

Pilotstudie zur intraoperativen Aprotinin-
Applikation bei Patienten mit
Rektumtumoren und ihre Auswirkung auf
Transfusionsbedarf und Blutverlust

Ute Heckl

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
Institut der Ludwig-Maximilians-Universität München
Vorstand: Prof. Dr. W. Mutschler

Pilotstudie zur intraoperativen Aprotinin-Applikation bei Patienten mit Rektumtumoren und
ihre Auswirkung auf Transfusionsbedarf und Blutverlust

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

vorgelegt von

Ute Heckl

aus

Roth

2003

Mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. M. Siebeck

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. W. Hartl
Prof. Dr. W. Mempel

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. K. Peter

Tag der mündlichen Prüfung: 20.02.2003

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen	4
1. Einleitung	6
2. Stand der Wissenschaft	7
2.1 Blutgerinnung und Fibrinolyse	7
2.1.1 Blutgerinnung	7
2.1.2 Fibrinolyse	9
2.2 Risiken der Bluttransfusion	12
2.3 Aprotinin	13
2.3.1 Struktur und Wirkung des Aprotinins	14
2.3.2 Pharmakokinetik des Aprotinins	15
2.4 Indikationen zur antifibrinolytischen Therapie mit Aprotinin	15
2.4.1 Anwendung in der Herzchirurgie	15
2.4.2 Anwendung auf anderen Gebieten	16
2.5 Chirurgische Therapie des Rektumkarzinoms	17
2.5.1 Standardoperationen am Rektum	17
2.5.2 Blutverlust bei Rektumoperationen	18
3. Ziel der Studie	19
4. Studiendesign	21
4.1 Festlegen der Einschlußkriterien	21
4.2 Festlegen der Blutentnahmezeiten	22
4.3 Erfassung des primären Zielkriteriums	22
4.4 Erfassung des sekundären Zielkriteriums	23
5. Material und Methoden	24
5.1 Material	24
5.2 Methoden	24

5.2.1 Probengewinnung	24
5.2.2 Randomisierung	25
5.2.3 Verabreichung der Studienmedikation	25
5.2.4 Bestimmung des intraoperativen Blutverlustes	26
5.2.5 Immunologische Methoden	26
5.2.5.1 Aprotinin	26
5.2.5.2 Aprotinin-Antikörper	26
5.2.5.3 PMN-Elastase	27
5.2.5.4 Bestimmung des Prothrombinfragment 1+2 (F1+2)	27
5.2.5.5 Gewebetyp-Plasminogen-Aktivator (tPA)	28
5.2.5.6 Plasminogen-Aktivator-Inhibitor vom Typ (PAI-1)	28
6. Statistik und Datenverarbeitung	28
7. Ergebnisse	29
7.1 Patientenkollektiv	29
7.2 Aprotininaktivität und Aprotininkonzentration	33
7.3 Transfusionsbedarf	34
7.4 Blutverlust und Hämoglobinverlauf	36
7.5 Biochemische Parameter	41
7.5.1 Gerinnungsparameter (F 1+2, t-PA und PAI-1)	41
7.5.2 PMN-Elastase	44
7.5.3 Kreatinin	45
7.5.4 Aprotinin- Antikörper	46
8. Diskussion	48
8.1 Plasma-Aprotininspiegel bei Therapiepatienten	48
8.2 Transfusionsbedarf und Blutverlust	49
8.3 Hämoglobin	51
8.4 Nebenwirkungen der Therapie	51
8.4.1 Thromboserisiko	52
8.4.2 Hypersensitivitätsreaktionen und Antikörperbildung	52
8.4.3 Nierenfunktion	53

8.5 PMN-Elastase	54
8.6 Gerinnungsparameter	54
8.7 Kosten	56
9. Zusammenfassung	58
10. Literatur	60
Danksagung	65
Lebenslauf	66

Abkürzungen

Ak	Antikörper
α_1 -PI	α_1 -Proteinase-Inhibitor
AMCA	Tranexamsäure
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation-Score II
EACA	ϵ -Aminocaprinsäure
ELISA	Enzyme linked immunosorbent assay
EK	Erythrozytenkonzentrat
F	Faktor
F 1+2	Prothrombinfragment 1+2
FFS	Fresh Frozen Serum
GCS	Glasgow-Coma-Scale
Hb	Hämoglobin
HMWK	Hochmolekulares Kininogen
Ig	Immunglobulin
KIE	Kallikrein-Inhibitor-Einheit
MAP	Mittlerer arterieller Druck
MOF	Multiple Organ Failure (Multiorganversagen)
MZP	Meßzeitpunkt
n	Anzahl
OP	Operation
p	Signifikanz (Mann-Whitney-U-Test)
PAI-1	Plasminogen-Aktivator-Inhibitor vom Typ 1
PAMBA	p-Aminomethylbenzoesäure
PBS	Phosphat-buffered-saline
PF 3	Plättchenfaktor 3
PI	Phospholipide
PMN-Elastase	Polymorphkernige- (Granulozyten-) Elastase
post-op	post operationem
prä-op	prä operationem
RSA	Rinderserumalbumin

SEM	Standard Error of Mean (Standardfehler des Mittelwertes)
tPA	Gewebetyp-Plasminogen-Aktivator
uPA	Urokinase-Plasminogen-Aktivator
F II	Prothrombin
F II _a	Thrombin
F III	Gewebsthrombokinase
F VII	Plasmatischer Faktor VII
F IX	Gerinnungsfaktor IX
F XII	Hagemann-Faktor
F XIII	Thrombinstabilisierender Faktor

1. Einleitung

Trotz des großen Fortschritts in der Chirurgie in den letzten zehn Jahren, gehören bauchchirurgische Eingriffe und insbesondere Operationen am Rektum zu den komplikationsreichsten Maßnahmen in der Therapie des Rektumkarzinoms. Diese chirurgischen Eingriffe sind häufig mit hohen Blutverlusten verbunden, die den Patienten vital gefährden können und Bluttransfusionen notwendig machen.

Die Problematik der Transfusion von Fremdblutprodukten rückte Anfang der achtziger Jahre in das allgemeine öffentliche Interesse, als erstmals im Jahre 1981 AIDS (= acquired immune deficiency syndrome) als ein eigenständiges Krankheitsbild beschrieben und das hierdurch potentiell bestehende Infektionsrisiko bei der Applikation von Blutprodukten deutlich gemacht wurde. Seit dieser Zeit wurde verstärkt nach Möglichkeiten gesucht, Bluttransfusionen zu vermeiden bzw. den Blutverlust auf ein Minimum zu reduzieren.

Seit mehr als zehn Jahren ist bekannt, daß der Einsatz des Serinproteasen-Inhibitors Aprotinin den Blutverlust reduzieren kann. In einer Vielzahl von Therapiestudien, besonders auf dem Gebiet der Herzchirurgie, konnte der therapeutische Nutzen von Aprotinin gezeigt werden [Peters et al. (1999), Bailey et al. (1994), Harder et al. (1991), Dietrich et al. (1990)]. Die in der Herzchirurgie eingesetzte Herz-Lungen-Maschine zur Aufrechterhaltung der extrakorporalen Zirkulation beeinflußt das Hämostasesystem und kann daher zu Gerinnungsstörungen führen, was wiederum einen vermehrten Blutverlust zur Folge hat [Havel et al. (1991)]. Es hat sich gezeigt, daß durch die Behandlung mit dem Antifibrinolytikum Aprotinin der Fremdblutbedarf vermindert und folglich eine Verkürzung der Operationszeiten erreicht werden kann. Aprotinin führt zu einer sog. "trockenen Operation" [Bidstrup et al. (1989)].

Aber auch in anderen Fachgebieten konnte der positive Effekt einer Aprotinin-Therapie nachgewiesen werden. In verschiedenen klinischen Studien wurde die intra- und postoperative Verminderung des Blutverlustes z. B. auf dem Gebiet der Lebertransplantations-Chirurgie [Kratzer et al. (1997), Lentschener et al. (1997), Mallett et al. (1991)] und der Orthopädie [Janssens (1994), Capdevila et al. (1998)] nachgewiesen. Darüber hinaus wurde Aprotinin in

einzelnen Fällen auch zur Beherrschung hämorrhagischer Schockzustände erfolgreich eingesetzt [Jochum et al. (1987)].

2. Stand der Wissenschaft

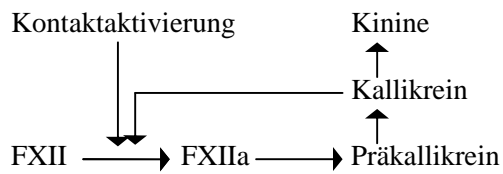
2.1 Blutgerinnung und Fibrinolyse

Im Hämostase-System herrscht ein Gleichgewicht zwischen der Blutgerinnung, dem gerinnselbildenden System, und der Fibrinolyse, dem gerinnselabbauenden System. Die hierarchische Verknüpfung dieser Systeme zu Reaktionskaskaden ermöglicht eine Steuerung des Gesamtsystems nach dem Prinzip der limitierten Proteolyse auf verschiedenen Ebenen. Zudem wird der Funktionsablauf durch inhibierende Faktoren mit Proteinase-hemmendem Charakter kontrolliert [Gippner-Steppert (1991)].

2.1.1 Blutgerinnung

Die Blutgerinnung ist nur ein Teilprozeß der Blutstillung (Hämostase). Nach der Verletzung eines Gefäßes kommt es zuerst zu einer Vasokonstriktion und einer Anlagerung von Blutplättchen (Thrombozyten) an die Gefäßwand. Die an subendothelialen Strukturen sich anhaftenden Thrombozyten produzieren Thromboxane und stimulieren hierdurch eine weitere Plättchenaggregation. Die Thrombozyten bilden dann einen ersten Pfropf, den weißen Abscheidungsthrombus. Diese Vorgänge der primären Hämostase führen zu einem ersten Verschuß des defekten Gefäßsystems, der durch die nun einsetzende plasmatische Blutgerinnung, die sog. sekundäre Hämostase, gesteigert wird. Durch den Prozeß der sekundären Hämostase wird das verletzte Gefäß schließlich durch den roten Abscheidungsthrombus abgedichtet. Hierbei schließt ein Fasernetz aus Fibrin Thrombozyten aber auch Erythrozyten ein. Die Fibrinbildung aus Fibrinogen wird durch die Serinprotease Thrombin katalysiert. Thrombin entsteht aus Prothrombin nach Ablauf des in Abb. 2.1.1.1 beschriebenen Gerinnungsschemas.

Intrinsisches System



Extrinsisches System

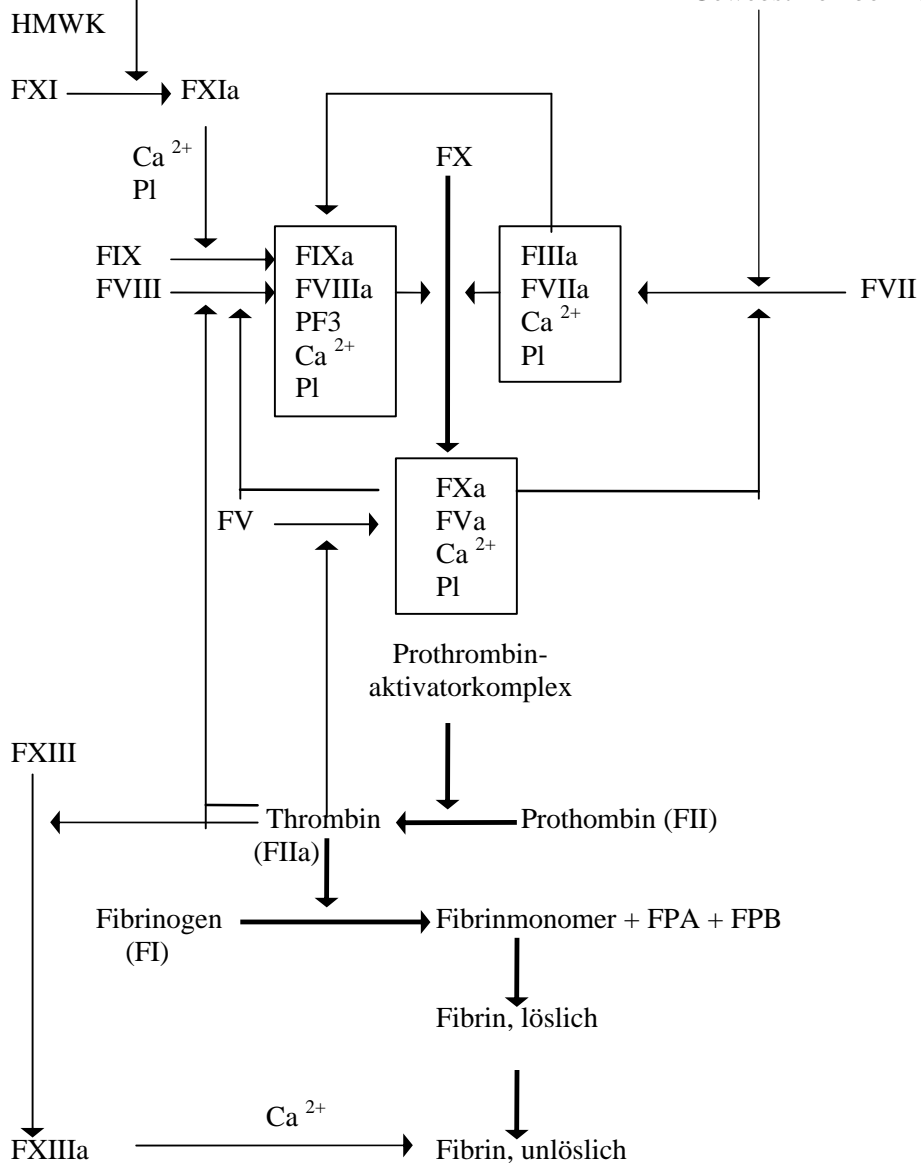
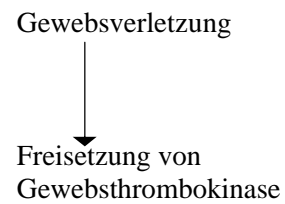


Abb. 2.1.1.1 Schematische Darstellung der plasmatischen Blutgerinnung

Ausgangspunkte dieses Gerinnungsschemas sind zum einen das extrinsische System, das durch Phospholipoproteine aus verletzten Gefäß- und Bindegewebezellen gestartet wird und zum anderen das intrinsische Kaskadensystem, das von plasmatischen Gerinnungsfaktoren ausgelöst wird. Im Organismus ergänzen sich beide Systeme, die sich auf der Stufe der FX-Aktivierung treffen. In dem folgenden, beiden Systemen gemeinsamen Reaktionsablauf, tritt der aktivierte Faktor X mit aktiviertem Faktor V, Phospholipiden und Calciumionen zu einem Komplex zusammen, dem sog. Prothrombin-Aktivator-Komplex, der das Prothrombin (Faktor II) in Thrombin (Faktor IIa) überführt. Das im Plasma gut lösliche Fibrinogen (Faktor I) wird durch Thrombin in Fibrin umgewandelt. Dabei werden von dem großen dreikettigen Fibrinogenmolekül ($A\alpha$, $B\beta$, γ_2), das in dimerer Form vorliegt, die sog. Fibrinopeptide A (FPA) und B (FPB) von den α - bzw. β -Ketten abgespalten. Nach diesen Peptidabspaltungen erfolgt eine End-zu-End-Anlagerung und Verzweigung der sog. Fibrinmonomere zu einem losen, noch löslichen Fibrinnetz. Durch die Wirkung des aktiven Faktors XIII wird das lose Fibrinnetz verfestigt und unlöslich. Faktor XIII liegt im Plasma ebenfalls in inaktiver Form vor und wird in Gegenwart von Calciumionen durch Thrombin aktiviert.

Die Bildung von Fibrin findet nicht nur bei Gefäßverletzungen statt. Auch an der intakten Gefäßwand wird dauernd Fibrin in kleinsten Mengen gebildet (latente Gerinnung) und durch die gleichfalls latente Fibrinolyse wieder aufgelöst. Hierdurch wird das hämostatische Gleichgewicht aufrechterhalten.

2.1.2 Fibrinolyse

Ähnlich dem Gerinnungsprozeß unterscheidet man auch bei der Auflösung des Fibrins, der sog. Fibrinolyse, ein extrinsisches und ein intrinsisches System. Die gemeinsame Endstrecke beider Systeme ist die Bildung von Plasmin aus Plasminogen. Plasmin ist eine Serinprotease, die für das Auflösen von Fibrin verantwortlich ist. Daneben ist Plasmin jedoch auch in der Lage Fibrinogen (FI), Prothrombin (FII) sowie die Gerinnungsfaktoren V, VII, VIII und XIII proteolytisch abzubauen, wobei diese nicht aktiviert, sondern inaktiviert werden. Dies führt nicht nur zur Auflösung von Blutgerinnseln, sondern auch zu einer Verminderung der Blutgerinnungsfähigkeit. Die Umwandlung des Proenzym Plasminogen in die aktive Protease

Plasmin mittels des sofort wirksamen extrinsischen Systems kann durch zahlreiche physiologische und pharmakologische Aktivatoren erfolgen. Der wichtigste physiologische Aktivator ist der Gewebetyp-Plasminogen-Aktivator (tissue-type plasminogen activator = tPA), der durch verschiedene Stimuli aus dem Gefäßendothel freigesetzt wird. Sehr wirksame Aktivatoren sind außerdem die Plasma-Urokinase (uPA), die durch Plasmin aus Prourokinase freigesetzt wird, sowie die Streptokinase. Die Aktivierung von Plasminogen verläuft wie bei den Gerinnungsfaktoren nach dem Prinzip der limitierten Proteolyse ab. Dabei entsteht aus dem einkettigen, intakten Plasminogen das enzymatisch aktive Plasmin, das aus zwei Polypeptidketten besteht, die durch eine Disulfidbrücke verbunden sind. Neben der Aktivierung von freiem Plasminogen im Plasma kommt es auch zu einer Aktivierung von Plasminogen, das bei der Bildung eines Fibringerinnsels an das Fibrin absorbiert wird. Die Folge ist eine am Gerinnsel ablaufende Fibrinolyse. Auf diese Weise wirken vor allem tPA und Streptokinase, die man zur therapeutischen Lyse von Thromben einsetzt. Das intrinsische plasmatische Fibrinolyse-System, das langsamer abläuft als das extrinsische System, wird über die Aktivierung von Faktor XII, Präkallikrein und HMW-Kininogen gestartet und katalysiert. Am Ende dieser Vorphase steht die Ausbildung eines Plasminogen-Aktivators, der inaktives Plasminogen in Plasmin überführt. In Abb. 2.1.2.1 ist die Aktivierung und Hemmung der Fibrinolyse schematisch in einer Übersicht dargestellt.

Intrinsisches System

Extrinsisches System

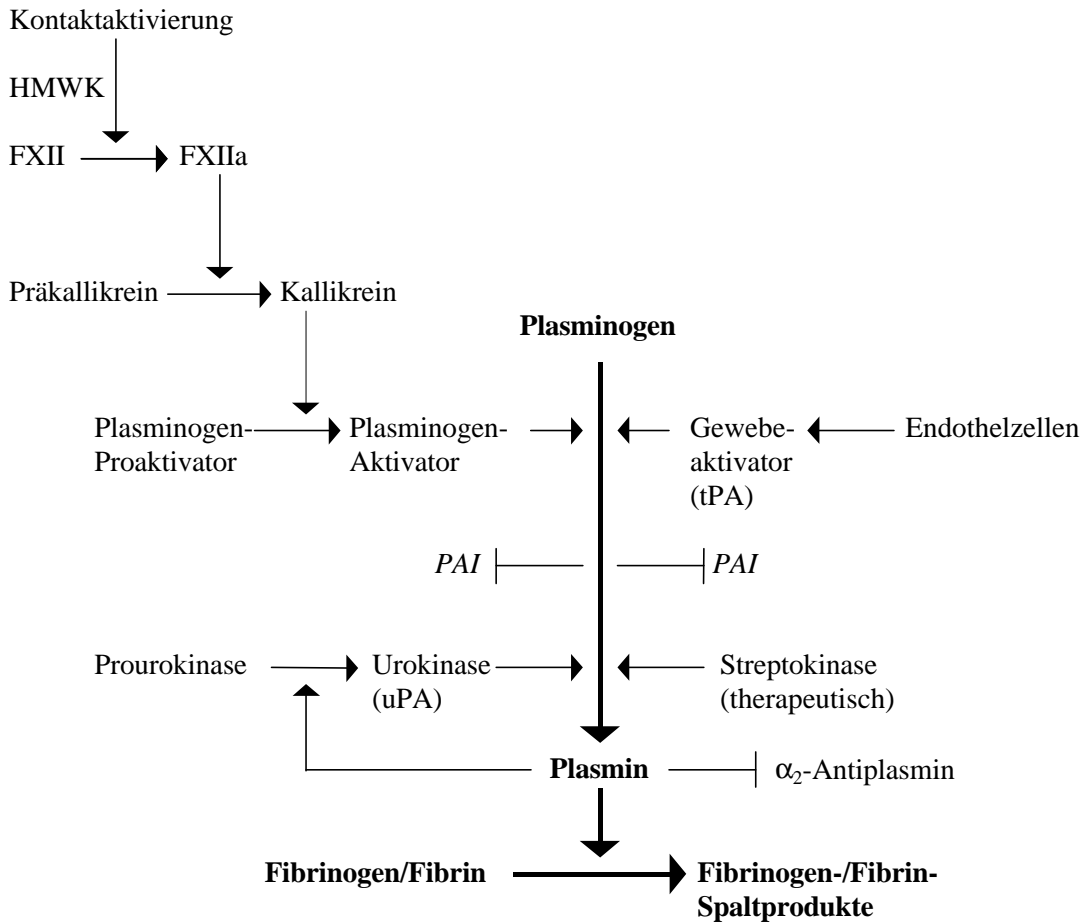


Abb. 2.1.2.1 Schematische Darstellung der Aktivierung und Hemmung der Fibrinolyse, modifiziert nach Marsh [Marsh et al. (1988)]

→ Aktivierung; —| Hemmung

Gerinnung und Fibrinolyse sind zwei aufeinander genau abgestimmte Systeme der Hämostase. Eine Störung dieser Hämostasebalance kann sich beim Überwiegen der Fibrinolyse in massiven Blutungen äußern. Der wichtigste physiologische Inhibitor der

Fibrinolyse ist das α_2 -Antiplasmin, ein Einzelketten- α_2 -Glykoprotein, das in der Leber gebildet wird. In einer schnellen Reaktion verbindet sich das α_2 -Antiplasmin mit aktivem, freiem Plasmin zu einem inaktiven, kovalenten Komplex ("Sofort-Inhibitor-Reaktion"). Dadurch werden nicht nur zirkulierendes Fibrinogen, sondern auch die Gerinnungsfaktoren II, V, VII, VIII und XIII von einer unerwünschten proteolytischen Plasminwirkung geschützt. An Fibringerinnsel gebundenes Plasmin bleibt hingegen von dieser Inaktivierungsreaktion weitgehend unbeeinflusst. Eine Substitution dieses körpereigenen Hemmstoffs – außer in Form von FFP (fresh frozen plasma) - ist leider nicht möglich, da α_2 -Antiplasmin als isolierter Plasmabestandteil therapeutisch nicht zur Verfügung steht.

Für die antifibrinolytische Therapie sind bis heute nur zwei pharmakologische Substanzen bzw. Substanzklassen zugelassen: der bovine Proteinaseinhibitor Aprotinin und die Tranexamsäure (AMCA) sowie weitere synthetische, nach oraler Gabe wirksame Antifibrinolytika vom Typ der synthetischen Lysinanaloga, wie ϵ -Aminocaprinsäure (EACA) oder p-Aminomethylbenzoesäure (PAMBA) [C. Unkrig (1999)].

2.2 Risiken der Bluttransfusion

In der Transfusionsmedizin hat die Sicherheit von Blutprodukten eine zentrale Bedeutung, vor allem seit Anfang der achtziger Jahre bekannt wurde, daß durch Gabe von Blutprodukten das AIDS-Virus übertragen werden kann. Seitdem versuchen Wissenschaftler auf der ganzen Welt die Bluttransfusion so sicher wie möglich zu machen. Auch Anfang des neuen Jahrtausends besteht ein Restrisiko der Infektion. In Deutschland werden jährlich 2800 Todesfälle registriert, die auf transfusionsbedingte Hepatitiden zurückzuführen sind. Weltweit erfolgen 460 HIV-Infektionen pro Jahr durch Gabe von Blutkonserven, die als HIV-negativ deklariert worden sind [Vigelius et. al. (1991)].

Durch die Einführung modernster serologischer Virus-Screening-Testsysteme konnte das Risiko einer Hepatitis-B-Infektion in Deutschland auf 1 in 100 000 gesenkt werden. Unberücksichtigt bleibt jedoch weiterhin das Risiko einer Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus oder dem humanen Herpes-Virus Typ 6, da die Blutkonserven auf diese Viren hin nicht ge-

testet werden und eine Infektion daher in Kauf genommen wird [Gürtler (1994)]. Neben dem Risiko einer viralen oder bakteriellen Infektion bergen Transfusionen von Fremdblutprodukten auch das Risiko verschiedener immunologischer Unverträglichkeitsreaktionen in sich.

Neben den bekannten Transfusionsrisiken ist insbesondere eine immunsuppressive Wirkung bei Tumorpatienten diskutiert worden. In einer randomisierten, kontrollierten Studie war das Auftreten von Tumorrezidiven unter homologer Transfusion signifikant höher als bei autologer Transfusion [Heiss et al. (1994)]. Das Mortalitätsrisiko, bedingt durch Bluttransfusionen, liegt bei homologer Transfusion bei 1:75 000 Blutkonserven, bei autologer Transfusion hingegen nur bei 1:173 000 Blutkonserven [Wissenschaftlicher Beirat (1991)]. Autologe Transfusionen kommen jedoch aufgrund häufig auftretender Tumoranämien, fortgeschrittenem Tumorleiden und sehr dringlichen Operationsterminen nur selten in Betracht.

Angesichts der auch heute noch bestehenden möglichen Gefahren bei der Übertragung von Fremdblut gilt es, das Ausmaß von Blutungen zu minimieren und die Anzahl transfundierter Blutkonserven so gering wie möglich zu halten.

2.3 Aprotinin

Aprotinin (Trasylo[®], Bayer AG, Leverkusen) wurde schon 1930 von Kraut et al. als sog. "Kallikrein-Inaktivator" beschrieben [Kraut et al. (1930)]. Erst 1966 stellte sich heraus, daß dieses Aprotinin mit dem von Kunitz und Northrop 1936 kristallisierten Trypsininhibitor aus Rinderpankreas identisch war [Fritz et al. (1988)].

Aprotinin hemmt humane Serinproteasen, vor allem Plasmin, aber auch Trypsin, Kallikrein und Chymotrypsin. Es greift in den fibrinolytischen Prozeß ein, indem es die Aktivierung des inaktiven Plasminogen zum aktiven Plasmin hemmt (s. Kap. 2.1.2 Fibrinolyse). Aufgrund dieser inhibierenden Wirkung auf die Plasminogenaktivierung sowie seiner zusätzlichen Antiplasminwirkung findet das Aprotinin vorzugsweise als Antifibrinolytikum in der Klinik seinen Einsatz.

2.3.1 Struktur und Wirkung des Aprotinins

Das basische Polypeptid Aprotinin setzt sich aus 58 Aminosäuren zusammen und weist eine Molekülmasse von 6512 Dalton auf. In Abb.2.3.1.1 ist die Primärstruktur des Aprotinins dargestellt. Die durch 3 Disulfidbrücken stabilisierte recht starre Tertiärstruktur ist extrem resistent gegenüber hohen Temperaturen und pH-Schwankungen sowie proteolytischen Spaltungen und Denaturierung durch Säure bzw. Harnstoff [Fritz et al. (1983)].

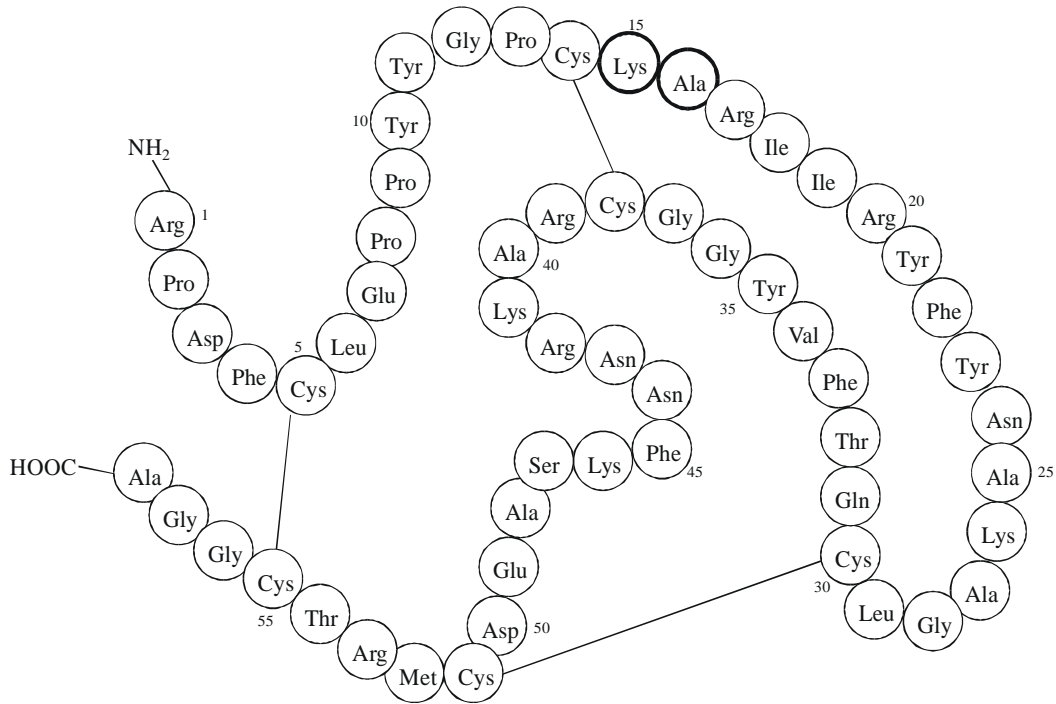


Abb. 2.3.1.1 Primärstruktur des Aprotinins [Fritz et al. (1982)]

Die Peptidbindung zwischen Lysin¹⁵ und Alanin¹⁶ im Aprotinin wird vom aktiven Zentrum des Plasmins erkannt und kann damit einen Proteinase-Inhibitor-Komplex bilden, der zum Teil reversibel ist. Da in gleicher Weise auch Kallikrein das Aprotinin komplexiert, wird die Aprotininkonzentration in Kallikrein-Inhibitor-Einheiten (KIE) angegeben. Ein KIE entspricht der Menge an Aprotinin, die in der Lage ist, die Aktivität von 2 Kallikrein-Einheiten (KIE) um 50% herabzusetzen. 14 mg Aprotinin entsprechen 100.000 KIE [C. Unkrig (1999)].

2.3.2 Pharmakokinetik des Aprotinins

Aprotinin kann aufgrund seiner Polypeptidstruktur nur parenteral verabreicht werden. Es unterliegt keinem "First-pass-Effekt". Während der ersten 60 Minuten nach parenteraler Gabe stellt sich ein Gleichgewicht zwischen Intra- und Extravasalraum ein. Die Halbwertszeit des Aprotinins verlängert sich auf 2-7h sobald der Extravasalraum abgesättigt ist.

Aprotinin wird nahezu vollständig in den tubulären Zellen der Nieren abgebaut und nur ein kleiner Teil kann unverändert im Urin nachgewiesen werden. Die Blut-Hirn-Schranke und die Plazenta kann Aprotinin nicht passieren [C. Unkrig (1999)].

2.4 Indikationen zur antifibrinolytischen Therapie mit Aprotinin

2.4.1 Anwendung in der Herzchirurgie

Anfang der neunziger Jahre war die Kardiochirurgie bezüglich Aprotinin in einer Vorreiterrolle. So konnte in einer Vielzahl von Studien der positive Effekt von Aprotinin bezüglich eines geringeren Blutverlustes, besonders bei Bypass-Operationen am Herzen, deutlich gemacht werden. Blauhut (1991) berichtet über eine postoperative Senkung der Blutverlustmenge von über 50% bei den mit Aprotinin behandelten Patienten gegenüber den Patienten, die kein Aprotinin erhalten haben. Gleichzeitig konnte der Bedarf an Fremdblut sogar um fast 80% verringert werden [Blauhut et al. (1991)].

Im Rahmen von herzchirurgischen Operationen unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine stellen postoperative Blutungen eine gefürchtete Komplikation dar. Bei der extrakorporalen Zirkulation kommt das Blut in Kontakt mit künstlichen Oberflächen, woraufhin zunächst das exogene Gerinnungssystem aktiviert wird. In der Folge kommt es zu einer massiven Störung der gesamten Hämostase. Diese postoperative Blutungsneigung beruht im einzelnen auf einer Beeinträchtigung der Thrombozytenfunktion und einer Aktivierung des intrinsischen Gerinnungs- und Fibrinolysesystems [Dietrich et al. (1990)]. Der positive Effekt von Aprotinin liegt in der Suppression des fibrinolytischen Systems, indem es die Bildung von Plasmin aus Plaminogen hemmt und zusätzlich eine Antiplasminwirkung aufweist.

Der Nutzen von Aprotinin bei herzchirurgischen Bypass-Operationen wurde von mehreren umfangreichen plazebo-kontrollierten Studien übereinstimmend belegt [Misfeld et al. (1998), Lazzara et al. (1997), Bidstrup et al. (1989)]. Bei Operationen am offenen Herzen in der Pädiatrie zeigte die Anwendung von Aprotinin hingegen keine eindeutig positiven Ergebnisse. Nur in zwei von fünf durchgeführten Studien konnte ein signifikanter Unterschied zwischen der Kontroll- und Therapiegruppe festgestellt werden [Peters et al. (1999)]. Carrel empfahl daher, nur bei komplizierten kardialen pädiatrischen Operationen Aprotinin zu applizieren [Carrel et al. (1998)].

2.4.2 Anwendung auf anderen Gebieten

Neben der Herzchirurgie stellen große Blutverluste auch bei orthotopen Lebertransplantationen sowie bei Leberresektionen eine gefürchtete Komplikation dar. Diese Patienten weisen meist aufgrund der schon über einen längeren Zeitraum bestehenden Lebererkrankung und der damit verbundenen stark verminderten Proteinsyntheseleistung der Leber massive Defekte in ihrem Hämostasesystems auf. Der Erfolg einer Therapie mit Aprotinin ist bei diesen Patienten in randomisierten Doppelblindstudien mehrfach belegt worden [Kratzer et al. (1997), Lentschener et al. (1997)].

Ein weiteres Krankenkollektiv, bei dem die therapeutische Gabe von Aprotinin untersucht und eine Verminderung des operationsbedingten Blutverlustes beobachtet werden konnte, sind Patienten nach Endoprothesenoperationen des Hüftgelenkes [Janssens et al. (1994)]

sowie Operationen am Knie, Femur oder Becken aufgrund eines Knochentumors [Capdevila et al. (1997)].

Darüber hinaus wurde Aprotinin auch bei Patienten mit hämorrhagischen Schock erfolgreich eingesetzt, wodurch die Überlebensrate nach schwerem Trauma verbessert werden konnte [Jochum et al. (1987), Clasen et al. (1987)].

2.5 Chirurgische Therapie des Rektumkarzinoms

In Westeuropa ist in den letzten Jahrzehnten eine anhaltende Zunahme der Darmkrebhäufigkeit zu verzeichnen. So liegt die Inzidenz bei 15 - 25 Erkrankten pro 100000 Einwohner und Jahr. Das kolorektale Karzinom steht heute bei beiden Geschlechtern an zweiter Stelle aller Organkrebserkrankungen und betrifft vor allem das Sigma und Rektum. An einem kolorektalen Karzinom erkrankte Patienten haben heute bei frühzeitiger Diagnosestellung durch eine chirurgische Behandlung gute Chancen auf Heilung. Bei dem Resektionsausmaß werden onkologische Radikalitätskriterien als angemessen betrachtet.

2.5.1 Standardoperationen am Rektum

Die tiefe anteriore Rektumresektion und die abdominoperineale Rektumamputation gehören zu den Standardoperationen am Mastdarm. Bei der tiefen anterioren Resektion, d. h. der Tumorsitz ist unterhalb der peritonealen Umschlagfalte, wird das von der A. haemorrhoidalis superior (A. mesenterica inferior) versorgte Gebiet entfernt. Die Auslösung des Rektums aus der Sakralhöhle kann zu massiven Blutungen aus verletzten Sakralvenen führen. Diese Blutungen sind häufig schwer zu stillen, da sie mit der Umstechungsligatur nur schlecht zu versorgen sind und die Elektrokauterisierung zu Nekrosen mit sekundärer Fistelbildung führen kann.

Ähnliches gilt auch für die abdominoperineale Rektumexstirpation. Hier kommt es zur Totalentfernung von distalen Sigma, Rektum und Anus. Die hintere Mastdarmauslösung sowie die Verletzung der ventral gelegenen Denonvillier`sche Fascie oder der Prostata kann intraopera-

tiv zu erheblichen Blutungen führen, die manchmal die notfallmäßige Tamponade des kleinen Beckens mit Bauchtüchern notwendig macht [Pichlmayr et al.(1991)].

2.5.2 Blutverlust bei Rektumoperationen

Eine im Jahre 1990 von Bott und Weidig [Bott et al. (1990)] durchgeführte retrospektive Studie über Blutverlust und Fremdblutbedarf bei elektiven allgemeinchirurgischen Eingriffen stellte bei 28 Rektumresektionen einen Gesamtblutverlust von im Mittel 1500 ± 198 ml fest, wobei der Blutverlust während der Operation 1280 ± 190 ml und postoperativ 190 ± 45 ml betrug. Dieser hohe Blutverlust machte eine Bluttransfusionsmenge von insgesamt 2100 ml notwendig.

Eine weitere retrospektive Studie, die sich mit den häufigsten intraoperativen Komplikationen befaßte, stellte bei 426 Rektumkarzinom-Patienten eine Gesamtleletalität von 0,5% fest. Als häufigste intraoperative Komplikation wurde die präsakrale Blutung in 8% der Fälle angegeben. Bei 31 Patienten (7,3%) kam es zudem zur Anastomoseninsuffizienz. Hierfür könnte die mangelnde Durchblutung der Anastomose aufgrund hoher intraoperativer Blutverluste die Ursache sein [Pollard et al. (1994)].

Eine von 1991 bis 1994 an der Chirurgischen Klinik und Poliklinik des Klinikums Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität München retrospektiv durchgeführte Studie zeigte, daß 71 Patienten, die sich einer Tumoroperation am Rektum unterzogen hatten, Blutmengen von im Mittel 2104 ml während der Operation verloren haben (persönliche Mitteilung M. Siebeck, 1995). Bedingt durch diesen hohen Blutverlust, mußten zahlreiche Fremdbluttransfusionen durchgeführt werden. Aufgrund dieser Tatsache lag der Gedanken nahe, Blutverluste während der Operation am Rektum so weit wie möglich zu verringern.

3. Ziel der Studie

Aufgrund der bisherigen Erkenntnissen ist zu vermuten, daß Aprotinin auch bei bauchchirurgischen Eingriffen und hier speziell bei Tumoroperationen am Rektum, erfolgreich eingesetzt werden könnte. Die überwiegend erfolgreichen Ergebnisse bei der bisherigen Anwendung von Aprotinin in verschiedenen Projekten boten die Grundlage zur Konzipierung einer neuen Studie. Im Rahmen dieser Studie sollte hauptsächlich untersucht werden, ob durch die intraoperative Verabreichung von Aprotinin der Blutverlust bei Rektumoperationen und die Anzahl der Bluttransfusionen verringert werden kann.

Derzeit liegen Erkenntnisse über den therapeutischen Nutzen von Aprotinin in der Herzchirurgie, Orthopädie und Lebertransplantations-Chirurgie vor. Bezüglich der Anwendung dieses Serinproteasen-Inhibitors bei bauchchirurgischen Eingriffen sind jedoch bisher keine Veröffentlichungen erschienen.

Ziel der zugrundeliegenden plazebokontrollierten, prospektiven, randomisierten Doppelblindstudie war es daher, zu zeigen, daß bei Patienten mit Rektumtumoren, die sich einer anterioren Rektumresektion oder einer abdomino-perinealen Rektumexstirpation unterziehen müssen, die intraoperative Verabreichung von Aprotinin eine Reduktion der Anzahl transfundierter Erythrozytenkonzentrate im Vergleich zu einer adäquaten Kontrollgruppe bewirken kann. Im einzelnen sollten hierbei folgende Punkte untersucht werden:

1. Effekt einer prophylaktischen Aprotinin-Gabe in Bezug auf die Anzahl von perioperativ verabreichten Erythrozytenkonzentraten.
2. Exakte Registrierung des während der Operation gemessenen Blutverlustes.
3. Dokumentation des geringsten Hämoglobinwertes während des Therapieverlaufs eines jeden Patienten.

4. Der Einfluß des chirurgischen Traumas auf die lysosomale Serinproteinase PMN-Elastase sollte anhand der Plasmakonzentration beurteilt werden.
5. Das Ausmaß der Gerinnungsaktivierung eines jeden Patienten sollte durch die im Plasma gemessenen Konzentrationen von Prothrombinfragment 1+2 (F 1+2), Gewebetyp- Plasminogen-Aktivator (tPA) und Plasminogen-Aktivator-Inhibitor vom Typ 1 (PAI-1) beurteilt werden.
6. Etwaige auftretende Nebenwirkungen dieser Aprotinin-Therapie, speziell die Niere betreffend, sollten durch die quantitative Bestimmung der Kreatininkonzentration in der Verumgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe angezeigt werden.
7. Um die mögliche Bildung von Antikörpern gegen Aprotinin nachweisen zu können, sollte bei jedem Therapiepatienten ca. 6 bis 24 Monate nach dem bauchchirurgischen Eingriff nochmals Blut abgenommen werden, um im Serum einen Aprotinin-Antikörper-Test durchzuführen.

4. Studiendesign

In einer plazebokontrollierten, prospektiven, randomisierten Doppelblindstudie wurden zwischen Juli 1996 und April 1999 insgesamt 18 Patienten (Kontrolle = 9, Verum = 9) hinsichtlich der Wirksamkeit von Aprotinin untersucht.

Bei dieser Studie handelte es sich um eine Arzneimittelstudie mit dem Medikament Aprotinin, das bereits zugelassen war. Hauptziel war es, die Aktivität und Wirkung von Aprotinin bei Rektumoperationen nachzuweisen sowie eine Bewertung der Unbedenklichkeit dieser Substanz nach Kurzzeitanwendung vorzunehmen. Demnach ist diese Studie als therapeutische Untersuchung zur Erweiterung der Indikation einzuordnen.

Vor Beginn der Studie wurde ein Prüfplan aufgestellt, der ethische Gesichtspunkte berücksichtigte, die Fragestellung definierte und den Untersuchungsablauf exakt festlegte. Dieser Prüfplan (132/95) wurde von der Ethik-Kommission (1995) genehmigt.

Eine randomisierte Zuordnung der Patienten in das Therapie- bzw. Kontrollkollektiv war erforderlich, um die Studienergebnisse auszuwerten und zwischen Verum- und Plazebogruppe vergleichen zu können. Zur Erhöhung der Aussagekraft wurde das Verfahren der Doppelblindstudie gewählt.

4.1 Festlegen der Einschlusskriterien

Alle in die Studie aufgenommenen Patienten unterzogen sich einer geplanten Tumoroperation am Rektum, der anterioren Rektumresektion oder der abdomino-perinealen Rektumexstirpation. Bei 15 Patienten war es der erste operative Eingriff am Rektum, bei 3 Patienten wurde aufgrund eines Tumorrezidivs zum zweiten Mal operiert. In Tabelle 7.1.1 und 7.1.2 sind die Diagnosen der Patienten aus der Verum- bzw. Plazebogruppe dargestellt.

Die Grundsätze zur klinischen Prüfung einer Therapiestudie sehen vor, daß jeder Patient durch einen Arzt über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung aufgeklärt

werden muß [Fülgraff (1997)]. Am Tage vor der geplanten Operation wurde daher dem Patienten das Ziel und die praktischen Auswirkungen der Studie vom Prüfarzt erläutert. Der Patient erteilte seine schriftliche Zustimmung auf einem vorbereiteten Formblatt. Das Einverständnis war eine Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie, der 65% der befragten Patienten letztlich zustimmten.

Waren Patienten bezüglich ihrer Zustimmungsfähigkeit eingeschränkt, wurden sie nicht in die Studie aufgenommen. Weiterhin waren Patienten unter 18 Jahre und Strafgefangene von der Studie ausgeschlossen. Ein weiteres Ausschlußkriterium war eine schon bekannte Allergie gegen Aprotinin. Zudem wurden die Patienten nicht in die Studie aufgenommen, die während einer früheren Operation schon einmal Aprotinin erhalten hatten und bei denen daher aufgrund der Antikörperbildung gegen dieses Fremdprotein eine mögliche anaphylaktische Reaktionen zu befürchten war.

4.2 Festlegen der Blutabnahmezeiten

Die Meßzeitpunkte (MZP), für Laboruntersuchungen wurden folgendermaßen definiert: unmittelbar nach Narkoseeinleitung (= MZP 1), nach Bolusgabe (= MZP 2), am Ende der Operation (= MZP 3), 1 Stunde postoperativ (= MZP 4), 6 Stunden postoperativ (= MZP 5), 12 Stunden postoperativ (= MZP 6), 24 Stunden postoperativ (= MZP 7), 36 Stunden postoperativ (= MZP 8), 48 Stunden postoperativ (= MZP 9) und 72 Stunden postoperativ (= MZP 10).

Jedem Studienpatienten wurden pro Meßzeitpunkt 5 ml Citratblut, 2,7 ml EDTA-Blut und 5 ml Blut für die Serum-Gewinnung abgenommen. Insgesamt wurde somit jedem Patienten bis zum dritten postoperativen Tag ein Blutvolumen von ca. 127 ml entnommen.

4.3 Erfassung des primären Zielkriteriums

Das primäre Zielkriterium dieser Studie war der Bluttransfusionsbedarf während der Operation sowie für insgesamt 72 Stunden danach. Der für die Narkose verantwortliche

Anästhesist bzw. der postoperativ zuständige Stationsarzt oder Dienstarzt stellte die Indikation zur Bluttransfusion, wobei ein Hämoglobinwert von 7 g/dl bei kardial gesunden Patienten nicht unterschritten werden sollte. Bei Patienten mit kardiopulmonalen Vorerkrankungen sollte der Hämoglobinwert nicht unter 9 g/dl fallen. Berücksichtigt wurden folgende vorbestehende kardiopulmonale Erkrankungen: koronare Herzkrankheiten, intraoperative ST-Strecken-Senkung sowie Erkrankungen, die mit einer Erniedrigung der präoperativen arteriellen Sauerstoffsättigung auf unter 90% bei Raumluft einhergingen. Darüberhinaus konnte die Indikation bei klinisch aktiver Blutung oder Kreislaufinstabilität auch ohne Hb-Messung gestellt werden.

Die verabreichten Blutkonserven wurden im Studienverlauf zu folgenden Zeitpunkten genau protokolliert: während der Operation, in der Zeit im Aufwachraum bzw. in der Zeit auf der Intensivstation sowie bis 72 Stunden postoperativ.

4.4 Erfassung sekundärer Zielkriterien

Neben dem intraoperativen Blutverlust waren die Hämostaseparameter Prothrombinfragment 1+2 (F 1+2), Gewebetyp-Plasminogen-Aktivator (tPA) und Plasminogen-Aktivator-Inhibitor vom Typ 1 (PAI-1) von Interesse. Der im Verlauf der Operation gemessene Hämoglobinwert und die Kreatininwerte wurden zusammen mit den Hämostasewerten als sekundäre Zielkriterien eingestuft. Weiterhin wurde die PMN-Elastase als Maß für die Aktivierung von PMN-Granulozyten erfaßt.

5. Material und Methoden

5.1 Material

Aprotinin (Trasylo[®], Bayer AG, Leverkusen) ist seit vielen Jahren zugelassen und laut Packungsbeilage für die Indikation "Hämorrhagien aufgrund einer hyperfibrinolytischen Hämostasestörung" zugelassen.

5.2 Methoden

Die laborchemischen quantitativen Bestimmungen der biochemischen Parameter Aprotinin, Aprotininantikörper, PMN-Elastase, Gewebetyp-Plasminogen-Aktivator (tPA), Plasminogen-Aktivator-Inhibitor vom Typ 1 (PAI-1) und Prothrombinfragment 1+2 (F 1+2) wurden in der Abteilung für Klinische Chemie und Klinische Biochemie in der Chirurgischen Klinik Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität München unter der Leitung von Frau Prof. Dr. M. Jochum durchgeführt.

5.2.1 Probengewinnung

Zu den laut Studiendesign (Kap. 4, Punkt 4.2) festgelegten Meßzeitpunkten (MZP) wurde Blut aus dem zumeist arteriellen Zugang des Patienten entnommen. War dies nicht möglich, erfolgte die Blutabnahme aus der Vene. Pro MZP wurden 12,7 ml Blut entnommen, wovon 5ml Blut für die Citratplasma-, 2,7 ml Blut für die EDTA-Plasma- und 5 ml Blut für die Serum-Gewinnung vorgesehen waren. Anschließend wurden die Blutröhrchen für mindestens 10 Minuten zentrifugiert, die jeweiligen Überstände abpipettiert, gepoolt und dann jeweils à 1ml aliquotiert. Die Lagerung des portionierten Probenmaterials erfolgte bei -70° C.

5.2.2 Randomisierung

Die Studienmedikation (Aprotinin- und Kontrollmedikation) wurde vom Hersteller an den Apotheker des Klinikums abgegeben. Für die Aprotininmedikation wurden Flaschen mit 5×10^5 KIE in 0,9% NaCl-Lösung zu je 50 ml vorbereitet. Die Kontrollmedikation bestand aus 50ml 0,9% NaCl-Lösung. Die Aprotinin- und Plazebofläschchen wurden in identischen Verpackungen mit fortlaufenden Nummern vom Apotheker geliefert, der eine Randomliste erstellte. Die Patienten wurden nach fortlaufenden Nummern in die Studie aufgenommen, so daß die Studienleiter keinen Einfluß auf die Zuteilung in die jeweilige Gruppe hatten. In die Verum- bzw. Kontrollgruppe wurden jeweils neun Patienten rekrutiert.

5.2.3 Verabreichung der Studienmedikation

Jeder Patient erhielt unmittelbar vor der Operation zunächst eine Testdosis der Studienmedikation. Nach Einleitung der Intubationsnarkose wurde 1 ml der jeweiligen Studienmedikation (d. h. 1 ml 0,9% NaCl oder 1 ml Aprotininlösung mit 10.000 KIE) i. v. injiziert. Mögliche allergische Reaktionen des Patienten auf die Testdosis konnten so rasch festgestellt werden und ein frühzeitiger Abbruch dieser Studie wäre möglich gewesen. Tolerierte der Patient die Testdosis problemlos, konnte die Studienmedikation fortgesetzt werden.

Die Dosis der Studienmedikation wurde individuell auf den Patienten abgestimmt und in Bezug auf das Körpergewicht des Patienten berechnet. Unmittelbar nach Beginn der Operation wurde ein Bolus von 2,9 ml Studienmedikation pro kg Körpergewicht über eine Stunde verabreicht. Es folgte dann eine Dauerinfusion von 0,7 ml Studienmedikation pro kg Körpergewicht und pro Operationsstunde bis zum Ende der Operation. Ein Beispiel soll dies verdeutlichen: ein 70 kg schwerer Patient erhält demnach eine Bolusmenge von 203 ml (=2,9ml/kg). Die Dauerinfusionsmenge errechnet sich aus der mittleren Operationsdauer von 4,5 Stunden, einem Körpergewicht von 70 kg und der Studienmedikation von 0,7 ml. Daraus ergibt sich eine Menge von 220,5 ml (=0,7ml/(kg h)) Studienmedikation. War in der Studienmedikation Aprotinin enthalten, so hatte ein Patient mit 70 kg Gewicht 2.000.000 KIE als Bolus und 500.000 KIE pro Stunde als Dauerinfusion erhalten. Laut einer Aminosäure-

analyse des Aprotininstandards beträgt der Umrechnungsfaktor von μg in KIE 6,6, d. h.: $1 \mu\text{g Aprotinin} = 6,6 \text{ KIE Aprotinin}$ [Müller-Esterl (1984)].

5.2.4 Bestimmung des intraoperativen Blutverlustes

Die Höhe des Blutverlustes wurde aus dem Inhalt der Absaugvorrichtungen sowie den verwendeten Bauchtüchern und Kompressen ermittelt. Berücksichtigt wurde dabei die Menge der Spülflüssigkeit, die ebenfalls in die Drainage des Absaugesystems gelangte. Eine nicht zu unterschätzende Blutmenge wurde von den Bauchtüchern und Kompressen aufgenommen, die vor und nach Ende der Operation gezählt, gewogen und protokolliert wurden.

5.2.5 Immunologische Methoden

5.2.5.1 Aprotinin

Die Aprotininkonzentration in den Citratplasmaproben wurde mittels eines kompetitiven ELISAs bestimmt, der von Prof. Müller-Esterl [Müller-Esterl (1986)] 1984 entwickelt und von Prof. Jochum (laborinterne Mitteilung) 1997 modifiziert wurde.

Dieses Testsystem mit einer unteren Nachweisgrenze von 0,132 KIU/ml ist hochspezifisch für Aprotinin und es sind keine kreuzreagierenden Substanzen oder Interferenzen mit Aprotinin-Proteinase-Komplexen bekannt.

5.2.5.2 Aprotinin-Antikörper

Mit Hilfe eines indirekten ELISAs, der im Labor von Prof. Jochum entwickelt und 1999 durch Modifikation die Durchführungszeit dieses Testsystems auf 90 Minuten reduziert wurde (laborinterne Mitteilung, 1999), wurden Antikörper gegen Aprotinin in den Serumproben der Studienpatienten ermittelt. Da es sich bei diesem semiquantitativen Test um eine Antikörper-Titerbestimmung handelt, wurden die Ergebnisse wie folgt bewertet:

(-) = negativ, (+) = Graubereich (fraglich positiv), + = schwach positiv, ++ = positiv und +++ = stark positiv.

5.2.5.3 PMN- Elastase

Zur quantitativen Bestimmung der PMN-Elastase in Citratplasmaproben wurde der *MILENIA*-Kit der Firma DPC Biermann GmbH (Hohe Straße 4-8, 61231 Bad Nauheim) verwendet
(Bestell-Nr.: MKEL1).

Hierbei handelt es sich um einen sog. "two-site" Sandwich-ELISA mit folgendem Testprinzip: Der Elastaseanteil des in der Probe vorliegenden Elastase- α_1 PI-Komplexes bindet zunächst an die Festphasen-gebundenen Hühnerantikörper gegen humane granulozytäre Elastase (sog. Immunglobulinklasse Y). In einem zweiten Schritt wird mit einem POD-markierten α_1 PI-Antikörper aus Kaninchen, der α_1 PI-Anteil dieses Komplexes detektiert. Nach erfolgter Substratreaktion können aus der jeweiligen Standardkurve die unbekanntene Antigenkonzentration ermittelt werden.

Die Berechnung wird hierbei auf den Elastaseanteil und nicht auf den Gesamtkomplex bezogen. Der Referenzbereich, gemessen in Citratplasmaproben von 37 gesunden Probanden, beträgt 19 - 78 ng/ml, der Median liegt bei 37 ng/ml.

5.2.5.4 Bestimmung des Prothrombinfragmentes 1+2 (F 1+2)

F 1+2 wurde mit dem Sandwich-ELISA *Enzygnost* © *F 1+2 micro* der Firma Dade-Behring (Marburg) bestimmt (Best.-Nr.: OWVV). Der Referenzbereich bei diesem Testsystem liegt in Citratplasmaproben von 140 gesunden Erwachsenen zwischen 0,4 und 1,1 nmol/l, der Median beträgt 0,7 nmol/l.

5.2.5.5 Gewebetyp-Plasminogen-Aktivator (tPA)

Zur Bestimmung von humanen Gewebetyp-Plasminogen-Aktivator (tPA) in Citratplasma-
proben wurde der ELISA-Kit *COALIZA* der Firma Chromgenix AB (Mölndal, Schweden) ver-
wendet (Best.-Nr. 41501), der auf einer Sandwich-Technik beruht. Gesunde Probanden wei-
sen im Citratplasma tPA-Konzentrationen im Bereich von 1-12 ng/ml auf.

5.2.5.6 Plasminogen-Aktivator-Inhibitor vom Typ 1 (PAI-1)

Der Plasminogen-Aktivator-Inhibitor vom Typ 1 (PAI-1) wurde mittels des Sandwich-
ELISA-Kits *COALIZA* der Firma Chromgenix AB (Mölndal, Schweden) in
Citratplasma-
proben bestimmt (Best.-Nr 41502).

Die Plasma-Normalwerte bei der Untersuchung von 44 gesunden Probanden schwanken zwi-
schen 12 und 78 ng/ml.

6. Statistik und Datenverarbeitung

Die graphische Wiedergabe der gemessenen Parameter im Ergebnisteil beinhaltet jeweils den
arithmetischen Mittelwert (MW) und den Standardfehler des Mittelwert \pm (SEM).

Zur Signifikanzprüfung (Signifikanzniveau: $\alpha < 0,05$) wurde der U-Test nach Mann-Whitney-
Wilcoxon sowie der Kruskal-Wallis-Test bei unverbundenen Stichproben verwendet. Bei
paarigen Stichproben wurde der Wilcoxon-Test angewandt.

7. Ergebnisse

7.1 Patientenkollektiv

In die Studie wurden insgesamt 18 Patienten eingeschlossen, wobei 9 Patienten in die Therapie- und 9 Patienten in die Kontrollgruppe randomisiert wurden. In Tabelle 7.1.1 und 7.1.2 sind die demographischen Daten und Diagnosen der Therapie- und Kontrollpatienten aufgelistet.

Name	Geschlecht	Alter in Jahren	Diagnose
K. H.	Männlich	76	Rezidiv eines Analkarzinoms
M. F.	Männlich	76	Rektumkarzinom
B. H.	Männlich	68	Prostata-Karz., Rezidiv mit Rektum-Infiltration
W. H.	Männlich	76	Rektumkarzinom
S. H.	Männlich	62	Rektumkarzinom
I. N.	Männlich	55	Rektumkarzinom
I. J.	Männlich	58	pelvines Rezidiv eines Rektumkarzinoms
W. K.	Weiblich	86	Rektumkarzinom
T. H.	Männlich	59	Rektumkarzinom

Tab. 7.1.1 Demographische Daten und Diagnosen der Therapiepatienten (n=9)

Therapie- und Kontrollgruppe zusammengefaßt, wurde bei 13 Patienten die klinische Diagnose eines Rektumkarzinoms gestellt, bei 2 Patienten handelte es sich um villöse Adenome des Rektums, die durch ihre erhebliche Größe nicht lokal entfernt werden konnten. In 3 Fällen wurde ein Tumorrezidiv diagnostiziert (Tab. 7.1.1 und 7.1.2).

Name	Geschlecht	Alter in Jahren	Diagnose
F. G.	Weiblich	83	Rektumkarzinom
S. W.	Weiblich	74	Villöses Adenom des Rektums
B. H.	Männlich	63	Rektumkarzinom
S. J.	Männlich	67	Rektumkarzinom
D. B.	Männlich	58	Rektumkarzinom
V. A.	Weiblich	68	Villöses Adenom des Rektums
M. N.	Männlich	73	Rektumkarzinom
E. G.	Männlich	38	Rektumkarzinom
M. M.	Männlich	60	Rektumkarzinom

Tab. 7.1.2 Demographische Daten und Diagnosen der Kontrollpatienten (n=9)

In Tabelle 7.1.3 sind die demographischen Daten, die aufgetretenen postoperativen Komplikationen und die in der Anamnese angegebenen Vorerkrankungen der Patienten aus der Therapiegruppe denen aus der Kontrollgruppe gegenübergestellt. In die Therapiegruppe wurden 8 Männer und 1 Frau, in die Kontrollgruppe 6 Männer und 3 Frauen aufgenommen. Das mittlere Alter lag bei 68,2 Jahren in der Therapie- und bei 64,9 Jahren in der Kontrollgruppe. Während in der Therapiegruppe 1 Patient verstorben ist, haben in der Kontrollgruppe alle 9 Patienten überlebt. In der Therapiegruppe mußten 2 Patienten reoperiert werden, in der Kontrollgruppe nur 1 Patient.

	Therapiegruppe (n=9)	Kontrollgruppe (n=9)
Demographische Daten:		
Geschlecht männl./weibl.	8/1	6/3
Alter in Jahre (MW±SD)	68,2 ± 3,5	64,9 ± 4,2
Überlebt/verstorben	8/1	9/0
Re-OP	2	1
Postoperative Komplikationen:		
Anastomoseninsuffizienz	1	1
Nachblutungen	0	0
Sepsis	1	1
Vorerkrankungen:		
Koronare Herzerkrankung	3	2
Lungenerkrankung	1	0
Cholezystolithiasis	0	1
Blasenkarzinom	0	1
Prostatakarzinom	1	0

Tab. 7.1.3 Demographische Daten, postoperative Komplikationen und bestehende Vorerkrankungen der Patienten in der Therapie- bzw. Kontrollgruppe

Die jeweilige operative Therapie sowie Dauer der Operation ist für die einzelnen Patienten der Therapie- bzw. Kontrollgruppe in Tabelle 7.1.4 und 7.1.5 aufgezeigt. Die mittlere Operationsdauer der Therapiepatienten betrug 4 Stunden 20 Minuten (Tab 7.1.4) und war im Mittel 30 Minuten kürzer als die der Kontrollpatienten, die eine mittlere Operationszeit von 4 Stunden 50 Minuten aufwiesen (Tab. 7.1.5). Auffallend lange war die Operationszeit des Therapiepatienten I. J. mit 9 Stunden 30 Minuten (Tab. 7.1.4). Diese ist auf die umfangreiche notwendige operative Therapie (abdomino-perineale Rektumexstirpation, Prostatovesicolectomie und Zystektomie) bei diesem Patienten zurückzuführen. Nimmt man den Patienten I. J. aus der Mittelwertberechnung seiner Gruppe bezüglich der Operationsdauer heraus, so ergibt sich eine zum Kontrollkollektiv (OP-Dauer = 4 Stunden 50 Minuten) deutlich verkürzte OP-Zeit, nämlich nur noch 3 Stunden 45 Minuten.

Name	Operative Therapie	Dauer der Operation
K. H.	Abdomino-sacrale Rektumamputation	5 h
M. F.	Anteriore Rektumresektion	5 h
B. H.	Abdomino-perineale Rektumexstirpation	2 h 30 min
W. H.	Tiefe anteriore Rektumresektion	4 h
S. H.	Tiefe anteriore Rektumresektion	3 h 30 min
I. N.	Tiefe anteriore Rektumresektion	3 h 30 min
I. J.	Abdomino-perineale Rektumexstirpation, Prostatovesicolectomie, Zystektomie	9 h 30 min
W. K.	Tiefe anteriore Rektumresektion	3 h 30 min
T. H.	Tiefe anteriore Rektumresektion	3 h
Mittlere Operationszeit (inklusive Patient I. J., n = 9)		4 h 20 min
Mittlere Operationszeit (ohne Patient I. J., n = 8)		3 h 45 min

Tab. 7.1.4 Operative Therapie und Dauer der Operation bei den Therapiepatienten

Name	Operative Therapie	Dauer der Operation
F. G.	tiefe anteriore Rektumresektion, Anastomosennaht	6 h
S. W.	tiefe anteriore Rektumresektion	3 h 30 min
B. H.	tiefe anteriore Rektumresektion	5 h 40 min
S. J.	abdomino-perineale Rektumexstirpation	3 h
D. B.	abdomino-perineale Rektumexstirpation	7 h
V. A.	tiefe anteriore Rektumresektion	4 h 30 min
M. N.	tiefe anteriore Rektumresektion	5 h 30 min
E. G.	tiefe anteriore Rektumresektion	4 h 30 min
M. M.	tiefe anteriore Rektumresektion	4 h
Mittlere Operationsdauer		4h 50 min

Tab. 7.1.5 Operative Therapie und Dauer der Operation bei den Kontrollpatienten

7.2 Aprotininaktivität und Aprotininkonzentration

In Abb. 7.2.1 ist der Verlauf der Aprotininkonzentration bzw. Aprotininaktivität im Plasma im Mittel über alle Therapiepatienten dargestellt. Intraoperativ wurde eine Aprotininkonzentration von über 20 µg/ml erreicht, die innerhalb von 72 Stunden nach der OP unter die Nachweisgrenze des Testsystems (Kap. 5.2.5.1) von 0,078 µg/ml abfiel. Durch Anwendung eines speziellen Umrechnungsfaktors (Kap. 5.2.3) konnte die Konzentration des Aprotinins auch als Aktivität in KIE ausgedrückt werden (1µg Aprotinin = 6,6 KIE Aprotinin).

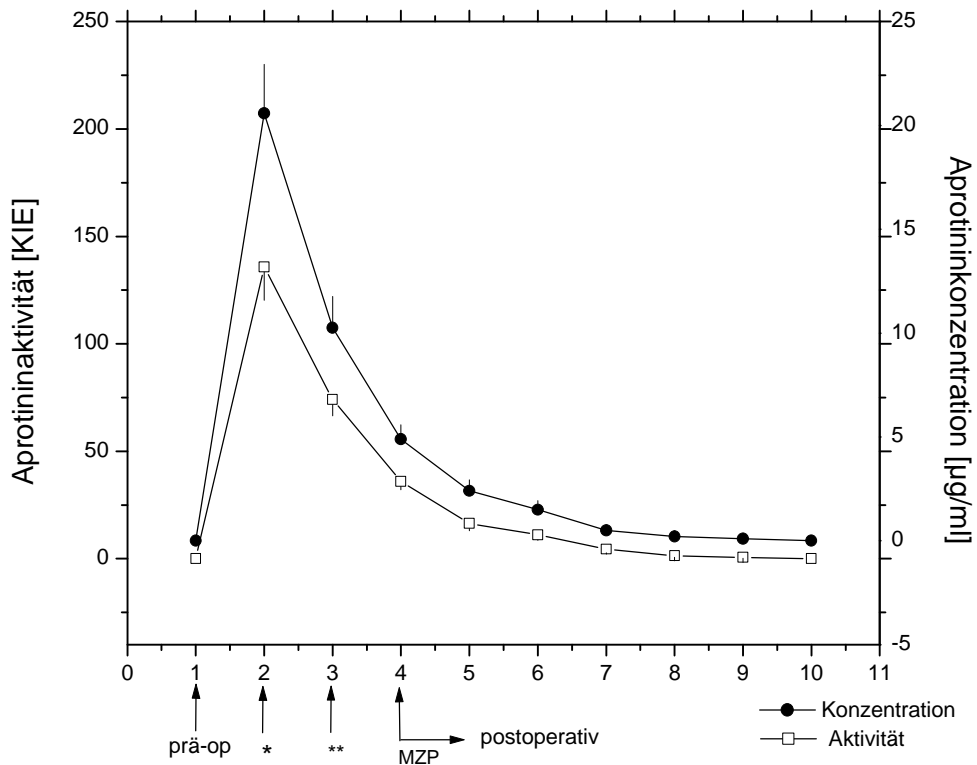


Abb. 7.2.1 Verlauf der Plasma-Aprotininkonzentration und –aktivität in der Therapiegruppe (* nach Bolusgabe; ** Ende der Operation)

7.3 Transfusionsbedarf

Im Folgenden soll auf den Transfusionsbedarf im Detail eingegangen werden, welcher während der Operation sowie innerhalb der nachfolgenden 72 Stunden ermittelt wurde.

In der Tabelle 7.3.1 ist die Anzahl der verabreichten EK in der Therapie- bzw. der Kontrollgruppe aufgeführt.

	Therapiegruppe	Kontrollgruppe
	Anzahl an EK	Anzahl an EK
1. intraoperativ	14	7
2. postoperativ	4	11
3. intra- und postoperativ	18	18

Tab. 7.3.1 Anzahl der verabreichten EK in der Therapie- bzw. Kontrollgruppe

In der Therapiegruppe waren insgesamt 14 EK und in der Kontrollgruppe 7 EK während der Operation notwendig. Postoperativ wurden in der Therapiegruppe nur 4 EK, in der Kontrollgruppe jedoch 11 EK benötigt. Die intra- und postoperativ verabreichten EK zusammengefaßt ergaben keinen Unterschied zwischen Therapie- und Kontrollgruppe; in beiden Patientenkollektiven wurden jeweils 18 EK appliziert.

Im Diagramm (Abb.7.3.1) ist, sowohl für die Patienten der Therapie- als auch der Kontrollgruppe, die Summe der applizierten EK graphisch dargestellt.

Sechs Patienten der Therapiegruppe (Patient 3, 8, 10, 14, 16 und 17) wurde kein EK appliziert. Die anderen Patienten, nämlich Patient 4 bzw. 6 erhielten 2 respektive 5 EK. Aus der Verteilung tritt deutlich die Summe der applizierten EK des Patienten 12 hervor. Diesem Patienten mußten in Summe 11 EK verabreicht werden, die sich aus 8 intra- und 3 postoperativ substituierten EK zusammensetzen. Dies ist darauf zurückzuführen, daß in diesem Fall eine erweiterte operative Therapie (abdomino-perineale Rektumextirpation, Prostate-Vesicolectomie und Zystektomie) und eine damit verbundene extrem lange OP-Zeit notwendig geworden ist.

In der Kontrollgruppe konnte nur bei zwei Patienten (15 und 18) ganz auf eine Bluttransfusion verzichtet werden, Patient 7 und 9 benötigte jeweils 1 EK, Patient 1 und 2 jeweils 2 EK, bei Patient 11 wurden 3 EK, bei Patient 13 4EK und 5 EK bei Patient 5 infundiert.

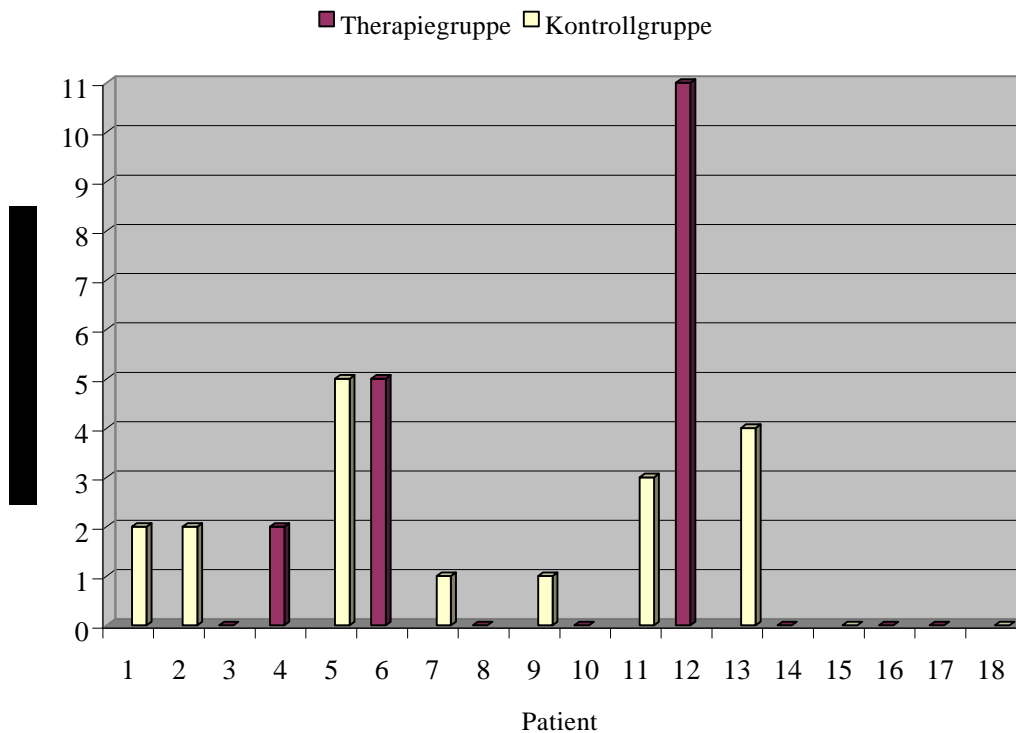


Abb. 7.3.1 Summe der applizierten EK für die Patienten der Therapie- und Kontrollgruppe

Bei der statistischen Berechnung lag der Median der intra- und postoperativ verabreichten EK der Therapiegruppe bei 0, in der Kontrollgruppe hingegen ergab sich ein Median von 2EK. Beim statistischen Vergleich der Mediane beider Gruppen mit Hilfe des parametrischen Test (Mann-Whitney U-Test) konnte keine statistische Signifikanz erreicht werden ($p = 0.297$).

In Abb. 7.3.2 ist die Verteilung der verabreichten EK in der Therapie- bzw. Kontrollgruppe in einem Boxplot-Diagramm graphisch dargestellt. In beiden Gruppen ist je 1 Extremwert zu erkennen, der im Diagramm jeweils mit einem Sternchen gekennzeichnet ist. Hierbei handelt es sich in der Kontrollgruppe um den Patienten B. H. (Patient 5), der 5 EK erhalten hat und in der Therapiegruppe um den oben schon erwähnten Patienten I. J. (Patient 12), der sogar 11 EK benötigte.

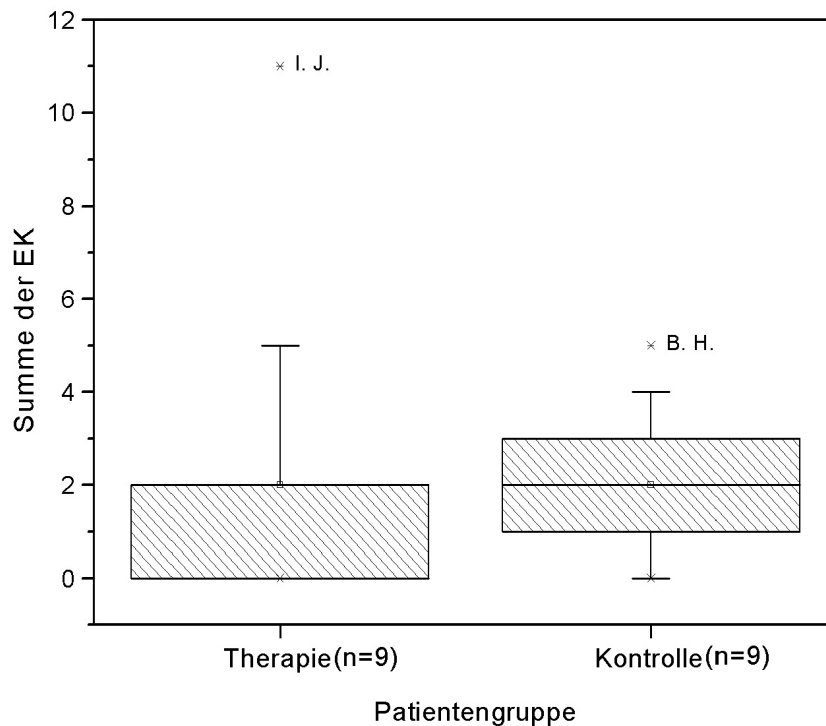


Abb. 7.3.2 Boxplot über die Summe der intra- und postoperativ verabreichten EK in der Therapie- bzw. Kontrollgruppe

7.4 Blutverlust und Hämoglobinverlauf

Die Berechnung des intraoperativen Blutverlustes (s. 5.2.4) bei den 18 Studienpatienten bezieht sich auf die Blutmenge, die von den verwendeten Bauchtücher und Kompressen aufgenommen wurde sowie auf das Blutvolumen, das sich während der OP im Sauger angesammelt hat. Die Summe des intraoperativen Blutverlustes ergibt sich somit aus den Bauchtüchern und Kompressen die prä- und postoperativ gewogen wurden, sowie der Differenz von Saugereinhalt und Spülflüssigkeit, da letztere ebenfalls in das Absaugesystem gelangte (Tab 7.4.1).

Das Wiegen der Bauchtücher und Kompressen vor und nach OP zeigte, daß die Aprotininpatienten einen geringeren Blutverlust (Median: 630 ml) als die Kontrollpatienten (Median: 1010 ml) aufwiesen.

	Blutverlustvolumen in ml					
	Therapiegruppe			Kontrollgruppe		
	Median ± IQR			Median ± IQR		
	25%	Median	75%	25%	Median	75%
Bauchtücher und Kompressen	435,0	630,0	1120,0	775,0	1010,0	2020,0
Sauger	450,0	1000,0	1585,0	500,0	1000,0	1600,0
Gesamtblutverlust	920,0	1220,0	2200,0	1760,0	2100,0	2775,0

Tab. 7.4.1 Blutverlustvolumen der Therapie- und Kontrollgruppe während der Operation

Insgesamt lag der Blutverlust in der Therapiegruppe zwischen 520ml und 3550 ml (Mittelwert 1584 ml, Median 1220ml). In der Kontrollgruppe wurde ein Blutverlust von 1000 bis 3940 ml (Mittelwert 2258 ml, Median 2100 ml) verzeichnet. Eine statistische Signifikanz konnte nicht erreicht werden ($p = 0,094$, Mann-Whitney U-Test).

In Abb. 7.4.1 ist die Verteilung der Gesamtblutverlustvolumina in der Therapie- bzw. Kontrollgruppe in einem Boxplot-Diagramm graphisch dargestellt.

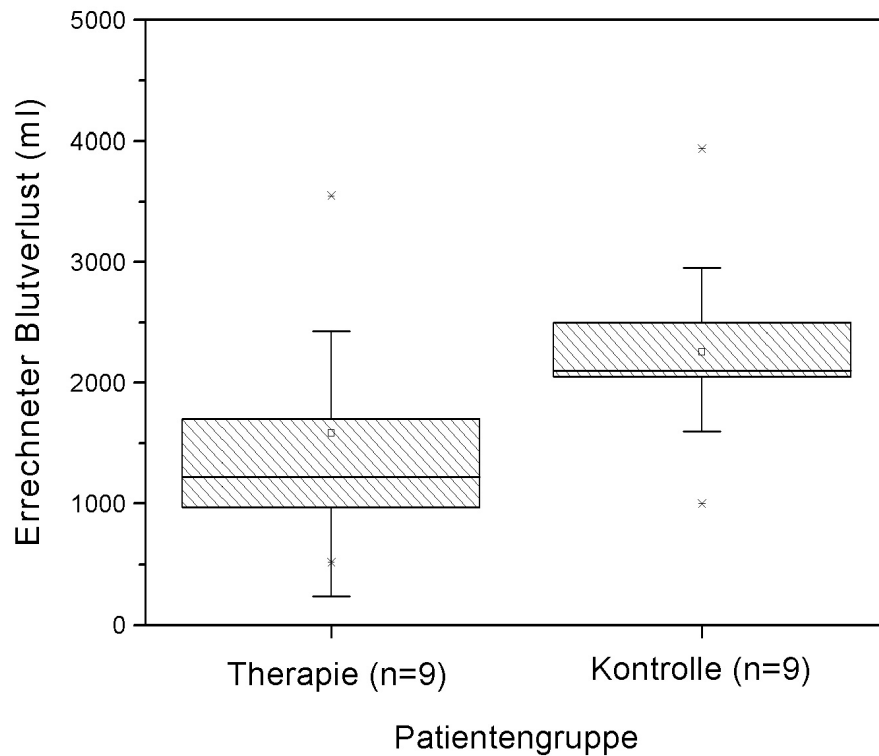


Abb. 7.4.1 Boxplot des errechneten Blutverlustes in der Therapie- bzw. Kontrollgruppe

Bei der Berechnung des intraoperativen Blutverlustes stellte sich die Frage, ob dieser unmittelbar auf die Hämoglobin- (Hb-) Konzentration einen Einfluß hatte. Um diesen Sachverhalt zu klären, wurde der Hb-Wert aller Studienpatienten vor (MZP 1) und während der OP (MZP 2- MZP 3) sowie 6 (MZP 4), 12 (MZP 5) und 24 (MZP 6) Stunden postoperativ erfaßt (Abb. 7.4.2).

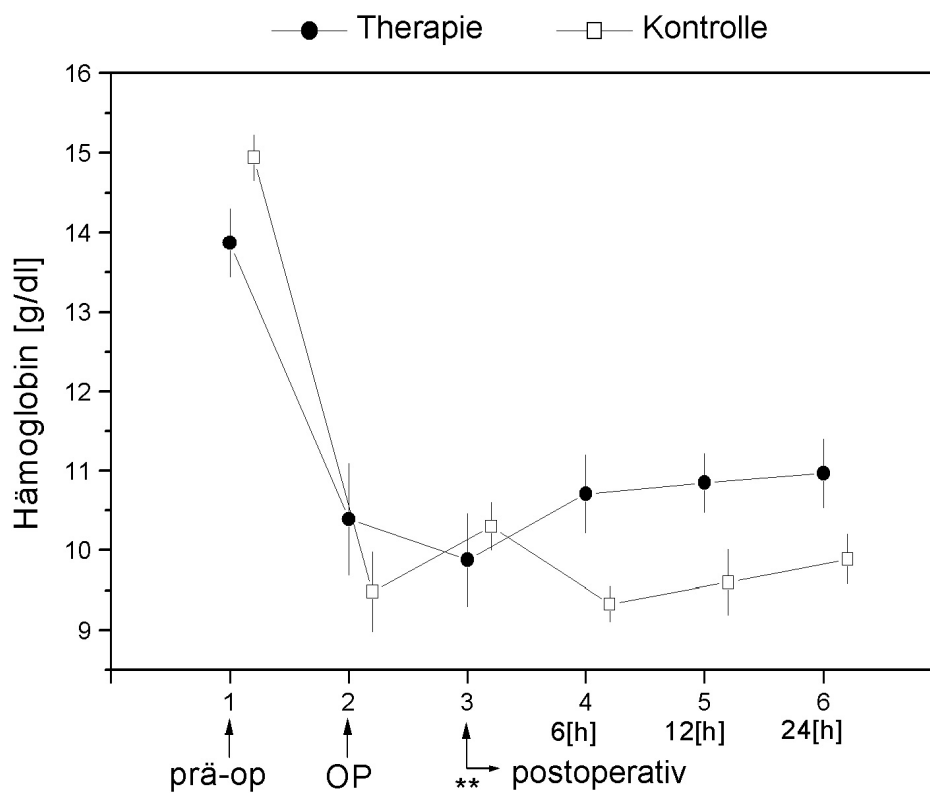


Abb. 7.4.2 Verlauf der Hämoglobinkonzentration (in g/dl) in der Aprotinin- bzw. Kontrollgruppe (MW \pm SEM) (** Ende der Operation)

Hieraus ist ersichtlich, daß die Hb-Konzentration aller Patienten unmittelbar vor der OP im Normbereich (12 - 18 g/dl) lag. Während der Operation fiel der Hb-Wert in der Kontrollgruppe geringfügig weiter ab als in der Aprotinigruppe. Sechs Stunden postoperativ lagen die Hb-Werte beider Gruppen annähernd bei 10 g/dl. Von MZP 4 – 6 erfolgte ein Anstieg der Hb-Werte in der Aprotinigruppe auf knapp unter 11 g/dl, während der Hb-Wert in der Kontrollgruppe auf ein Minimum von ca. 9,3 g/dl absank und erst allmählich wieder leicht anstieg. Ein Anstieg der Werte bis in den Normbereich innerhalb dieses kurzen Beobachtungszeitraumes konnte bei keinem der Patienten - weder in der Therapie- noch in der Kontrollgruppe beobachtet werden.

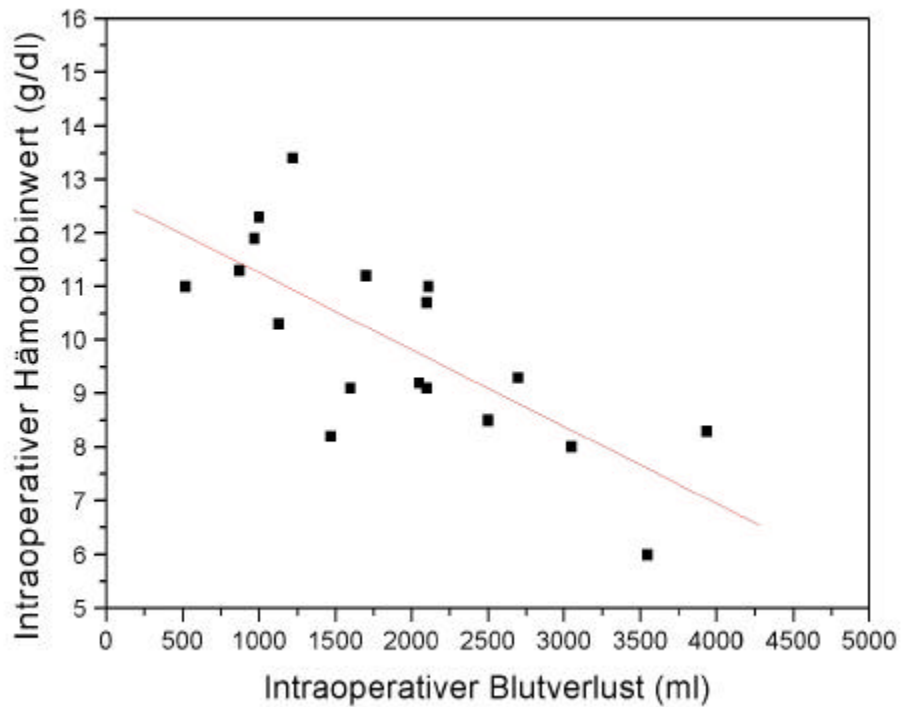


Abb. 7.4.3 Scatter Plot der intraoperativen Hämoglobinkonzentration (g/dl) im Vergleich zum jeweiligen intraoperativen Blutverlust (ml)

In Abb. 7.4.3 ist die Beziehung zwischen dem intraoperativen Hämoglobinwert und dem intraoperativem Blutverlust in einem Scatter Plot-Diagramm wiedergegeben. Der errechnete Korrelationskoeffizient nach Pearson liegt bei 0,744. Die Korrelation ($r = 0,744$) ist auf dem Niveau von 0,01 zweiseitig signifikant.

7.5 Biochemische Parameter

7.5.1 Gerinnungsparameter (F 1+2, tPA, PAI-1)

Bei dem Gerinnungsparameter Prothrombinfragment F 1+2 konnte im Untersuchungszeitraum bei relativ großer Streuung der Meßwerte bereits präoperativ eine Erhöhung über die Normgrenze von 1,0 nmol/l festgestellt werden. In Abb. 7.5.1.1 sind die Konzentrationsverläufe an Prothrombinfragment 1+2 in der Therapie- und Kontrollgruppe graphisch dargestellt.

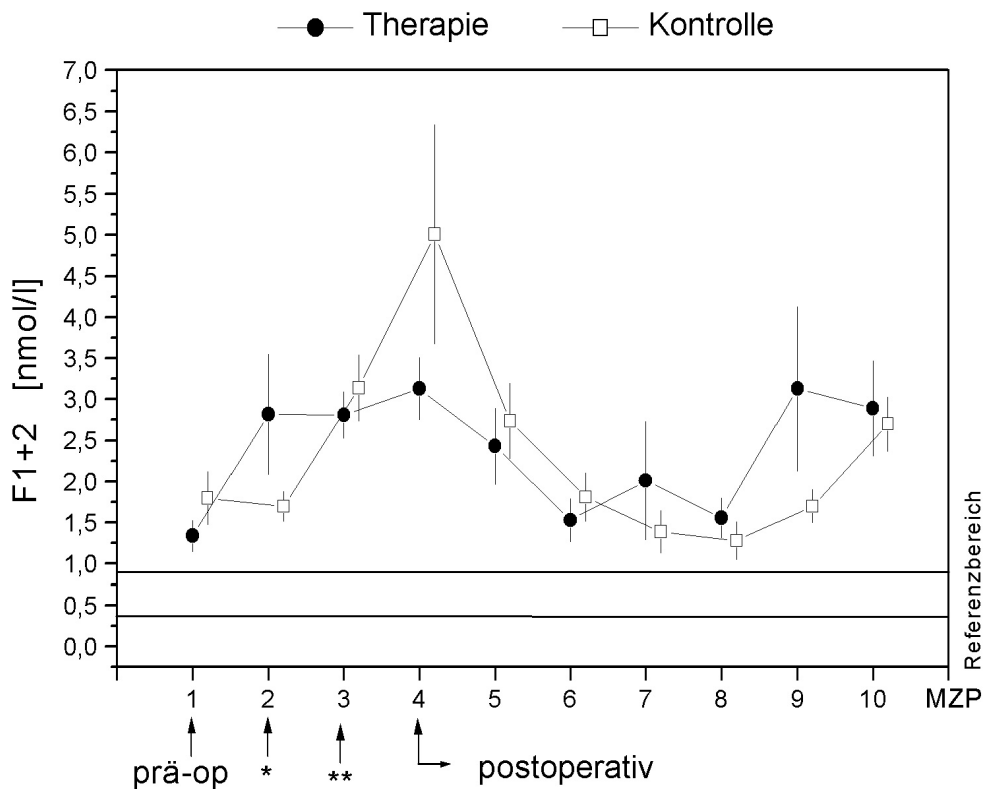


Abb. 7.5.1.1 Verlauf der F1+2-Konzentration in der Therapie- und Kontrollgruppe (* nach Bolusgabe; ** Ende der OP; horizontale Linien =Referenzbereich)

Während der intraoperativen Aprotininapplikation konnte ein Anstieg von F 1+2 in der Therapiegruppe beobachtet werden, der in der Kontrollgruppe zunächst ausblieb. Eine Stunde postoperativ (MZP 4) zeigte sich in der Kontrollgruppe eine Erhöhung der F 1+2-Konzentration um das etwa vierfache des präoperativen Meßwertes. Sechs Stunden postoperativ (MZP 5) lagen beide Gruppen über den 2,5 fachen der oberen Normgrenze. Im Verlauf des weiteren Beobachtungszeitraumes fielen die F1+2-Konzentrationen zunächst auf ca. 1,5 mmol/l ab, stiegen jedoch ab MZP 9 wieder an.

Bei tPA konnte, wie in Abb. 7.5.1.2 graphisch dargestellt folgende Beobachtung gemacht werden. Während der Aprotininbolusgabe war nur ein leichter Anstieg der Werte in beiden Gruppen feststellbar, aber schon während der Operation stieg die tPA-Konzentration der Kontrollgruppe deutlich an und erreichte eine Stunde postoperativ (MZP 4) eine Verdoppelung ihres Ausgangswertes. Am Meßzeitpunkt 8 (36 Stunden postoperativ) erreichte sie wieder ihren Ausgangswert. Hingegen ging die tPA-Konzentration in der Therapiegruppe nach Aprotininingabe leicht zurück und stieg erst postoperativ (MZP 4) leicht an. Am Ende des Beobachtungszeitraums hatten Therapie- und Kontrollgruppe ihre Ausgangskonzentrationen wieder erreicht. Im Vergleich zur Kontrollgruppe konnte für die Therapiegruppe ein p-Wert von 0,152 errechnet werden, der außerhalb des Signifikanzniveaus lag.

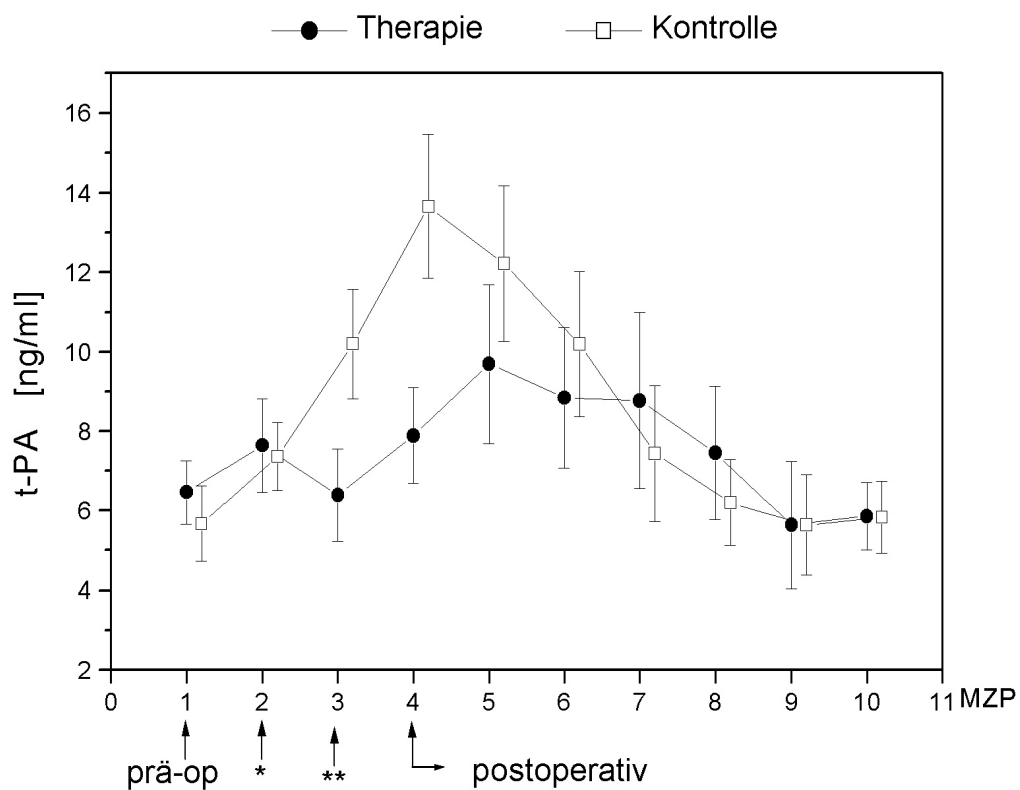


Abb. 7.5.1.2 Verlauf der tPA-Konzentration in der Therapie- und Kontrollgruppe (* nach Bolusgabe;** Ende OP)

Der perioperative Verlauf von PAI-1 ist in Abb. 7.5.1.3 dargestellt. Die Konzentrationsänderungen waren in beiden Patientengruppen ähnlich: Nach einem minimalen intraoperativen Anstieg kam es 6 Stunden postoperativ (MZP 5) zu einem steilen Anstieg bis über den oberen Referenzwert von 110 ng/ml. Die gemessenen PAI-1-Konzentrationen am MZP 4 wiesen in beiden Patientengruppen eine große Streubreite auf. Am ersten postoperativen Tag (MZP 7) war die PAI-1-Konzentration schon wieder in den Normbereich abgesunken.

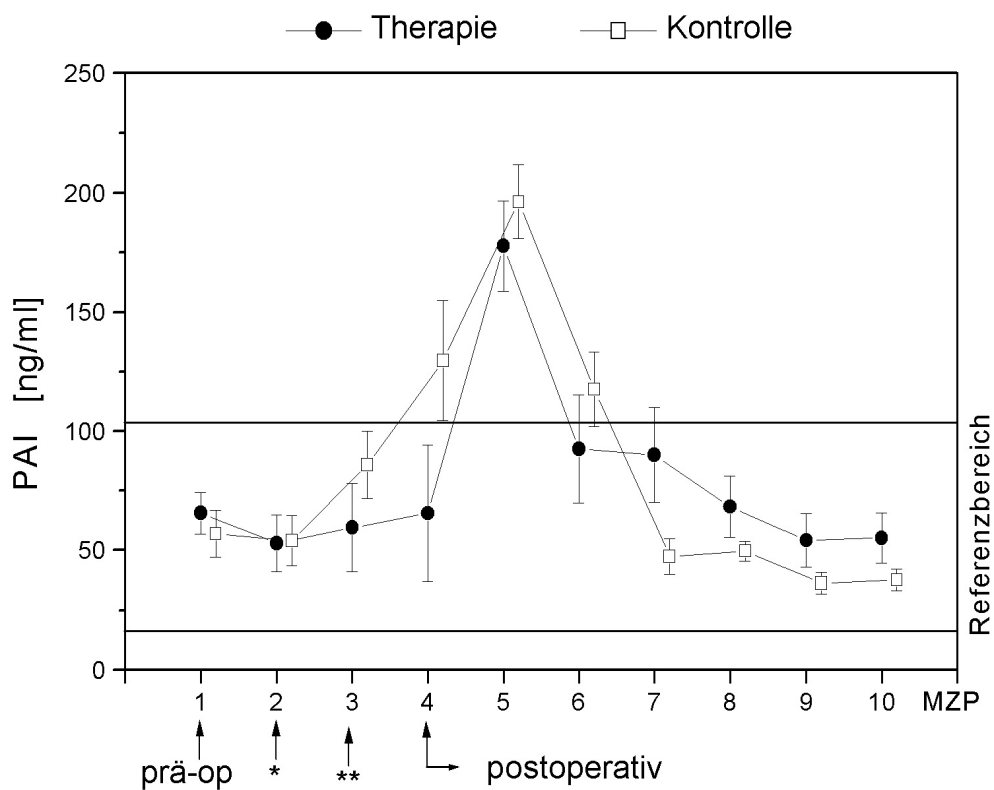


Abb. 7.5.1.3 Verlauf der PAI-Konzentration in der Therapie- und Kontrollgruppe (* nach Bolusgabe; ** Ende OP; horizontale Linien = Referenzbereich)

7.5.2 PMN-Elastase

Wie in Abbildung 7.5.2.1 zu erkennen ist, lag die PMN-Elastase-Konzentration sowohl in der Therapie- als auch in der Kontrollgruppe über den gesamten Beobachtungszeitraum, im Normbereich (19 – 78 ng/ml). Einzige Ausnahme ist MZP 8 (36 Stunden postoperativ) in der Kontrollgruppe, der jedoch eine große Streubreite aufwies. Der zeitliche Verlauf der PMN-Elastasekonzentration der Therapiegruppe unterscheidet sich von der Therapiegruppe dadurch, daß das lokale Maximum in der Kontrollgruppe bei MZP 5 und das der Kontrollgruppe bei MZP 8 erreicht wurde. Die größte Differenz zwischen beiden Kurvenverläufe herrscht bei MZP 5 vor. Es zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen über den gesamten Beobachtungszeitraum.

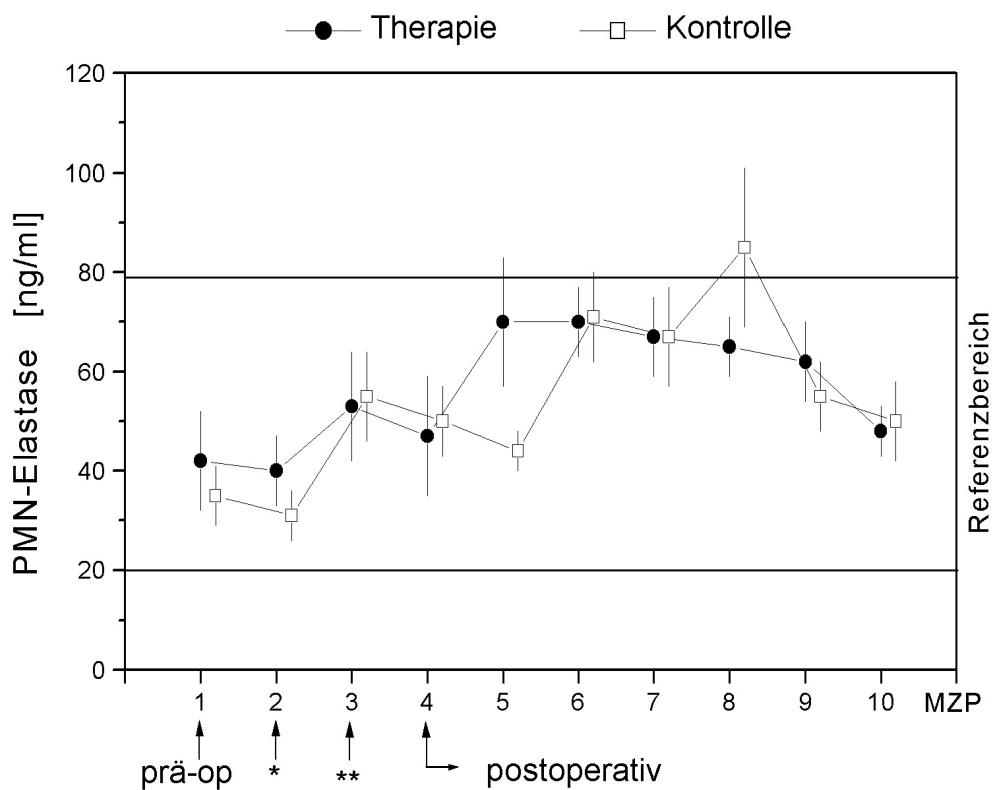


Abb. 7.5.2.1 Verlauf der PMN-Elastasekonzentration in der Therapie- und Kontrollgruppe (* nach Bolusgabe; ** Ende der Operation: horizontale Linien = Referenzbereich 19–78ng/ml)

7.5.3 Kreatinin

Durch Überprüfung der Kreatininkonzentration im Serum kann eine auftretende Nierenfunktionsstörung vor allem eine eingeschränkte glomeruläre Filtration frühzeitig anzeigen werden. Im Studienpatientenkollektiv wurde vor der OP (MZP 1) sowie 12 Stunden (MZP 6) und 36 Stunden (MZP 8) nach OP die Kreatininkonzentration bestimmt und die erhaltenen Meßwerte von den Therapiepatienten mit denen der Kontrollpatienten verglichen (Abb. 7.5.3.1).

An keinem der drei MZP wurde eine Kreatininkonzentration über dem höchsten Referenzwert von 1,2 mg/dl gemessen. Während die Kreatininkonzentration in der Kontrollgruppe von MZP1 über MZP 6 bis zum MZP 8 kontinuierlich abnahm, war in der Therapiegruppe von

MZP 1 nach MZP 6 ein leichter Anstieg von 0,92 mg/dl auf 1,0 mg/dl zu beobachten. Danach fiel jedoch die Kreatininkonzentration am MZP 8 wieder unter 0,9 mg/dl ab.

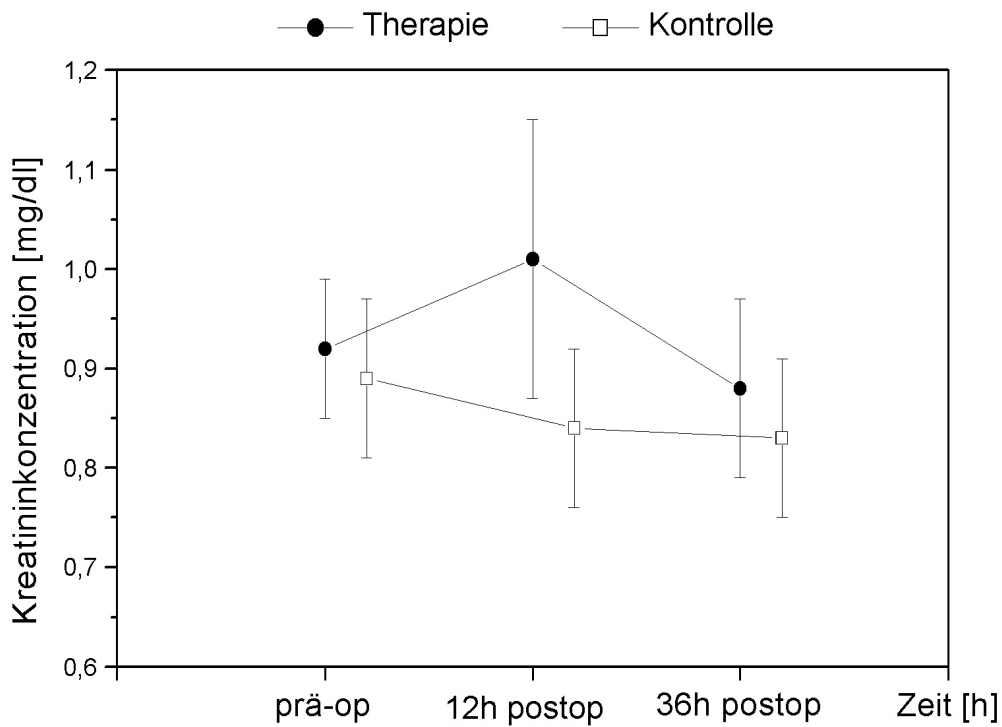


Abb. 7.5.3.1 Kreatininkonzentration in der Therapie- und Kontrollgruppe

7.5.4 Aprotinin-Antikörper

Aprotinin wird in der pharmazeutisch-technischen Herstellung aus Rinderlunge gewonnen. Es stellt somit für den Menschen ein Fremdeiweiß dar, nach dessen Exposition bei einigen Patienten mit der Bildung von Antikörpern (Ak) zu rechnen ist. Eine spezifische IgG-Antikörperbildung kann sich bereits ein bis vier Wochen nach Applikation zeigen und in manchen Fällen bis zu vier Jahre nach Exposition nachgewiesen werden [Weipert et al. (1995)].

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden acht der insgesamt 18 Patienten postoperativ auf die Bildung von Aprotinin-Antikörper hin getestet. Nur jeweils vier Patienten aus der neun Therapie- (S. H., W. H., I. N., I. J.) und vier Patienten aus der Kontrollgruppe (S. J, V.

A., F. G., B. H.) stimmten einer Untersuchung auf den Nachweis von Aprotinin-Antikörper zu, welche mittels eines semiquantitativen Testsystems bestimmt wurden (Tab. 7.5.4.1). Bei den Patienten S. H. und I. J. aus der Therapiegruppe wurden nach 12 bzw. 10 Monate nach Aprotinigungabe fraglich sicher Aprotinin-Antikörper der IgG-Klasse nachgewiesen. Eine sicherer Nachweis von Aprotinin-Antikörpern war bei Patient W. H. gegeben, dessen Antikörpertiter vor der Aprotinigungabe negativ und 17 Wochen nach Erstapplikation von Aprotinin eindeutig positiv war. Im Falle dieses Patienten ist von einer erneuten Aprotinininfusion auf jeden Fall abzuraten. Keine Antikörperbildung konnte bei Therapiepatient I. N. festgestellt werden. Zur Kontrolle wurden auch die Plazebopatienten F. G., B. H., S. J. und V. A. vor und nach der Rektumoperation mittels des Aprotinin-Antikörper-ELISAs getestet, wobei bei keinem dieser Patienten ein positiver Antikörpertiter nachweisbar war. Die Ergebnisse dieser Nachuntersuchung sind in Tabelle 7.5.4.1 dargestellt.

Patient	Blutabnahme post-op [Monate]	Patienten- gruppe	Aprotinin-Ak-Titer (IgG) <u>vor</u> Studien- medikation	Aprotinin-Ak-Titer (IgG) <u>nach</u> Studien- medikation
F. G.	24	Kontrolle	neg.	neg.
B. H.	22	Kontrolle	neg.	neg.
S. J.	18	Kontrolle	neg.	neg.
V. A.	11	Kontrolle	neg.	neg.
W. H:	17	Therapie	neg.	++
S. H.	12	Therapie	neg.	(+)
I. J.	10	Therapie	neg.	(+)
I. N.	7	Therapie	neg.	neg.

Tab. 7.5.4.1 Aprotinin-Ak-Titer (IgG) vor und nach Studienmedikation bei 8 Patienten aus der Therapie- bzw. Kontrollgruppe. Angabe des AK-Titers: "neg." = negativ, (+) = Graubereich (fraglich positiv), + schwach positiv ++ = positiv.

8. Diskussion

Im Rahmen einer prospektiven, randomisierten Doppelblindstudie wurde bei insgesamt 18 in diese Pilot-Studie aufgenommenen Patienten (9 x Therapie, 9 x Kontrolle) die intraoperative Aprotinintherapie angewandt.

8.1 Plasma-Aprotininspiegel bei Therapiepatienten

Um eine wirksame Aprotinikonzentration im Organismus sicherzustellen, wurde der Aprotininspiegel im Patientenplasma über die Dauer von 3 Tagen ermittelt. Theoretischen Überlegungen zufolge wäre in einem geschlossenen System eine Plasmakonzentration von 125 KIE/ml zur vollständigen Hemmung von Plasminogen bzw. Plasmin infolge der Fibrinolysekaskade erforderlich [Unkrig (1999)]. Unter klinischen Bedingungen ist jedoch für die Plasminhemmung eine Plasmakonzentration von 40-50 KIE/ml in der Regel ausreichend [Jochum et al. (1984)].

Der Proteinase-Inhibitor Aprotinin wurde als Bolus in der ersten Stunde der Operation von 28,6 KIE pro kg Körpergewicht, gefolgt von 7,1 KIE pro kg Körpergewicht als Dauerinfusion bis zum Ende der Operation verabreicht. Für die Bewertung der therapeutischen Effekte von Aprotinin war die exakte quantitative Messung der im Plasma erzielten Inhibitor-Konzentration mittels eines kompetitiven ELISA (5.2.5.1) notwendig. Die Abbildung 7.2.1. zeigt den Verlauf der Aprotininaktivität bzw. -konzentration im Mittel über alle Therapiepatienten. Einem initialen Anstieg der Aprotininaktivität bis auf 125 KIE/ml während der Operation folgte eine rasche Abnahme auf ca. 75 KIE/ml am Ende der Operation, gefolgt von einer langsamen Elimination bis 24 Stunden postoperativ (MZP 7), in der die Aprotininkonzentration bereits unter die Nachweisgrenze ($< 0,078 \mu\text{g/ml}$) abfiel.

Aus dem Verlauf kann auf eine ausreichende Aprotininaktivität zur vollständigen Plasminhemmung während der Operation geschlossen werden. Der schnelle Konzentrationsabfall von Aprotinin während der ersten Stunde nach der Operation beruht möglicherweise auf der Verteilung des Serinproteasen-Inhibitors zwischen dem Intra- und Extravasalraum sowie der raschen Aufnahme der Substanz durch die Nieren. Der anschließende lysosomale Abbau des

Aprotinin zu kleineren Peptidfragmenten bzw. Aminosäuren erfolgt dann an dem Bürstensaum der proximalen Tubulusepithelien (s. 2.3.2). Dies ist wahrscheinlich auch der Grund für die langsamere Elimination des Aprotinins von der ersten bis zur 24. Stunde postoperativ. Dieser über drei Tage bestimmter Aprotininspiegel bestätigt im wesentlichen den von Jochum beschriebenen Konzentrationsverlauf [Jochum et al.(1987)].

8.2 Transfusionsbedarf und Blutverlust

Es zeigte sich, daß in der Aprotinigruppe insgesamt bei sechs Patienten überhaupt kein EK während sowie nach der Operation notwendig war, wohingegen in der Kontrollgruppe nur bei zwei Patienten ganz auf die Bluttransfusion verzichtet werden konnte. Eine deutliche Reduktion des EK-Bedarfs war vor allem in der Zeit nach der Operation erkennbar. Ein ähnlicher Sachverhalt zeigte sich auch in einer Studie über Blutverluste bei Hüftgelenkoperationen [Wollinsky et al. (1991)]. Auch hier fiel die Bluteinsparung in der postoperativen Phase besonders deutlich aus, was Wollinsky vermuten lies, daß die eigentliche Wirkung von Aprotinin erst postoperativ voll zum Tragen kommt.

Im Folgenden soll genauer auf die Therapiepatienten I. J. und B. H. eingegangen werden, da diese Patienten 16 der insgesamt 18 verabreichten EK in der Aprotinigruppe erhielten. Bei beiden Patienten wurde eine abdomino-perineale Rektumexstirpation durchgeführt. Bei Patient I. J. mußte aufgrund eines Rektumkarzinom-Rezidivs, das bereits Prostata, Samenblase, Harnblase und Sacrum befallen hatte, eine erweiterte und sehr zeitaufwendige Operation von 9 h 30 min durchgeführt werden, bei der es zur Entfernung der Prostata, Samenblase und Harnblase kam. Auch mußte Tumorgewebe vom Os sacrum entfernt werden, was vermutlich zu dem hohen Blutverlust beigetragen hat, da Blutungen aus eventuell verletzten Sakralvenen schwer zu stillen sind. Auch die Entfernung der Prostata könnte eine der Ursachen sein, die zu den massiven intraoperativen Blutungen geführt hat, da dieses Gewebe besonders stark durchblutet ist [Unkrig (1999)].

Bei Patient B. H. lag primär eine Prostata-Karzinom vor, bei dem es nachfolgend zu einer Rektuminfiltration kam. Eine Transfusionsmenge von 150% über dem durchschnittlichen Verbrauch war daher bei diesem Patienten notwendig. Dies kann mit der Tatsache begründet

werden, daß bei Patienten mit Prostatakarzinomen durch die Sekretion von Plasminogenaktivatoren aus den Tumorzellen eine Hyperfibrinolyse bewirkt wird [Unkrig (1999)].

In Kap. 7.3, wurde die je Patient gemittelte Anzahl an infundierten EK ausgewertet. Ein Vergleich der Mediane beider Gruppen zeigte eine tendenziell höhere EK-Gesamtanzahl (2,0) in der Kontroll- als in der Aprotinigruppe (0). Ein statistisches Signifikanzniveau wurde nicht erreicht. Die fehlende Signifikanz erklärt sich aus der geringen Patientenzahl dieser Zwischenanalyse. Daher ist eine Weiterführung der Studie schon in Planung, denn ein solcher Unterschied wäre von hoher praktischer Relevanz, wenn er sich aufgrund einer höheren Fallzahl sichern ließe.

Bei der Auswertung des intraoperativen Blutverlustes der einzelnen Studienpatienten, ließ sich eine starke Variation der Blutverlustvolumina von 520 ml bis 3940 ml erkennen. Der Gesamtblutverlust lag in der Aprotinigruppe im Median bei 1220 ml, in der Kontrollgruppe (n=9) hingegen bei 2100 ml (Tab.7.4.1). Somit konnte in der Therapiegruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe eine Reduktion des Blutverlustvolumens um 41,9 % erreicht werden.

Ebenso beim Vergleich der Mediane von Bauchtüchern und Kompressen in beiden Gruppen (Tab. 7.4.1) zeigte sich eine deutliche Reduktion des Blutverlustes um 37,6 %, was auf ein trockeneres Operationsfeld in der Therapiegruppe schließen läßt.

Beim Vergleich von kontrollierten doppelblind angelegten Studien in der Herzchirurgie erreichten die bluteinsparenden Eigenschaften der Aprotintherapie in der Studie von van Oeveren eine Reduktion des Blutverlustes um 47% [van Oeveren et al. (1987)], bei Bidstrup et al. [Bidstrup et al. (1989)] um 46%, bei Havel [Havel et al. (1991)] um 38% und bei Blauhut um 49% [Blauhut et al. (1991)]. Allerdings bezogen sich diese Ergebnisse ausschließlich auf den postoperativen Blutverlust, wobei die jeweiligen Beobachtungszeiträume sehr unterschiedlich waren.

Capdevila untersuchte 23 Patienten, die sich einer orthopädischen Operation unterzogen und stellte eine intraoperative Bluteinsparung nach Aprotinigungabe von 56% im Vergleich zur Kontrollgruppe fest. Nach der Operation verloren die Therapiepatienten sogar 68% weniger

Blut als die Patienten der Kontrollgruppe [Capdevila et al. (1998)]. Im Bereich der Orthopädie beschrieb Janssens bei Patienten mit Hüftgelenksoperationen eine Verringerung des Blutverlustvolumens während der Operation um 26 % nach Gabe von Aprotinin [Janssens et al. (1994)]. Eine Studie mit Aprotinin auf dem Gebiet der Rektumchirurgie ist bisher in der Literatur nicht beschrieben worden. Ein direkter Vergleich verschiedener Studien wird durch die Tatsache erschwert, daß das jeweilige Studiendesign sowie insbesondere die applizierte Aprotininkonzentration von Studie zu Studie stark variieren.

8.3 Hämoglobin

Patienten der Therapiegruppe zeigten während der Operation einen geringeren Hämoglobinabfall sowie eine schnellere Erholung der Hb-Konzentration nach der Operation im Vergleich zur Kontrollgruppe (Abb. 7.4.2). Ein Anstieg der Hb-Werte bis in den Normbereich innerhalb dieses kurzen Beobachtungszeitraumes konnte bei keinem der Patienten – weder in der Therapie- noch in der Kontrollgruppe -beobachtet werden. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Bidstrup [Bidstrup et al.(1989)]. Er beobachtete bei mit Aprotinin behandelten Patienten, bei denen eine Herzoperation unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine durchgeführt wurde, einen Anstieg der Hb-Konzentration in den Normbereich erst am siebten postoperativen Tag. Während der Operation wurde bei allen Patienten erst ab einem Hämoglobinwert von ≥ 7 g/dl bzw. bei kardiopulmonalen Vorerkrankungen ab ≥ 9 g/dl Fremdblut transfundiert. Postoperativ wurden diese Grenzen mit Ausnahme einer einzigen Patientin, bei der bereits bei einem Hb von 8,7 g/dl ein EK gegeben wurde, obwohl keine kardiopulmonale Erkrankung vorlag, eingehalten. Hier lag jedoch eine Verletzung des Protokolls vor.

8.4 Nebenwirkungen der Therapie

Aprotinin gilt als nebenwirkungsarmes und gut verträgliches Medikament. Dennoch werden im Zusammenhang mit einer Aprotinintherapie immer wieder Nebenwirkungen diskutiert, die bis heute jedoch in keiner Studie durch einen signifikanten Unterschied zwischen Aprotinin- und Placebogruppe belegt werden konnten.

8.4.1 Thromboserisiko

Als Serinprotease-Inhibitor greift Aprotinin in den fibrinolytischen Prozeß ein und verschiebt die Hämostasebalance zugunsten der Gerinnung. Daraus resultiert die Frage, ob durch Aprotinin eine pathologische Thrombusbildung verursacht werden könnte. Hardy berichtet von 3 Patienten, bei denen nach hoher Aprotinindosierung bereits 45-55 Minuten nach dem Legen eines Arteria pulmonalis-Katheters Thromben aufgetreten sind [Hardy et al. (1992)]. Darüber hinaus wird in einigen Publikationen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von thrombotischen Komplikationen in Zusammenhang mit der Gabe von Aprotinin kontrovers diskutiert und darauf hingewiesen, daß diese Untersuchungen mit größeren Patientenzahlen wiederholt werden müßten [Hunt et al. (1991)].

Aufgrund der insgesamt widersprüchlichen Datenlage ist bei Patienten mit einer anamnestisch bekannten thrombophilen Diathese der Nutzen von Aprotinin gegen das individuelle Thromboserisiko jeweils von Fall zu Fall abzuwägen. Die Patienten aus der hier vorgestellten Pilotstudie erhielten vor der Operationen am Rektum eine Thromboseprophylaxe in Form von Fragmin P forte oder Clexane 40. Postoperativ wurde aufgrund der erwartungsgemäß hohen Blutungskomplikation frühestens nach sechs Stunden mit einer intravenösen Gabe von Heparin mit 400 Einheiten pro Stunde begonnen.

Im Verlauf der vorliegenden Studie konnte bei keinem Patienten ein thromboembolisches Ereignis während des stationären Aufenthaltes festgestellt werden.

8.4.2 Hypersensitivitätsreaktionen und Antikörperbildung

Im allgemeinen sind Toxizität und mögliche Nebenwirkungen von Aprotinin gering und auch höhere Dosen dieses Antifibrinolytikums sind gut verträglich. Die Therapie ist dennoch nicht ganz risikolos. Aprotinin ist ein Fremdeiweiß und kann daher zu Immunisierungsreaktionen bis hin zu anaphylaktischen Reaktionen führen [Scheule et al (1999)]. Weipert berichtet, daß 50% der Patienten eines Patientenkollektivs (n = 46) 6 bis 27 Tage nach Aprotinigungabe eine spezifische IgG-Antikörperbildung aufwiesen [Weipert (1995)]. Nach Reexposition kann es

in seltenen Fällen (< 0,1%) zu anaphylaktischen Reaktionen (Grad III-IV) kommen. Das Risiko dieser Unverträglichkeitsreaktion nimmt bis auf 2,8% zu, falls Aprotinin innerhalb der ersten sechs Monate nach Erstapplikation nochmals verabreicht wird [Dietrich (1997)].

Allergische Reaktionen können – wenn auch selten - schon während der erstmaligen Applikation von Aprotinin auftreten. So ist Aprotinin in der Lage, Histamin aus Mastzellen freizusetzen und Hypersensitivitätsreaktionen (z. B. Hautrötung, Bronchospasmus und Blutdruckabfall) auszulösen [Dietrich et al (1997)].

In der hier durchgeführten Pilotstudie wurde die Studienmedikation gut vertragen, d.h. es traten keine klinisch relevanten Hypersensitivitätsreaktionen (Hautrötung, Blutdruckabfall oder Bronchospasmus) während der Aprotiningabe auf, auch konnten keine anaphylaktischen Reaktionen (Grad III-IV) beobachtet werden.

8.4.3 Nierenfunktion

Der Serinprotease-Inhibitor Aprotinin wird nach parenteraler Gabe vollständig in den Nieren abgebaut. Wegen seines basischen Charakters bindet Aprotinin an saure Glykoproteine des Bürstensaums der Tubulusepithelien und wird dort lysosomal zu Aminosäuren gespalten. Es stellt sich nun die Frage, ob es durch den Aprotininabbau zu einer Störung der Nierenfunktion kommen kann. Die klinische Bedeutung der Kreatininkonzentration zur Überprüfung der Nierenfunktion sowie den in Zusammenhang mit der Aprotiningabe wurde bereits im Kapitel 7.5.3 dargestellt. Im Verlauf der Studie kam es bei keinem der Therapiepatienten zu einer Nierenfunktionsstörung, es zeigte sich lediglich im Gegensatz zur Kontrollgruppe ein passagerer Anstieg der Kreatininkonzentration der Therapiegruppe, ohne daß ein pathologisches Niveau von > 1,2 mg/dl erreicht wurde. Daraus kann gefolgert werden, daß die für die Studie gewählte Aprotinindosierung von den Patienten ohne erkennbare Nebenwirkungen bezüglich der Nierenfunktion toleriert wurde.

8.5 PMN-Elastase

Als biochemischer Marker für die Schwere des chirurgischen Traumas kann der Nachweis der Freisetzung lysosomaler Proteinase verwendet werden. Als eine für die Aufrechterhaltung eines Entzündungsprozesses besonders wichtige Proteinase aus den PMN-Granulozyten hat sich die Serinproteinase Elastase erwiesen. Ziel der Quantifizierung dieses Entzündungsparameters war daher, zu untersuchen, ob das chirurgische Trauma und die Verabreichung des Serinproteasen-Inhibitors Aprotinin eine erhöhte Freisetzung von PMN-Elastase zur Folge hat.

Die Serinproteinase Elastase ist ein biochemischer Marker für einen im Körper ablaufenden Entzündungsprozeß, z. B. nach einem erlittenen Polytrauma oder schweren Operationstrauma. Aus der Menge der aus den PMN-Granulozyten freigesetzten lysosomalen Proteinase Elastase können Rückschlüsse auf die Schwere der jeweiligen Entzündung gezogen werden.

In der vorliegenden Studie zeigte sich, daß das chirurgische Trauma nur zu einer geringfügigen Erhöhung der PMN-Elastasekonzentration im Plasma führte, wobei der obere Referenzbereiches während der Operation nie überschritten wurde (Abb. 7.5.2.1). Zwischen der Aprotinin- und Kontrollgruppe zeigten sich während des Beobachtungszeitraums keinerlei Unterschiede in Hinblick auf die Freisetzung der Elastase aus den PMN-Granulozyten, was den Schluß zuläßt, daß die Gabe von Aprotinin keine erhöhte Elastasefreisetzung bewirkt.

8.6 Gerinnungsparameter

Bei der Aktivierung sowohl des endogenen als auch des exogenen Gerinnungsweges kommt es zur Bildung von Thrombin aus seiner inaktiven Vorstufe Prothrombin durch Abspaltung des Prothrombinfragmentes 1+2. Da gleiche Mengen an Thrombin und Prothrombinfragment entstehen, ist die Bestimmung von Prothrombinfragment 1+2 ein Maß für die Gerinnungsaktivierung.

Schon vor Verabreichung von Aprotinin hatten die Patienten in der Therapie- und Kontrollgruppe einen knapp über den Normbereich liegenden Ausgangswert an Prothrombinfragment

1+2, was möglicherweise auf die Tumorerkrankung der Patienten zurückzuführen ist (Abb.7.5.1.1). Tumorpatienten weisen eine vermehrte Thrombinbildung auf, die sich hauptsächlich durch zwei Mechanismen erklären lassen [Unkrig (1999)]. Von malignen Zellen werden zum einen Gewebsthromboplastin oder gewebstromboplastinähnliche Verbindungen freigesetzt, die dann F VII und damit das extrinsische Gerinnungssystem (Abb. 2.1.1.1) aktivieren. Zum Zweiten exprimieren Tumorzellen, insbesondere Adenokarzinome, abnorme Proteine mit prokoagulatorischer Wirkung. Dies führt zu einer Aktivierung des Gerinnungssystems mit einer vermehrten Thrombinbildung.

Während der Operation stieg die F 1+2-Konzentration in beiden Gruppen leicht an, eine Stunde postoperativ zeigte sich dann ein paralleler, im Vergleich zur Kontrollgruppe jedoch höherer Anstieg in der Therapiegruppe, der aber bei relativ großer Streuung der Meßwerte keinen signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe aufwies (Abb. 7.5.1.1).

Die vorliegenden Meßergebnisse lassen somit den Schluß zu, daß es durch Gabe von Aprotinin nicht zu einer erhöhten Freisetzung von Prothrombinfragment F 1+2 kommt und daß die Gefahr der Entstehung eines prothrombotischen Zustandes in der Therapiegruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht wesentlich erhöht ist.

Das fibrinolytische System wird durch den Gewebetyp-Plasminogen-Aktivator (tPA) und den Urokinase-Plasminogen-Aktivator repräsentiert. Ihre Funktion ist es, das inaktive Enzym Plasminogen zu Plasmin zu aktivieren. Dies erfolgt durch die proteolytische Aktivität des tPA, das Plasmin aus dem inaktiven Zymogen Plasminogen freisetzt. TPA selbst wird durch verschiedene Reaktionsmechanismen aus Endothelzellen freigesetzt.

Der in Abb. 7.5.1.2 dargestellte Verlauf der tPA-Konzentration zeigt einen deutlichen Abfall in der Therapiegruppe während der Operation, sowie einen langsamen postoperativen Anstieg bis zum MZP 5. In der Kontrollgruppe bleibt dieser intraoperative Abfall aus. Der unterschiedliche Kurvenverlauf der beiden Gruppen läßt den Schluß zu, daß es durch die Aprotinigungabe intraoperativ und bis zu 6 Stunden postoperativ (MZP 5) zu einer Fibrinolysehemmung kommt. Eine klinisch bedeutende Signifikanz konnte nicht erreicht werden ($p=0,152$).

Die Hemmung des fibrinolytischen Systems kann auf zwei Ebenen erfolgen (Abb.2.1.2.1). Einerseits durch α_2 -Antiplasmin und andererseits auf der Ebene des Plasminogen-Aktivatorinhibitors vom Typ 1 (PAI-1). PAI-1 ist ein physiologischer Inhibitor der endogenen Plasminogenaktivatoren t-PA und u-PA und zählt zur Serpin-Familie. Er wird vorwiegend in den Endothelzellen produziert und kommt sowohl im Blutplasma als auch in Thrombozyten vor [Priglinger et al. (1999)].

In der vorliegenden Pilotstudie wurde bei der Bestimmung der PAI-1-Konzentration in der Therapie und Kontrollgruppe ein nahezu identischer Kurvenverlauf detektiert (Abb.7.5.1.3). Daraus kann geschlossen werden, daß Aprotinin keinen Einfluß auf die Bildung von PAI-1 nimmt.

8.7 Kosten

Neben den therapeutischen Erfolgen bei der Gabe von Aprotinin bei bauchchirurgischen Eingriffen sollte auch eine mögliche Kostenersparnis aufgrund eines geringeren Infektionsrisikos, bedingt durch die reduzierte Anzahl an verabreichten Bluttransfusionen, nicht außer Acht gelassen werden. In einem kurzen Überblick wurden daher die angefallenen Therapiekosten in dieser Studie aufsummiert.

Der Gesamtverbrauch an Aprotinin belief sich bei einem 70 kg schweren Patienten durchschnittlich auf 9 Flaschen mit je 50 ml Inhalt. Laut "Rote Liste 1999" kostet eine 50 ml Aprotininflasche (500 000 KIU = 70 mg Aprotinin) 87,96 DM. Daraus ergaben sich Therapiekosten von 791,64 DM pro Aprotininpatient und 7124,76 DM für alle 9 Verumpatienten zusammen.

Durch Aprotinin konnte der Verbrauch an notwendigen Erythrozytenkonzentraten vermindert werden, wodurch theoretisch auch das Risiko einer Virus-Infektion reduziert werden kann. Die Kosten der Behandlung einer möglichen Virus-Infektion könnten dadurch erheblich reduziert werden. So belaufen sich z. B. die Kosten für die Behandlung eines Patienten mit einer akuten Hepatitis-B-Infektion nach Szucs auf 6 623 DM bei einem leichtem Verlauf und sogar auf 66 230 DM bei einem fulminanten Verlauf [Szucs et al. (1997)].

Lazzara recherchierte 1997 am "Institute for Academic Cardia Surgery" in Portland / USA die Therapiekosten bezüglich der Applikation von Aprotinin bei Operationen am offenen Herzen. Er konnte eine signifikante Reduktion der Kosten aufgrund einer geringeren Anzahl von verabreichten Fremdblutprodukten und kürzeren Operationszeiten erzielen [Lazzara et al. (1997)].

9. Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine randomisierte, plazebokontrollierte Doppelblindstudie durchgeführt, in der Patienten mit Rektumkarzinom intraoperativ den Serinproteinasen-Inhibitor Aprotinin erhielten. Hauptziel dieser Studie war es, durch die Gabe von Aprotinin eine Senkung des intraoperativen Blutverlustes und eine Reduktion der Anzahl an zu verabreichenden Erythrozytenkonzentrate zu erreichen. Weitere Zielkriterien waren der Blutverlust, die Hämoglobinkonzentration und Gerinnungsparameter, die prä- und jeweils postoperativ untersucht und mit dem Kontrollkollektiv verglichen wurden. Weiterhin wurden die Patienten in Hinblick auf etwaige auftretende Nebenwirkungen untersucht.

Es konnte gezeigt werden, daß Aprotinin in der Lage ist, den intra- und postoperativen Blutverlust und Transfusionsbedarf bei Rektumtumor-Operationen in einem klinisch relevanten Ausmaß zu reduzieren. Bei einer Fallzahl von 18 Patienten konnte aber kein statistisch signifikanter Effekt erzielt werden.

Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigten Patienten der Therapiegruppe einen geringeren Hämoglobinabfall sowie eine schnellere Erholung der Hb-Konzentration nach der Operation.

Während des Beobachtungszeitraumes zeigte sich zwischen der Therapie- und Kontrollgruppe keinerlei Unterschied im Hinblick auf eine Aktivierung sowie eine erhöhte Elastasefreisetzung aus den PMN-Granulozyten.

Die Gabe von Aprotinin führte nicht zu einer erhöhten Freisetzung von Prothrombinfragment F 1+2. Weiterhin konnte aufgrund der tPA-Bestimmung gezeigt werden, daß es durch Aprotinin intraoperativ zu einer Fibrinolysehemmung kommt

Bekannte Nebenwirkungen der Aprotinintherapie wie anaphylaktische Reaktionen, Nierenfunktionseinschränkungen und thromboembolische Komplikationen traten nicht auf. Nur bei einem Patienten kam es zur Bildung von Aprotinin-Antikörpern mit einem eindeutig positiven Antikörper-Titer, jedoch ohne klinische Erscheinungen.

Die Anwendung von Aprotinin bei Rektumoperationen hatte insgesamt einen positiven Effekt auf die Blutverlustverminderung sowohl während der Operation als auch postoperativ und zeigte einen positiven Einfluß im Hinblick auf die intra- und postoperative Einsparung von Erythrozytenkonzentraten.

10. Literatur

Bailey, CR., Wielogorski, AK. (1994). Randomised placebo controlled double blind study of two low dose aprotinin regimens in cardiac surgery. *Br Heart J* 1994;71:349-353

Blauhut B., Gross C., Necek S., Doran JE., Späth P., Lundsgaard-Hansen P. (1991). Effects of high-dose aprotinin on blood loss, platelet function, fibrinolysis, complement, and renal function after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;101:958-967

Bidstrup BP., Roysten D., Sapsford RN., Tayler KM., (1989) Reduction of blood loss and blood use after cardiovascular bypass with high dose aprotinin (Trasylol). *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;97:364-72

Bott K., Weidig A., Dahmann H., (1990). Blutverlust und Fremdblutbedarf bei elektiven allgemeinchirurgischen Eingriffen als Grundlage der Indikation zur präoperativen Eigenblutspende. *Chirurg* (1990)61:121-123

Capdevila X., Calvet Y., Biboulet P., Biron C., Rubenovitch J., d'Athis F.(1998) Aprotinin decreases blood loss and homologous transfusions in patients undergoing major orthopedic surgery. *Anesthesiology*. 1998 Jan; 88(1):50-7

Carrel T. P., Schwanda M., Vogt P., Turina M., Aprotinin in pediatric cardiac operations: a benefit in complex malformations and with high-dose regimen only. *Ann Thorac Surg* 1998;66:153-8

Clasen C., Jochum M., Müller-Esterl W. (1987). Feasibility study of very high aprotinin dosage in polytrauma patients. *First Vienna Shock Forum* (1987) Alan R. Liss Inc.:175-183

Dietrich W., Spannagl M., Jochum M., Schramm W., Barankay A., Sebening F., Richter J.A.,(1990) Influence of high-dose aprotinin treatment on blood loss and coagulation patterns in patients undergoing myocardial revascularization. *Anesthesiology* 73:1119-1126, 1990

Dietrich W., Spath P., Ebell A., Richter J.A., (1997) Prevalence of anaphylactic reactions to aprotinin; Analysis of two hundred forty-eight reexposures to aprotinin in heart operations. J Thoracic Cardiovasc Surg 113:194-201

Fritz H., Wunderer G., (1983). Biochemistry and applications of aprotinin, the kallikrein inhibitor from bovine organs. Drug Res 33:479-494

Fritz H., Schmidt I., Dietze G. (1988) The Kallikrein-Kinin System in Health and Disease, International Symposium (1988)

Fülgraff G., Palm D. (1997). Pharmakotherapie, klinische Pharmakologie, 10. Auflage, Gustav Fischer Verlag, S.16-20

Gippner-Steppert C., Entwicklung eines spezifischen Testsystems für den Nachweis der Bildung eines proteolytischen Spaltproduktes des Fibrinogens durch lysosomale PMN-Elastase sowie Untersuchungen am Miniplasminogen, einem Elastase-spezifischen Spaltprodukt des Plasminogens, Dissertation (1991)

Gürtler L., Übertragungsrisiko von HIV durch Blutkonserven. Infusionsther Transfusionsmed 1994;21:294-296

Harder M., Eijnsman L., Roozendaal K., van Oeveren W., Wildevuur C., Aprotinin reduces intraoperative and postoperative blood loss in Membrane Oxygenator cardiopulmonary bypass Ann Thorac Surg 1991;51:936-41

Hardy F.J., Desroches., Natural and synthetic antifibrinolytics in cardiac surgery. Can J Anaesth 1992;39:332-365

Havel M., Teufelsbauer H., Knöbl P., Dalmatiner R., Jaksch P., Zwölfer W., Müller M., Vukovich T., (1991) Effect of intraoperative aprotinin administration on postoperative bleeding in patients undergoing cardiopulmonary bypass operation. J Thorac Cardiovasc Surg 1991;101:968-72

Heiss M., Mempel W., Delanoff C., Jauch KW., Gabka C., Mempel M, Dieterich HJ., Eissner HJ., Schildberg FW. (1994). Blood transfusion-modulated tumor recurrence: first results of a randomized study of autologous versus allogenic blood transfusion in colorectal cancer surgery. *J Clin Oncology* 12:1859-1867

Janssens M., Joris J., David JL., Lemaire R., Lamy M. (1994). High-dose aprotinin reduces blood loss in patients undergoing total hip replacement surgery. *Anesthesiology* 1994; 80:23-29

Jochum M., Dittmer H., Fritz H.(1987). Der Effekt des Proteinaseinhibitors Aprotinin auf die Freisetzung granulozytärer Proteinase und Plasmaproteinveränderungen im traumatisch hämorrhagischen Schock. *Lab Med* 11:235-243

Kratzer M. A. A., Azad S.C., Groh J., Welte M., Haller M., Pratschke E., Blutverlust und Gerinnungsparameter bei orthotoper Lebertransplantation. *Anaesthesist* (1997) 46:284-302

Kraut H., Frey EK., Werle E. (1930). Über die Inaktivierung des Kallikreins. *z Physiol. Chem.* 192:1-21

Lazzara R., Kidwell F., Kraemer M., Wood J., Starr A., Reduction in costs, blood products, and operating time in patients undergoing open heart surgery. *Arch Surg.* 1997;132;858-861

Lentschener C., Benhamou D., Mercier F. J., Boyer-Neumann C., Naveau S., Smadja C., Wolf M., Franco D., (1997) Aprotinin reduces blood loss in patients undergoing elective liver resection. *Anesth Analg* 1997; 84:875-81

Mallett S.V., Cox D., Burroughs A. K., Rolles K. (1991). The intra-operative use of trasylol (aprotinin) in liver transplantation. *Transplant Int* 4:227-230

Marsh, N. A. "The fibrinolytic enzyme system" in *Fibrinogen, Fibrin Stabilisation and Fibrinolysis – Clinical, Biochemical and Laboratory Aspects*" Francis, J. L. (ed.), Ellis Horwood Series in Biomedicine, Chap. 8, 223-236, 1988

Misfeld M., Dubbert S., Eleftheriadis S., Siemens H.J. Wagner T., Sievers H.H., Fibrinolysis-adjusted perioperative low-dose aprotinin reduces blood loss in bypass operations. *Ann-Thorac-Surg.* 1998 Sep; 66(3):792-9

Müller-Esterl W (1986). Aprotinin: enzyme-linked immunoassay. In: Bergmeyer HU (ed.). *Methods of Enzymatic Analysis Vol. XII*, VCH Verlag GmbH Weinheim, 1986, pp 246-256

Oeveren van W., Jansen N.J.G., Bidstrup B.P., Royston D., Westaby S., Neuhof H., Wildevuur C.R.H. (1987). Effects of aprotinin on hemostatic mechanisms during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 44:640-645

Pâques E. P., (1989), "Das fibrinolytische System": Eine Übersicht, *GIT Labor-Medizin* 1-2/89,3 - 12.

Pichlmayr R., Löhlein D., *Chirurgische Therapie*, 2. Aufl. 1991 Springer Verlag S. 568-574

Pollard C.W., Nivatvongs S., Rojanasakul A., Ilstrup D.M. (1994) Carcinoma of the rectum. Profiles of intraoperative and early postoperative complications. *Dis Colon Rectum* 37:866-874

Prilinger S., Müller-Berghaus G., Pötzch B. (1999) *Hämosatze: Molekulare und zelluläre Mechanismen, Pathophysiologie und Klinik*, Springer-Verlag (1999) S.715-727

Szucs T. D., Müller E. I., Berger K. (1997). Die Kostenstruktur der Hepatitis-B-Infektion, *Fortschritte der Medizin*

Unkrig C., Müller-Berghaus G., Pötzch B. (1999) *Hämosatze: molekulare und zelluläre Mechanismen, Pathophysiologie und Klinik*, Springer-Verlag (1999) S.715-727

Vigelius U., Rauch R., Neuhof C., Boldt V., Dapper F., Der Einfluß von Aprotinin auf Blutverlust und Transfusionsbedarf bei kardiochirurgischen Operationen. *Der Anaesthesist* 40 Suppl 1 (1991)

Weipert J., Jochum M., Dietrich W., Sebening F., Long time follow-up of aprotinin specific antibodies after cardiac surgery (abstract). Thorac Cardiovasc Surg 1995;43:132.

Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer und des Bundesgesundheitsamtes:
Richtlinien zur Blutgruppenbestimmung und Bluttransfusion (überarbeitete Fassung 1991)
Köln. Deutscher Ärzte-Verlag 1992

Danksagung

Die vorliegende Dissertation ist durch die Mithilfe zahlreicher Personen entstanden, denen ich für die angenehme Zusammenarbeit danken möchte.

Bei meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. M. Siebeck möchte ich mich ganz besonders für die Ermöglichung dieser Dissertation, die hervorragende fachliche Betreuung und die Einblicke in die Chirurgie bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. C. Gippner-Steppert, die durch freundschaftliche Kooperation, stete Gesprächsbereitschaft, viele hilfreiche Ratschläge und engagierte Unterstützung zur Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen hat.

Für viele Diskussionsbeiträge sowie die Nutzung der räumlichen Kapazitäten möchte ich ganz besonders bei Frau Professor Dr. M. Jochum bedanken.

Dem Laborteam: Frau A. Oetl, Frau R. Hell, Frau M. Meier, Frau C. Seidel und Herrn T. Pitsch möchte ich besonders für die freundliche Aufnahme im Labor, die besondere Hilfsbereitschaft und das freundschaftliche Arbeitsklima danken.

Für die Hilfestellung bei dem experimentellen Teil der Arbeit möchte ich mich bei Herrn Dr. M. Schorr bedanken.

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Ute Heckl

Anschrift: Erlenweg 6, 83104 Tuntenhausen

Geburtsdatum: 13.12.68

Geburtsort: Roth

Staatsangehörigkeit: deutsch

Familienstand: verheiratet mit Dr. rer. nat. Michael Kund, ein Kind

Schulen:

1975 – 1981 Grund- und Hauptschule Abenberg

1981 – 1985 Realschule Schrobenhausen / Eichstätt

1985 – 1988 Berufsfachschule für MTLA an der LMU-München

1990 – 1992 Berufsoberschule München / 2. Bildungsweg; Abitur

Arbeitsverhältnisse:

1988 – 1990 MTLA an der Anatomischen Anstalt der LMU-München

1992 – 1994 MTLA an der Chirurgischen Klinik und Poliklinik – Innenstadt; München

Studium:

11/94 – 5/01 Medizinstudium an der LMU-München

21.08.96 Ärztliche Vorprüfung

28.08.97 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

21.03.00 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

02.05.01 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung