine gute intraoperative Versorgung von Patienten mit Nierenraumforderungen genützt werden kann.

6 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

6.1 Abbildungen

<i>Abbildung 1.1: Gustav Simon (*1824 - †1877), links und Vinzenz v. Czerny (*1842 - †1916) rechts [40, 41]</i>	<i>1</i>
<i>Abbildung 1.2: Kleiner Nierentumor rechts [38].....</i>	<i>3</i>
<i>Abbildung 1.3: Großer Nierentumor rechts [38].....</i>	<i>3</i>
<i>Abbildung 2.1: BAC und Thrombin [16]</i>	<i>26</i>
<i>Abbildung 2.2: Gerinnungssystem [37]</i>	<i>27</i>
<i>Abbildung 2.3: Wirkungsmechanismus von Quixil® [16]</i>	<i>28</i>
<i>Abbildung 2.4: Adapter für die Ampullen mit BAC und Thrombin [16].....</i>	<i>30</i>
<i>Abbildung 2.5: Aufschauben der Adapter auf die Spritze [16]</i>	<i>30</i>
<i>Abbildung 2.6: Aufziehen der Spritze mit BAC und Thrombin [16]</i>	<i>30</i>
<i>Abbildung 2.7: Lösen der Adapter [16]</i>	<i>31</i>
<i>Abbildung 2.8: Auftropfen von Quixil® [16].....</i>	<i>31</i>
<i>Abbildung 2.9: Aufsprühen von Quixil® [16].....</i>	<i>32</i>
<i>Abbildung 3.1: Abklemmzeit der Niere während der Operation</i>	<i>38</i>
<i>Abbildung 3.2: Blutverlust während der Operation.....</i>	<i>39</i>
<i>Abbildung 3.3: Entwicklung der Serumkreatininwerte (mg/dl), Quixil®-Gruppe.....</i>	<i>41</i>
<i>Abbildung 3.4: Entwicklung der Serumkreatininwerte (mg/dl), Vergleichsgruppe.....</i>	<i>42</i>
<i>Abbildung 3.5: Differenzen der Kreatininwerte.....</i>	<i>43</i>
<i>Abbildung 3.6: Entwicklung der Hämoglobinwerte (g/dl), Quixil®-Gruppe</i>	<i>44</i>
<i>Abbildung 3.7: Entwicklung der Hämoglobinwerte (g/dl), Vergleichsgruppe</i>	<i>45</i>
<i>Abbildung 3.8: Sonographiebefunde (Absolutwerte links, Prozentwerte rechts)</i>	<i>48</i>
<i>Abbildung 3.9: IUG Befunde (Absolutwerte links, Prozentwerte rechts)</i>	<i>49</i>

6.2 Tabellen

<i>Tabelle 1.1: Outcome von Patienten mit Nierenzellkarzinom nach Nierenteilresektion, nach [3]</i>	5
<i>Tabelle 1.2: Patientenmerkmale, nach [6]</i>	8
<i>Tabelle 1.3: Tumormerkmale, nach [6]</i>	8
<i>Tabelle 1.4: Überblick der Studienpatienten, nach [6]</i>	9
<i>Tabelle 1.5: Tabotamp[®]</i>	15
<i>Tabelle 1.6: Spongostan[®], nach [16]</i>	16
<i>Tabelle 2.1: BAC (Biological Active Component), nach [16]</i>	26
<i>Tabelle 2.2: Thrombin, nach [16]</i>	27
<i>Tabelle 2.3: Anwendungsgebiete für Quixil[®] laut Zulassung</i>	33
<i>Tabelle 3.1: Statistische Werte</i>	34
<i>Tabelle 3.2: Tumorklassifikation</i>	36
<i>Tabelle 3.3: Operationsdauer (min)</i>	36
<i>Tabelle 3.4: Abklemmzeit der Niere während der Operation (min)</i>	37
<i>Tabelle 3.5: Blutverlust während der Operation</i>	39
<i>Tabelle 3.6: Differenzen der Kreatininwerte</i>	43
<i>Tabelle 3.7: Differenzen der Hämoglobinwerte</i>	46
<i>Tabelle 3.8: Mittlere Krankenhausverweildauer</i>	46
<i>Tabelle 3.9: Sonographiebefunde</i>	47
<i>Tabelle 3.10: IUG Befunde</i>	49
<i>Tabelle 4.1: Randstatus nach Krebskontrolle, nach [5]</i>	52

6.3 Abkürzungen

Abkürzung	Bedeutung
A.	Arterie
BAC	Biological Active Component
BWK	Brustwirbelkörper
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
dl	Deziliter
FFP	Fresh Frozen Plasma
IUG	Intravenöses Ausscheidungsurogramm
M.	Musculus
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
TEP	Totalendoprothese
TNM	Klassifikation maligner Tumoren
z. B.	zum Beispiel
%	Prozent
°	Grad
®	Eingetragenes Markenzeichen

7 Literatur

1. Andrew C. Novick, Nephron-Sparing Surgery For Renal Cell Carcinoma, *Annu. Rev. Med.* 2002. 53:393-407
2. Steven C. Campbell, Andrew C. Novick, Expanding the Indications for Elective Partial Nephrectomy: Is this available?, *European Association of Urologie*, 2006, doi:10.1016
3. Robert G. Uzzo, Andrew C. Novick, Nephron Sparing Surgery For Renal Tumors: Indication, Techniques And Outcomes, *The Journal of Urologie*, 2001 Vol.166, 6-18nom
4. Humke U., Lindenmeir T., Siemer S., Ziegler M., Langzeitergebnisse organerhaltender Nierentumorchirurgie beim Nierenzellkarzinom: Überleben, Nierenfunktion und Bluthockdruckverhalten, *Journal für Urologie und Urogynäkologie*, 2001
5. Natania Y. Piper, Jay T. Bishoff, Christopher Magee, Jason M. Haffron, Robert C. Flanigan, Annemieke Mintiens, Hein P. Van Poppel, Ian M. Thompson, and William J. Harmon, Is a 1- cm Margin Necessary During Nephron-Sparing Surgery For Renal Cell Carcinoma?, *Urologie* 2001 58: 849-852
6. Brian P. Butler, M.D., Andrew C. Novick, M.D., David P. Miller, Ph.D., Steven A. Campbell, M.D., Mark R. Licht, M.D., Management of Small Unilateral Renal Cell Carcinomas: Radical Versus Nephron Sparing Surgery, *Urologie* 1995, Vol.45, Number 1
7. Steven. C. Campbell, MD, PhD, and Andrew C. Novick, MD, Surgical Technique and Morbidity of Elective Partial Nephrectomy, *Seminars in Urologic Oncology*, Volume 13, Number 4 (November), 1995: pp 281-287
8. A. C. Novick, Nephron-Sparing Surgery for Renal Carcinoma, *British Journal of Urology*, 1998, 82: 321-324
9. R. Zigeuner, F. Quehenberger, K. Pummer, P. Petritsch and G. Hubmer, Long-Term Results of Nephron-Sparing Surgery for Renal Cell Carcinoma in 114 Patients: Risk Factors for Progressive Disease, *BJU international*, 2003, 92: 567-571
10. Sagalowsky, Arthur I., Indications and Techniques for Nephron Sparing Surgery, *American Urological Association, Inc, Volume 154(4)*, 1995, pp 1319-1320
11. Inderbir S. Gill, Surena F. Matin, Mihir M. Desai, Jihad H. Kaouk, Andrew Steinberg, Ed Mascha, Julie Thornton, Mahmoud H. Sherief, Brenda Strzempkowski and Andrew C. Novick, Comparative Analysis of Laparoscopic Versus Open Partial Nephrectomie For Renal Tumors in 200 Patients, *The Journal of Urologie*, 2003, Vol. 170, 64-68
12. Ithaar H. Derweesh, Andrew C. Novick, Mechanism of Renal Ischaemic Injury and Their Clinical Impact, *BJU International*, 2005, 95, 948-950
13. Andrew C. Novick, Laparoscopic and Partial Nephrectomie, *American Association for Cancer Research*, 2004, Vol. 10, 6322s-6327s
14. Peter Albers, Axel Heidenreich, *Standardoperationen in der Urologie*, Thieme, Stuttgart, NY, 2006; 41-46
15. Johnson and Johnson, *Hämostyptika und Humaner Fibrinkleber, Lösungen für eine schnelle, zeitgemäße Hämostase und Versiegelung*

16. Johnson and Johnson, Wound Management, Quixil[®], Human Surgical Sealant, Product Monograph
17. Ali, Syed N. F.R.C.S. (Glasg.), F.R.C.S.I.; Moiemem, Maiem S. F.R.C.S. (Plast.), Use of Quixil Human Surgical Sealant in Achieving Hemostasis on a Skin Graft Recioient Site of a Fully Heparinized Patient, American Society of Plastic Surgeons, Volume 117(1), 2006, pp 339-340
18. Stefan Siemer, Sven Lahme, Stefan Altziebler, Stefan Machtens, Waltet Strohmaier, Hans-W. Wechsel, Peter Goebell, Nicolaus Schmeller, Ralph Oberneder, Jens-Uwe Stolzenburg, Hermann Becker, Werner Lüftenegger, Vilhelm Tetens, Hein Van Poppel, Efficacy and Safety of TachoSil[®] as Haemostatic Treatment versus Standard Suturing in Kidney Tumour Resection: A Randomised Prospective Study, European Association of Urology, 2007, doi: 10.1016
19. Andreas Schlichter, Heiko Wunderlich, Kerstin Junker, Hartwig Kosmehl, Dirk-Hendrik Zermann, Jörg Schubert, Where Are the Limits of Elective Nephron-Sparing Surgery in Renal Cell Carcinoma?, European Urology, 2000;37:517-520
20. Robert C. Flanigan, Debulking Nephrectomy in Metastatic Renal Cancer, Department of Urology, 2004, Vol. 10, 6335s-6341s
21. Suzette E. Sutherland, Martin I. Resnick, Gregory T. Maclennan and Howard B. Goldman, Does the Size of the Surgical Margin in Partial Nephrectomy for Renal Cell Cancer Really Matter?, The Journal of Urology, 2002, Vol. 167, 61-64
22. Elias A. Castilla, Louis S. Liou, Neil A. Abrahams, AMR Fergany, Lisa A. Rybicki, Jonathan Myles, and Andrew C. Novick, Prognostic Importance of Resection Margin Width After Nephron-Sparing Surgery for Renal Cell Carcinoma, Urology, 2002, 60: 993-997
23. Frank Steinbach, MD, Michael Stöckle, MD, and R. Hohenfellner, MD, Clinical Experience With Nephron-Sparing Surgery in the Presence of a Normal Contralateral Kidney, Seminars in Urologic Oncology, 1995, Volume 13, Number 4, pp: 288-291
24. Quan-Lin Li, Hong-Wei Guan, Qui-Ping Zhang, Li-Zhi, Zhang, Fa-Peng Wang, Yong-Ji Liu, Optimal Margin in Nephron Sparing Surgery for Renal Cell Carcinoma 4 cm or Less, European Urology 44, 2003, 448-451
25. Bradley C. Leibovich, Michael L. Blute, John C. Cheville, Christine M. Lohse, Amy L. Weaver and Horst Znicke, Nephron Sparing Surgery for Appropriately Selected Renal Cell Carcinoma Between 4 and 7 cm Results in Outcome Similar to Radical Nephrectomie, The Journal of Urology, 2004, Vol. 171, 1066-1070
26. Surena F. Matin, Inderbir S. Gill, Sarah Worley and Andrew C. Novick, Outcome of Laparoscopic Radical and Open Partial Nephrectomy for the Sporadic 4 cm or Less Renal Tumor with a Normal Contralateral Kidney, The Journal of Urology, 2002, Vol. 168, 1356-1360
27. Michael L. Blute, Gregory P. Thibault, Bradley C. Leibovich, John C. Cheville, Christine M. Lohse and Horst Znicke, Multiple Ipsilateral Renal Tumors Discovered at Planned Nephron Sparing Surgery: Importance of Tumor Histology and Risk of Metachronous Recurrence, The Journal of Urology, 2003, Vol. 170, 760-763
28. Moll F., Rahtert P., The surgeon and his intention, World Journal of Urology, 1999, Juni (17): 162-7.

29. Amr F. Fergany, Ismail R. Saad, Lynn Woo and Andrew C. Novick, Open Partial Nephrectomy for Tumor in a Solitary Kidney: Experience With 400 Cases, *The Journal of Urology*, 2006, Vol. 175, 1630-1633
30. Ronald W. Busuttill, MD, PhD, FACS, A Comparison of Antifibrinolytic Agents Used in Hemostatic Fibrin Sealants, *Journal of the College of Surgeons*, 2003, Vol. 197, Number 6, 1021-1028
31. Myrton Schwartz, MD; Juan Madariaga, MD; Ryutiao Hirose, MD; Timothy R. Shaver, MD; Linda Sher, MD; Ravi Chari, MD; John O. Colonna II, MD; Nigel Heaton, MBBS; Darius Mirza, MBBS; Reid Adams, MD; Myrddin Rees, MBBS; David Llyod, MBBD, Comparison of a New Fibrin Sealant With Standard Topical Hemostatic Agents, *Archives of Surgery*, 2004, Vol. 139, 1148-1154
32. Firas Abukora, Thiagarajan Nambirajan, Nasser Albqami, Karl Leeb, Stefan Jeschke, Manfred Gschwendtner, Günter Janetschek, Laparoscopic Nephron Sparing Surgery: Evolutin in a Decade, *European Urology* 47, 2005, 488-493
33. Georges-Pascal Haber, Inderbir S. Gill, Laparoscopic Patial Nephrectomie: Contemporary Technique and Outcomes, *European Urology* 49, 2006, 660-665
34. Albqami, Nasser, Janetschek, Günter, Laparoscopic partial Nephrectomie, *Curr. Opin. Urology*, 2005, Vol. 15(5), 306-311
35. Jens-Uwe Stolzenburg, Evangelos N. Liatsikos, Laparoscopic Partial Nephrectomie: What about Hilar Control?, *European Urology* 52, 2007, 956-960
36. Mark R. Jackson, M.D., Fibrin Sealants in surgical practice: An Overview, *The American Journal of Surgery*, 2001, 182, 1-7
37. Stefan Silbernagel, Agamemnon Despopoulos, *Taschenatlas der Physiologie*, Thieme, 2001, 5. Auflage,
38. Nycomed, Tachosil® The fixed combination, Product information
39. Stephen Wyler, Daniel Engeler, Hans-Peter Schmid, *Das Nierenzellkarzinom: Aktuelle Ansätze in Diagnostik und Therapie*, *Onkologie I/2005*
40. Meyers großes Taschenlexikon, 10. Auflage, Lexikonverlag, Bibliographisches Institut & F.A. Brockhaus GmbH, Leipzig

8 Anhang

Persönliche Daten

Name	Cora Leonie Janetzko
Geburtsdatum/-ort	23.10.1981 / Heidelberg
Anschrift	Bavariastraße 9a 80336 München
Telefon	089/41153723 0176/60011006
E-Mail	corajanetzko@web.de
Familienstand	ledig
Staatsangehörigkeit	deutsch

Schulbildung

09/1988 – 07/1992	Grundschule Lindau/Reutin
09/1992 – 06/2001	Valentin-Heider Gymnasium Lindau Abschluss: Abitur

Studium

10/2001 – 09/2002	Lehramt für Grundschule, Ludwig-Maximilians-Universität München
10/2002 – 10/2008	Humanmedizin, Ludwig-Maximilians-Universität München, Abschluss: Staatsexamen (Note 2,0)

Dissertation

01/2006 – 08/2007	Vergleichende Wertigkeit der intraoperativen Hämostase mit Quixil [®] bei Nierenteilresektion Klinik und Poliklinik für Urologie, München - Großhadern
-------------------	--

Praktisches Jahr

08/2007 – 12/2007	1. Terial Chirurgie Kantonsspital Schaffhausen, Schweiz
12/2007 – 03/2008	2. Terial Dermatologie Klinik für Dermatologie und Allergologie der Ludwig-Maximilians-Universität, München
03/2008 – 07/2008	3. Terial Innere Medizin Klinikum Traunstein, Lehrkrankenhaus der Ludwig-Maximilians-Universität

Famulaturen/Praktika

07/2002 – 09/2002	Krankenpflegepraktikum, Kreiskrankenhaus Lindau/B.
08/2005 – 09/2005	Dr. Lipp/Dr. Deutmarg, Gemeinschaftspraxis für Ortho- pädie, Tettngang
09/2005 – 10/2005	Prof. Dr. Wechsler, Abteilung Innere Medizin, Kranken- haus Barmherzige Brüder, München
03/2006 – 04/2006	Univ.- Prof. Dr. Hönigsmann, Abteilung Dermatologie Allgemeines Krankenhaus der Stadt Wien
05/2007 – 06/2007	Prof. Dr. Ruzicka, Klinik für Dermatologie und Allergo- logie der Ludwig-Maximilians-Universität, München

Nebentätigkeiten

04/2005 – 05/2005	Studentische Hilfskraft, Institut der Physiologie, München
10/2006 – 02/2007	Studentische Hilfskraft, Anatomische Anstalt München
11/1998 – 02/2005	Tätigkeit als Skilehrerin, Ski- und Snowboardschule Lindau

Berufliche Tätigkeit

Seit 02/2009	Assistenzärztin in der Artemed Fachklinik, München
--------------	--

Kenntnisse und Interessen

Sprachen	Deutsch (Muttersprache) Englisch (Sicher in Wort und Schrift) Französisch (Basiskenntnisse)
EDV	gute MS-Office-Kenntnisse; Grundkenntnisse von Statistikprogrammen (SPSS)
Interessen	Lesen (historische Romane, Krimis) Reisen (Städtereisen) Skifahren Sportklettern

München, 28.11.2009