

Oliver Stanisch
Dr. med.

Wirksamkeit von Aprotinin zwischen topischer und systemischer Applikation bei aorto-koronaren Bypass-Operationen unter Einsatz der extrakorporalen Zirkulation

Geboren am 02.04.1968 in Braunschweig
Reifeprüfung am 20.05.1987 in Wolfenbüttel
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1991 bis WS 1999
Physikum am 07.09.1994 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Heidelberg
Staatsexamen am 16.11.1999 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Chirurgie
Doktorvater: Prof. Dr. med. W. Saggau

Bei standardisierten Bedingungen der Anästhesieführung, Kardiotechnik und Operationstechnik sollte in dieser prospektiven randomisierten Studie untersucht werden, ob eine topische „High-Dose“ Aprotininapplikation einer systemischen Aprotininapplikation hinsichtlich der Reduktion des postoperativen Blutverlustes und Gabe von Blutprodukten bei offenen Herzoperationen überlegen ist.

In diese Studie sind 2x 50 Patienten eingegangen, bei denen eine primäre aorto-koronare Bypassoperation vorgenommen wurde. Aprotinin wurde in einer Dosis von 5 Millionen KIE topisch oder systemisch verabreicht.

Erstmalig wurde in der vorliegenden Studie das Extrinsic-System der Gerinnungskaskade unter Anwendung von Aprotinin bei Operationen mit der Herz-Lungen-Maschine ausführlich untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass der Tissue factor während des gesamten Verlaufes konstant blieb. Für die Feedbackkontrolle dieser Startreaktion der Koagulation ist der Tissue factor pathway inhibitor (TFPI) verantwortlich. Durch die Vollheparinisierung, für den Anschluss an die extrakorporale Zirkulation notwendig, kommt es zur vermehrten Freisetzung von TFPI aus dem Gefäßendothel. Dadurch wird ein Komplex aus TFPI und Faktor Xa gebildet, der dann im zweiten Schritt den Tissue factor/Faktor VIIa – Komplex hemmt. Durch das Heparin kommt es daher nicht nur zu einer Verlängerung der PTT und Activated clotting time, sondern auch zu einer Verlängerung der Prothrombinzeit. TFPI wirkt AT III unabhängig als ein Antikoagulant. Nach der Protamingabe zur Antagonisierung des Heparins wurde ein Abfall der TFPI-Blutkonzentration registriert. Es konnte gezeigt werden, dass der Faktor VII nicht vom TFPI beeinflusst wird; er unterlag alleine dem Hämodilutionseffekt. Das AT III und Fibrinogen verhielt sich dem Faktor VII äquivalent.

Bei der Auswertung der FSP-D-Dimere und den Prothrombinfragmente 1+2 wurde kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Aprotininapplikationen festgestellt. Dieses läßt darauf schließen, dass auch durch die topische Anwendung von Aprotinin die Hyperfibrinolyse gehemmt werden konnte. Aprotinin besitzt ein hohes Inhibitorpotential gegenüber Plasmin. Das Gefäßendothel sezerniert Tissue-Plasminogen-Aktivator; dieses wandelt Plasminogen in die aktive Form Plasmin um. Dieser Vorgang findet zum großen Teil an den Kapillaren statt. Das gebildete Plasmin am Gefäßendothel wird vom lokalen Aprotinin gehemmt.

Bei den Blutbildparameter Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozyten- und Thrombozytenzahl zeigten sich keine Auswirkungen der unterschiedlichen Applikation von Aprotinin. Der Hämodilutionseffekt der EKZ wurde bestätigt. Die Leukozytenzahl wurde Anfangs gleichfalls durch die Hämodilution beeinflusst; im weiteren Verlauf ergab sich ein Postperfusionssyndrom wegen der Aktivierung des Kininsystems und der Komplementkaskade (v.a. C_{3a} und C_{5a}) durch den Fremdkörperkontakt mit der HLM und dem Membranoxygenator. Klinisch resultierte bei den Patienten eine Leukozytose.

Die antiinflammatorischen Eigenschaften von Aprotinin wurden in dieser Studie durch Messung von der PMN-Elastase und dem Interleukin-6 bestimmt. Für beide Laborparameter ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Patientengruppen. Topisches und systemisches Aprotinin vermag die gleichen antiinflammatorischen Auswirkungen zu haben. Eine mögliche Erklärung für diesen Effekt kann darin liegen, dass Aprotinin als unspezifischer Serinproteaseninhibitor TNF- α hemmt. TNF- α ist für die Stimulation der Expression von Interleukin-6 aus T-Lymphozyten und mononukleären Phagozyten verantwortlich.

Die Serinprotease PMN-Elastase kann durch Aprotinin gehemmt werden. Dafür sind jedoch sehr hohe Blutkonzentrationen von Aprotinin notwendig, die oberhalb der „High-Dose“ liegt. Dieses ist der Grund, dass in dieser Studie keine signifikante Reduktion der PMN-Elastase unter einer systemischen Therapie zu erreichen war.

Bei der statistischen Auswertung für den postoperativen Blutverlust ergab sich für das Beobachtungszeitintervall des 1. postoperativen Tages kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Aprotininregimes. Für die Gabe von Blutprodukten (Erythrozytenkonzentrate, Fresh frozen plasma, Thrombozytenkonzentrate usw.) konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied ermittelt werden.

Durch die verminderte Bildung von FSP-D-Dimere werden die Glykoproteinrezeptoren GpIIa/IIIb der Thrombozyten weniger denaturiert und sie behalten ihre Aggregationsfähigkeit. Da es bei der topischen Anwendung nicht zur plättchenmembranstabilisierenden Wirkung kommt, wird die Reduktion des postoperativen Blutverlustes nur dann beobachtet, wenn rechtzeitig vor der Operation Thrombozytenaggregationshemmer abgesetzt werden. Damit stellt sich die topische Aprotininapplikation als ein alternatives Therapieverfahren zur standardisierten intravenösen Aprotinintherapie heraus.

Wegen der fehlenden systemischen Nebenwirkung bei der topischen Anwendung von Aprotinin, kann diese Therapieform für Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion gegebenenfalls eine Alternative sein. Die Gefahr einer allergischen Reaktion auf das Medikament ist bei beiden Therapieformen gegeben. Die Reokklusion von Bypässen nach der Aprotinigungabe wird häufig diskutiert. Ob die topische Aprotininapplikation diese Komplikation auch verursacht, kann nicht beantwortet werden. Dafür wären z.B. Kontrollangiographien nach der offenen Herzoperation erforderlich.