

Holger Schulz
Dr. med.

Überprüfung von Unterschieden zwischen rekombinantem Aprotinin im Vergleich zu Rinder-Aprotinin nach kardiopulmonalem Bypass bei Hunden.

Geboren am 08.05.1974 in Nürnberg
Staatsexamen am 13.06.2002 an der Universität Erlangen-Nürnberg

Promotionsfach: Chirurgie
Doktorvater: PD Dr. med. Gábor Szabó

Der Wirkstoff Aprotinin ist gegenwärtig in über 60 Ländern unter dem Handelsnamen Trasylo[®] der Firma Health Care Corp. [®] Leverkusen zugelassen. Es ist das einzige Medikament, welches von der US-Arzneimittelzulassungsbehörde „Food and Drug Administration“ (kurz: FDA) für die Indikation „prophylaktische Anwendung zur Verminderung des perioperativen Blutverlustes (und damit der intra- und postoperativen Transfusionen) bei kardiochirurgischen Eingriffen mit extrakorporaler Zirkulation“ zugelassen ist.

Die Firma Bayer VITAL GMBH[®] entwickelte daher eine rekombinante Technologie zur Herstellung von Aprotinin. Vorteile liegen in der größeren Reinheit des Medikamentes, vermindertem Risiko allergischer Reaktionen und dem Vermeiden eines von Tieren übertragenen Infektionsrisikos. Desweiteren einer besseren Verfügbarkeit und Wirtschaftlichkeit.

Ziel dieser Studie war es, die Effektivität von rekombinanten Aprotinin im Vergleich zu Rinder-Aprotinin im Hundemodell mit extrakorporaler Zirkulation zu untersuchen.

In dieser Studie wurde die Wirkung des Aprotins hinsichtlich Blutverlust, Entzündungsreaktion und Gefäßfunktion zum einen gegenüber einer Kontrollgruppe erneut demonstriert, zum anderen wurde eine Wirkäquivalenz gegenüber einem rekombinanten Aprotinin nachgewiesen.

Die Untersucher waren bezüglich bovine bzw. rekombinantes Aprotinin geblindet. Alle Tiere waren während der Versuche hämodynamisch stabil und zeigten keine Auffälligkeiten.

Der primäre Endpunkt der Studie, der postoperative Blutverlust in den ersten zwei Stunden nach Protamingabe, zeigte charakteristische Unterschiede zwischen den Gruppen. Der Blutverlust war nach Gabe von Placebo signifikant erhöht und ca. doppelt so hoch wie nach Behandlung mit Aprotinin. Zwischen den Behandlungsgruppen (rekombinant vs. bovin) zeigte sich kein Unterschied.

Bezüglich der sekundären Endpunkte Gerinnung (Activated Clotting Time, Partielle Thromboplastinzeit und Quick) gab es keine Unterschiede zwischen den drei Gruppen. Erwartungsgemäß stieg die PTT nach Heparinisierung auf mehr als 120 Sekunden an. Nach Protamingabe normalisierten sich die Werte auf Ausgangsniveau.

Weder bovines, noch rekombinantes Aprotinin haben einen signifikanten Einfluss auf die Entzündungsreaktion, hervorgerufen durch die EKZ in Bezug auf die Bildung freier Radikale (MDA), Aktivierung der Neutrophilen Granulozyten (MPO) und die Bildung von Nitrat/Nitrit. Es sei angemerkt, dass in dieser Versuchsreihe die inflammatorischen Reaktion insgesamt sehr gering ausfielen, da keine Kardioplegie/Reperfusion in dieses Versuchsmodell integriert war und die Studie in Normotermie durchgeführt wurde.

Dies ist – nach bestem Wissen - die erste Studie, die einen Effekt von Aprotinin auf die Gefäßfunktion bei Säugetieren nach extrakorporaler Zirkulation untersucht. Der signifikante Anstieg der Endothel-unabhängigen Vasorelaxation durch Adenosine in beiden Aprotinin behandelten Gruppen zeigte gleichermaßen, dass Aprotinin die Rezeptor-vermittelte, cAMP-abhängige Dilatation der glatten Gefäße begünstigt. Im Gegensatz dazu blieb die Endothel-

unabhängige nicht-rezeptor-vermittelte Vasorelaxation durch den NO-Donator Natrium-Nitroprussid (welches beim Anstieg des cGMP in glatten Gefäßmuskelzellen eine Rolle spielt) durch Aprotinin unbeeinflusst. Diese Daten mögen ein Hinweis dafür sein, dass Aprotinin die Adenosin Rezeptordichte und/oder -spezifität und/oder die Rezeptor/Effektor-Verbindung beeinflusst. Die vasodilatierenden Effekte von Acetylcholin waren in beiden Aprotinigruppen gleichermaßen unbeeinflusst, bei Bradykinin zeigte sich in beiden Aprotinigruppen lediglich eine leichte Tendenz einer verminderten Vasodilatation, jedoch ohne statistische Signifikanz. In der Literatur existieren Hinweise für weitere Einflüsse des Aprotinins auf diverse Körperfunktionen im Rahmen von Operationen mit Herz-Lungen-Maschine. Diese wurden in dieser Studie nicht untersucht und bieten Raum für weitere Untersuchungen. Darunter sind vor allem zu nennen:

- Reduktion der Gabe von Blutkonserven und damit Verminderung der Transfusionskomplikationen
- Reduktion des perioperativen Schlaganfallrisikos
- Reduktion der Perioperativen Inzidenz von Vorhofflimmern
- Verbesserung der Linksventrikulären Funktion in der Reperfusionphase.

Abstract

Objective: Aprotinin is a widely used serin protease inhibitor during cardiopulmonary bypass to reduce blood loss and preserve platelet function. However, the bovine-derived aprotinin can induce hypersensitivity reactions with fatal complications. Furthermore, vascular effects of aprotinin are not completely elucidated. The current study is designed to investigate the effect of recently developed recombinant aprotinin on blood loss, inflammatory reactions and coronary vascular function in a clinically relevant canine model of cardiopulmonary bypass.

Methods: 24 dogs underwent cardiopulmonary bypass. Dogs were divided into three groups in a blinded fashion: control animals (n=8) received placebo, aprotinin treatment groups received bovine (n=8) or recombinant aprotinin (n=8) according to Hammersmith method. The doses of bovine and recombinant aprotinin were the same. Coagulation parameters and blood loss was measured regularly at different time points. Malondialdehyde, Myeloperoxidase and Nitrat/Nitrit was determined to measure the extent of inflammatory reactions. Endothelium-dependent and -independent vasorelaxation were investigated in isolated left anterior descending coronary arterial rings by using acetylcholine and bradykinin or sodium nitroprusside and adenosine, respectively.

Results: Postoperative blood loss was significantly reduced in the aprotinin-treated groups in comparison to control and there was no significant difference between the two aprotinin-treated groups. There was no significant difference between the two aprotinin-treated groups and the control group concerning to inflammatory reactions. Endothelium-dependent relaxation of coronary arteries to acetylcholine and bradykinin was unaffected in the aprotinin treatment groups. Both types of aprotinin significantly increased vasorelaxation to adenosine when compared with controls, but not affected that to sodium nitroprusside.

Conclusions: Effectiveness of recombinant aprotinin on blood loss was equivalent with bovine-derived aprotinin. Neither types of aprotinin impaired inflammatory reactions or endothelium-dependent relaxation in a canine model of cardiopulmonary bypass.