

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Institut für Anästhesiologie
Deutsches Herzzentrum München
Klinik für Anästhesiologie der Technischen Universität München

**Tranexamsäure versus ϵ -Aminocaprinsäure
bei kinderherzchirurgischen Eingriffen**

Anne Sterner

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.- Prof. Dr. E.-J. Rummeny
Prüfer der Dissertation: 1. Univ. – Prof. Dr. P. Tassani - Prell
2. apl. Prof. Dr. M. Blobner

Die Dissertation wurde am 23.01.2012 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 18.04.2012 angenommen.

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | Einleitung | 5 |
| 1.1 | Herzchirurgie und die Herz-Lungen-Maschine | 5 |
| 1.2 | Antifibrinolytika | 9 |
| 1.2.1 | Tranexamsäure..... | 10 |
| 1.2.2 | ϵ -Aminocaprinsäure..... | 11 |
| 1.3 | Fragestellung | 13 |
| 2 | Methodik..... | 14 |
| 2.1 | Ethikkommission | 14 |
| 2.2 | Patienten | 14 |
| 2.3 | Anästhesiologisches Vorgehen | 14 |
| 2.4 | EKZ/Kardioplegie | 16 |
| 2.5 | Verabreichung der Antifibrinolytika..... | 17 |
| 2.6 | Messzeitpunkte und Datenerfassung | 18 |
| 2.7 | Statistik..... | 21 |
| 3 | Ergebnisse | 22 |
| 3.1 | Demographische und präoperative Daten..... | 22 |
| 3.2 | Intraoperative Daten..... | 24 |
| 3.3 | Primäre Zielgröße / Blutverlust..... | 26 |
| 3.4 | Sekundäre Zielgrößen..... | 27 |
| 3.4.1 | Transfusionsbedarf | 27 |
| 3.4.2 | Postoperativer Verlauf / Komplikationen..... | 28 |
| 4 | Diskussion..... | 29 |
| 4.1 | Studiendesign | 29 |
| 4.2 | Blutsparende Wirkung und Effektivität..... | 29 |
| 4.3 | Renale Komplikationen | 33 |
| 4.4 | „Low-output“- Syndrom..... | 35 |

| | | |
|----------|--|-----------|
| 4.5 | Neurologische Komplikationen..... | 36 |
| 4.6 | Gefäßthrombosen | 39 |
| 4.7 | Mortalität | 41 |
| 5 | Zusammenfassung | 42 |
| 6 | Literaturverzeichnis..... | 43 |
| 7 | Tabellen- und Abbildungsverzeichnis | 49 |
| 8 | Anhang | 50 |
| 8.1 | Publikationen..... | 50 |
| 8.2 | Danksagung | 51 |

Abkürzungsverzeichnis

A

| | |
|-----|---|
| ACT | Activated Clotting Time |
| AoX | Aortenabklemmung |
| ASD | Atrioseptal defect (Vorhofseptumdefekt) |

B

| | |
|-----|----------------------------|
| BTA | Blalock-Taussig-Anastomose |
|-----|----------------------------|

C

| | |
|-------|--|
| CAVSD | Kompletter atrioventrikulärer Septumdefekt |
| CoA | Coarctatio aortae |
| CPB | Cardiopulmonary Bypass |

D

| | |
|------|-------------------------------------|
| DHCA | Deep hypothermic circulatory arrest |
| DIC | disseminierte intravasale Gerinnung |

E

| | |
|----------|-------------------------------------|
| EACA | ϵ -Aminocaprinsäure |
| E-Gruppe | ϵ -Aminocaprinsäure-Gruppe |
| EK | Erythrozytenkonzentrat |
| EKG | Elektrokardiogramm |
| EKZ | Extrakorporale Zirkulation |

F

| | |
|-----|---------------------|
| FFP | Fresh Frozen Plasma |
|-----|---------------------|

G

| | |
|------|--|
| GABA | γ -aminobutyric acid (gamma-Aminobuttersäure) |
|------|--|

H

| | |
|-----|----------------------|
| Hb | Hämoglobin |
| HLM | Herz-Lungen-Maschine |

K

| | |
|----|---------------|
| KG | Körpergewicht |
|----|---------------|

P

| | |
|------|------------------------------------|
| PA | Pulmonalarterie |
| PCPC | Partielle cavopulmonale Anastomose |

R

| | |
|-------|---|
| RACHS | Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery |
| RVOT | Right ventricular outflow tract |
| RV-PA | Right ventricular to pulmonary artery conduit |

S

| | |
|------|---|
| SIRS | Systemic inflammatory response syndrome |
|------|---|

T

| | |
|----------|-----------------------------------|
| T-Gruppe | Tranexamsäure-Gruppe |
| TA | Tranexamsäure |
| TCPC | Totale cavopulmonale Anastomose |
| TK | Thrombozytenkonzentrat |
| tPA | tissue-type plasminogen activator |
| TrA | Trikuspidalatresie |

V

| | |
|-----|-----------------------|
| VSD | Ventrikelseptumdefekt |
| vWF | von-Willebrand Faktor |

Z

| | |
|-----|---------------------|
| ZNS | Zentralnervensystem |
|-----|---------------------|

1 Einleitung

1.1 Herzchirurgie und die Herz-Lungen-Maschine

Allgemein wird der Beginn der Herzchirurgie auf den 09.09.1896 datiert, als es L. Rehn in Frankfurt gelang, eine Stichverletzung am Herzen erfolgreich durch eine Naht zu verschließen (Bircks 2002). Prägend für die weitere Entwicklung waren zwei Verfahren, die erstmalig in den fünfziger Jahren des vorigen Jahrhunderts angewandt wurden: die sogenannte Oberflächenhypothermie (Bigelow 1950) und die extrakorporale Zirkulation (EKZ) (Gibbon 1954). Durch Kombination dieser beiden Methoden wurde es schließlich möglich, Operationen am stillstehenden Herzen durchzuführen. Die HLM übernimmt hierbei die Pumpfunktion des Herzens und durch gleichzeitige Oxygenierung des Blutes auch die Funktion der Lunge.

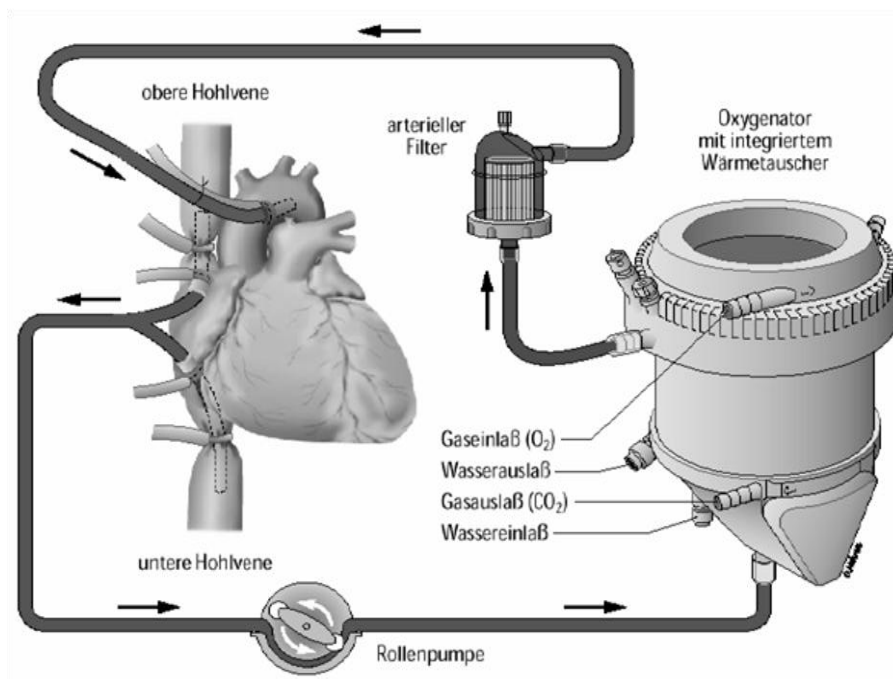


Abbildung 1: Schematische Darstellung der HLM

http://213.183.4.198/shared/data/pdf/1_einfuehrung-in-die_herzchirurgie.pdf

Der Einsatz der HLM führt jedoch auf Grund mehrerer Faktoren zu einer ganzen Reihe von Veränderungen der Hämostase. Als Hauptfaktoren sind hier zu nennen:

- Kontakt mit Fremdoberfläche
- Hämodilution
- Hypothermie

Kontakt mit Fremdoberfläche

Das Hauptproblem bei Einsatz der Herz-Lungen-Maschine besteht in der Reaktion des Körpers auf die ca. 3 m² große Fremdoberfläche (Oxygenator, Schläuche, Wärmeaustauscher, Entschäumer, Filter). Durch Kontakt mit Fremdoberflächen werden sowohl die intrinsische, die extrinsische als auch die thrombozytäre Gerinnung aktiviert. Ohne ausreichende Antikoagulation würde durch die Aktivierung der Gerinnung an den Oberflächen der Herz-Lungen-Maschine eine rasche Koagulation im System entstehen. Applikation von hochdosierten Antikoagulantien, in der Regel Heparin, verhindert diese überschießende Blutgerinnung. Gleichzeitig zur Aktivierung der Gerinnung kommt es jedoch immer auch zu einer Aktivierung der Fibrinolyse. Hierdurch wird eine überschießende Gerinnung verhindert und so herrscht normalerweise im Organismus ein dynamisches Gleichgewicht aus Gerinnung und Fibrinolyse. Bei massiven Gerinnungsaktivierungen, wie zum Beispiel bei Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine, kann es zu einer Hyperfibrinolyse kommen. Neben der reinen Kontaktaktivierung der Gerinnungskaskade durch Fremdoberfläche spielen außerdem Membranschädigungen der korpuskulären Blutbestandteile eine Rolle. Im Extremfall kann die Reaktion des Körpers in Form einer inflammatorischen Antwort, die dem traumatischen Schock ähnlich ist, bis zum akuten Lungen- und Multiorganversagen führen (Hind 1988; Colman 1995; Levy 2003; Paparella 2004).

Gerade bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern ist das Gleichgewicht aus Gerinnung und Fibrinolyse noch irritabler. So finden sich bei Neugeborenen sowohl 30%-70% niedrigere Plasmaspiegel der pro- und antikoagulatorischen

Proteine als auch strukturelle Unterschiede der Proteine im Vergleich zu Erwachsenen (Andrew 1987; Albisetti 2003; Kuhle 2003).

Hämodilution

Eine weitere Irritation der Hämostase resultiert aus der sogenannten Hämodilution. Hierbei handelt es sich um eine Verdünnung des Blutes durch die Füll-Lösung (priming) der HLM und durch den Ersatz von Blutverlusten. Durch diese Verdünnung sind Viskosität, Hämostasefähigkeit und Sauerstofftransportkapazität des Blutes herabgesetzt. Da das Ausmaß der Hämodilution vom Verhältnis der Blutmenge des Patienten zum Füllvolumen der HLM abhängt, findet bei Kindern auf Grund des geringeren Blutvolumens eine stärkere Verdünnung statt (Kern 1992; Mossinger 2003).

Zur Veranschaulichung: Am Deutschen Herzzentrum München liegen die Priming-Volumina bei ca. 1500 ml für erwachsene Patienten und bei ca. 300 ml für Kinder. Aus einem durchschnittlichen Körpergewicht von 80 kg bzw. 3 kg, ergeben sich somit Priming-Volumina von ca. 20 ml / kg KG bei Erwachsenen und 100 ml / kg KG bei Kindern.

Hypothermie

Ein weiterer relevanter Faktor bezüglich der Gerinnungsaktivität ist die Temperatur des Patienten. Da der Sauerstoffbedarf der Gewebe und Organe mit sinkender Temperatur abnimmt, bedient man sich der sogenannten Hypothermie, um Schäden der Hypoperfusion und der damit einhergehenden Ischämie zu minimieren. Mit dieser Art der Organprotektion möchte man vor allem das zerebrale Gewebe schonen. Man unterscheidet hierbei eine milde (36-32°C), eine moderate (32-28°C) und eine tiefe (20-16°C) Hypothermie. Aus der Abnahme der Temperatur resultiert ein Anstieg des pH-Werts, eine Linksverschiebung der O₂-Dissoziationskurve und eine Erhöhung der Blutviskosität. Als unerwünschte Nebenwirkung der Hypothermie tritt eine Abnahme der Thrombozytenfunktion (Berest 1998) und der Gerinnungsaktivität auf.

Größe, Dauer und Komplexität herzchirurgischer Eingriffe bedingen das Auftreten massiver Blutverluste. Durch oben beschriebene Irritation der Hämostase und damit verbundene Gerinnungsstörungen werden Blutverluste zusätzlich begünstigt. Hohe Blutverluste führen ihrerseits zu vermehrtem Bedarf an Fremdtransfusionen und dieser wiederum zu einer Verschlechterung des klinischen Erfolgs. Deshalb wird versucht die Gerinnung durch medikamentöse Therapie zu optimieren. Ein Ansatz hierbei ist die Hemmung der überschießenden Fibrinolyse in Form der antifibrinolytischen Therapie. Sie soll den intra- und postoperativen Blutverlust reduzieren und hierdurch nicht nur den Gebrauch von Fremdtransfusionen, sondern auch die Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation und die Mortalität vermindern (Unsworth-White 1995; Kneyber 2007). Gerade in der Kinderherzchirurgie ist eine Verminderung des Blutverlustes besonders wichtig, da Kinder durch die bereits erwähnten veränderten physiologischen Eigenschaften des Blutes relativ gesehen höhere Blutverluste erleiden als Erwachsene (Petaja 1995).

1.2 Antifibrinolytika

Die Fibrinolyse dient der Auflösung von Fibrin, dem Endprodukt der Blutgerinnung. Sie setzt gleichzeitig mit der Thrombozyten- und Gerinnungsaktivierung ein und verhindert so eine überschießende Blutgerinnung. Das Schlüsselenzym der Fibrinolyse ist die Protease Plasmin, die durch limitierte Proteolyse aus ihrer inaktiven Vorstufe Plasminogen gespalten wird. Hierfür verantwortlich sind Plasminogenaktivatoren wie zum Beispiel der sogenannte tissue-type plasminogen aktivator (tPA). Das aktivierte Plasmin spaltet Fibrin und verursacht somit die Auflösung des Fibringerinnsels. Um Blutverluste zu mindern liegt es also nahe die Fibrinolyse zu hemmen und somit eine vorzeitige Auflösung der Fibringerinnsel zu verhindern.

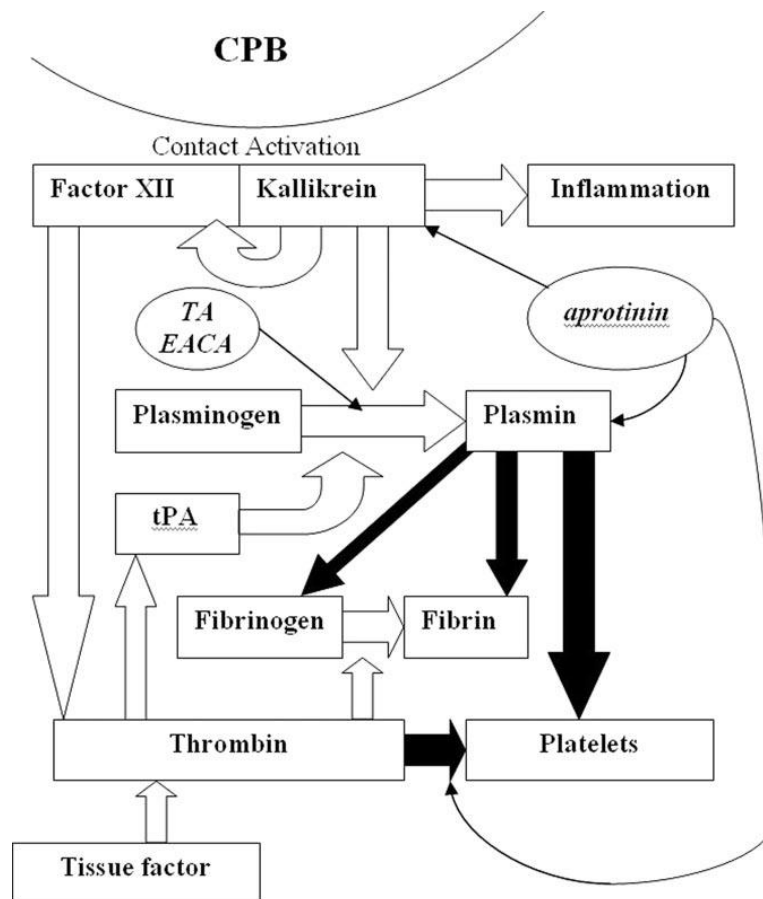


Abbildung 2: Gerinnungskaskade nach Oberflächenaktivierung durch CPB (cardiopulmonary bypass); weiße Pfeile stehen für Aktivierung, schwarze Pfeile für Inhibierung. Tranexamsäure (TA) und ε-Aminocapronsäure (EACA) hemmen die Aktivierung von Plasminogen zu Plasmin (Eaton 2008).

1.2.1 Tranexamsäure

Tranexamsäure (trans-4-(aminomethyl)-cyclohexancarboxylsäure, Summenformel: $C_8H_{15}NO_2$) ist ein synthetischer Stoff mit einer Molmasse von 157,2 g/mol, der dem Lysin ähnelt. Er blockiert den Lysinbindungsplatz des Plasmins und hemmt dadurch, in niedrigen Dosen kompetitiv, in hohen Dosen nicht-kompetitiv, die Funktion des Enzyms. Die Halbwertszeit beträgt zwei Stunden, die Elimination erfolgt renal (Pilbrant 1981). Durch die Blockierung des Lysinbindungsplatzes des Plasmins wird zwar dessen katalytische Funktion gehemmt, nicht jedoch seine Bindungsfähigkeit an Thrombozyten. Plasmin kann also weiterhin die thrombin-induzierte Thrombozyten-Aktivierung hemmen und so die Thrombozyten-Funktion für die postoperative Zeit bewahren, somit die Hämostase verbessern und Blutungen vermindern (Soslau 1991). Außerdem besitzt Tranexamsäure entzündungshemmende Eigenschaften, die bei Einsatz der extrakorporalen Zirkulation ebenfalls von Nutzen sind (Casati 2004). Tranexamsäure wird seit Jahrzehnten in der Herzchirurgie verwendet um Blutungskomplikationen und Transfusionsbedarf zu vermindern (Levi 1999).

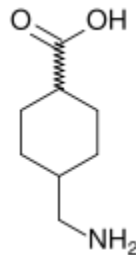


Abbildung 3: Strukturformel von Tranexamsäure

http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/f/f8/Tranexamic_acid.svg/83px-Tranexamic_acid.svg.png

1.2.2 ϵ -Aminocaprinsäure

ϵ -Aminocaprinsäure (Summenformel: $C_6H_{13}NO_2$) ist ein synthetisches Lysinanalogon mit einer Molmasse von 131,2 g/mol. Es blockiert ebenso wie Tranexamsäure den Lysinbindungsplatz des Plasmins. Die Halbwertszeit beträgt zwei Stunden, die Elimination erfolgt renal (Nilsson 1960). Auch ϵ -Aminocaprinsäure besitzt zusätzlich anti-inflammatorische Wirkung (Greilich 2003). ϵ -Aminocaprinsäure wird ebenfalls seit Jahrzehnten zur Verminderung von Blutungskomplikationen und Transfusionsbedarf eingesetzt (Munoz 1999).

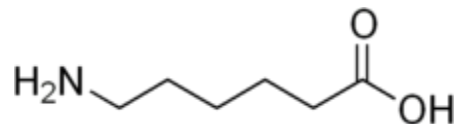


Abbildung 4: Strukturformel von ϵ -Aminocaprinsäure
http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/8/89/6-Aminocaproic_acid.png.

Aktuelle Situation der Antifibrinolytika

Im Januar 2006 wurden im New England Journal of Medicine die Ergebnisse einer Beobachtungsstudie veröffentlicht (Mangano 2006), nach denen Aprotinin, das bis dahin am häufigsten verwendete Antifibrinolytikum, mit einer erhöhten Rate postoperativen Nierenversagens einhergeht. Am 5. November 2007 stoppte Bayer daraufhin die Vermarktung von Aprotinin. Es folgten weitere Studien über die Sicherheit von Aprotinin (Mouton 2008; Schneeweiss 2008; Shaw 2008). Nach Veröffentlichung der kanadischen BART Studie am 14. Mai 2008, wonach Aprotinin mit einer erhöhten Mortalitätsrate einhergeht (Fergusson 2008), nahm Bayer alle verbliebenen Restbestände an Aprotinin vom Markt. Anschließend wurde hauptsächlich Tranexamsäure als Antifibrinolytikum verwendet.

Bei einer Studie am Deutschen Herzzentrum München im Jahr 2008 kamen die Autoren jedoch zu dem Ergebnis, dass bei Operationen am offenen Herzen bei Erwachsenen Tranexamsäure nicht länger zum Einsatz kommen sollte (Martin 2008). Sie hatten einen Vergleich der Risiken von Aprotinin und Tranexamsäure gezogen und konnten eine signifikant erhöhte Inzidenz für das Auftreten von Krampfanfällen im Tranexamsäure-Patientenkollektiv nachweisen. Danach wurde am Deutschen Herzzentrum München nur noch ϵ -Aminocapronsäure als Antifibrinolytikum verwendet. Ein Vergleich von Aprotinin und Tranexamsäure bei kinderherzchirurgischen Operationen konnte lediglich einen Trend, nicht jedoch eine signifikant erhöhte Inzidenz für das Auftreten von Krampfanfällen aufzeigen (Breuer 2009).

Die Effektivität aller drei genannten Antifibrinolytika bezüglich der Senkung des Blutverlusts und Transfusionsbedarfs in der Herzchirurgie bei Erwachsenen ist durch viele Studien bestätigt worden. In der Kinderherzchirurgie, wo Blutverlust und Transfusionsbedarf eine noch größere Rolle spielen, ist der Erkenntnisstand bis dato jedoch nicht zufriedenstellend.

1.3 Fragestellung

Studien zur Effektivität der antifibrinolytischen Therapie in der Kinderherzchirurgie lieferten widersprüchliche Ergebnisse. Studien zu Nebenwirkungen der antifibrinolytischen Therapie in der Kinderherzchirurgie existierten bis dato nicht. Die wegen physiologischer und anatomischer Strukturunterschiede schlechte Übertragbarkeit von Ergebnissen aus Studien mit erwachsenen Patienten auf Neugeborene, Säuglinge und Kleinkinder gab Anlass zur Erhebung und Auswertung eigener Daten. Ziel der vorliegenden Studie war die Beurteilung des Nutzen-Risiko-Profiles von Tranexamsäure und ϵ -Aminocaprinsäure. Es wurden folgende Fragestellungen bearbeitet:

1. Effektivität

- Unterscheiden sich Tranexamsäure und ϵ -Aminocaprinsäure hinsichtlich der Verminderung des postoperativen Blutverlusts?
- Unterscheiden sich Tranexamsäure und ϵ -Aminocaprinsäure hinsichtlich der Auswirkungen auf den Transfusionsbedarf und die Rethorakotomierate?

2. Sicherheit

- Unterscheiden sich die Auswirkungen von Tranexamsäure und von ϵ -Aminocaprinsäure auf den postoperativen Verlauf und auf postoperative Komplikationen?

2 Methodik

2.1 Ethikkommission

Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Technischen Universität München genehmigt (Nummer 2346/09).

2.2 Patienten

Es wurden die Daten von allen Patienten mit einem Körpergewicht von unter 20 kg erhoben, die innerhalb zweier fünfmonatiger Intervalle zur Palliation oder Korrektur von kongenitalen Herzfehlern mit Einsatz der EKZ im Deutschen Herzzentrum München operiert worden waren. Das erste Kollektiv beinhaltete Patienten, die zwischen Februar 2006 und Juli 2006 mit Tranexamsäure (Cyclokapron®, Pfizer) behandelt worden waren, das zweite Patienten, die zwischen Mai 2008 und September 2008 mit ϵ -Aminocapronsäure (Aminocaproic acid®, Hospira, Inc., Lake Forest, IL USA) behandelt worden waren. Im Folgenden werden die beiden Gruppen als T-Gruppe (Tranexamsäure-Gruppe) und E-Gruppe (ϵ -Aminocapronsäure-Gruppe) bezeichnet. Ausgeschlossen wurden Patienten, die entweder keine antifibrinolytische Therapie oder nicht die im Behandlungsprotokoll vorgesehene Dosis des Antifibrinolytikums oder mehrere antifibrinolytische Medikamente verabreicht bekommen hatten. Bei Mehrfachoperation während desselben Krankenhausaufenthalts wurden nur die Daten der Erstoperation berücksichtigt.

2.3 Anästhesiologisches Vorgehen

Ca. 45 Minuten vor Anästhesieeinleitung erfolgte eine Prämedikation mit 0,66mg/kg KG Midazolam (Dormicum®, Hoffmann-La Roche) und 2,5 mg/kg KG Ketamin (Ketanest S®, Pfizer).

Die Einleitung der Narkose erfolgte mit 1-4 μ g/kg KG Sufentanil (Janssen-Cilag, Neuss), 0,1-0,5 μ g/kg KG Midazolam (Dormicum®, Hoffmann-La Roche) und 0,1-

0,2 mg/kg KG Pancuronium (Pancuronium-Actavis®, Actavis Deutschland GmbH & Co. KG, München-Riem). Aufrechterhalten wurde die Narkose durch Bolusgaben der Medikamente. Zur Infektionsprophylaxe wurde 50 mg/kg KG Cefuroxim (Zinazef®, Hoechst) intravenös verabreicht und 75 mg/kg KG als Bolus in Vorfüllung der Herz-Lungen-Maschine gegeben. Das intra- und postoperative Monitoring erfolgte durch Pulsoxymetrie, EKG, arterielle Druckmessung über Katheterisierung der Arteria radialis und zentralvenöser Druckmessung durch einen zentralen Venenkatheter. Angestrebt wurde ein arterieller Mitteldruck von > 50 mmHg. Als inotrope Unterstützung wurde bei Bedarf Dopamin, Adrenalin, Noradrenalin oder Amrinon verabreicht.

Transfusionstrigger

Transfusionstrigger waren während der Operation und während des Aufenthalts auf der Intensivstation identisch. Im Einzelnen:

Indikation zur EK-Transfusion

EKs wurden transfundiert

- ab einem Hb < 14g/dl bei zyanotischen Patienten
- ab einem Hb < 10g/dl bei nicht-zyanotischen Patienten
- bei klinischen Zeichen einer nicht ausreichenden Sauerstoffversorgung (z.B.: Atemnot, Unruhe, Tachypnoe, Einsatz der Atemhilfsmuskulatur, Nasenflügeln, zunehmende Bewusstseinstörung)

Indikation zur FFP-Transfusion

- FFPs wurden ab einer Prothrombinzeit unter 40% bei zusätzlicher klinischer Blutungsneigung transfundiert.

Indikation zur TK-Transfusion

- TKs wurden ab einer Thrombozytenzahl unter 50000/µl bei zusätzlicher klinischer Blutungsneigung transfundiert.

2.4 EKZ/Kardioplegie

Die Herz-Lungen-Maschine (HLM) (Stöckert S5, Sorin, Mirandola Modena, Italien) und der Membranoxygenator (<7 kg Dideco D 901 Liliput I, 7-20 kg Dideco D 902 Liliput II, Sorin, Mirandola Modena, Italien) wurden mit 100-250 ml Ringer Laktat, 3 ml/kg KG Mannit 20 % und 2,5 ml/kg KG Bikarbonat 4,2 % vorgefüllt. Diesem Priming wurde EK (Erythrozytenkonzentrat) zugegeben, um nach Start der EKZ einen Hämatokrit von 30 % zu erreichen. Fresh Frozen Plasma (FFP) wurde dem Priming in einem Verhältnis von eins zu eins zur Menge der EKs hinzugefügt, um den onkotischen Druck und die Konzentration der Gerinnungsfaktoren aufrecht zu erhalten. Als Antikoagulans wurden 500 IE/kg KG Heparin hinzugefügt. Hierbei wurde eine ACT-Gerinnungszeit (Activated Clotting Time) von > 480 Sekunden angestrebt. Falls nötig, wurde im Verlauf der EKZ hierfür weiteres Heparin verabreicht. Nach Abklemmung der Aorta wurde der Herzstillstand durch 4° C kalte kristalloide Kardioplegielösung (Custodiol®; Köhler Pharma GmbH, Alsbach, Deutschland) induziert und das Myokard lokal mit kalter Kochsalzlösung gekühlt. Nach Ende der EKZ erfolgte mit Protamin eine Antagonisierung von Heparin (Anfangsdosis 6 mg/kg). Ziel war hierbei eine Normalisierung der ACT-Gerinnungszeit. Das in der Herz-Lungen-Maschine zurückgebliebene und das im Saugsystem gesammelte Blut wurde nach Aufbereitung mit einem Autotransfusionsgerät (CellSaver5®, Fa. Haemonetics, München) retransfundiert.

2.5 Verabreichung der Antifibrinolytika

Tranexamsäure (Cyklokapron®; Pfizer, Karlsruhe, Deutschland) wurde als Bolus (50 mg/kg KG) vor bzw. nach der extrakorporalen Zirkulation intravenös verabreicht und 100 mg/100 ml wurden der Vorfüllung der HLM zugesetzt. Dieses Schema entspricht einer mittleren Dosierung der in anderen Studien verwendeten Dosierungen (Reid 1997; Chauhan 2004).

ϵ -Aminocaprinsäure (Aminocaproic acid®, Hospira, Inc., Lake Forest, IL USA) wurde als Bolus (75 mg/kg KG) vor bzw. nach der extrakorporalen Zirkulation intravenös verabreicht und 75 mg/100 ml wurden der Vorfüllung der HLM zugesetzt (Ririe 2002).

Tabelle 1: Dosierungsschema der Antifibrinolytika

| | Tranexamsäure | ϵ-Aminocaprinsäure |
|--------------------------------|----------------------|---|
| Bolus zu Beginn der EKZ (i.v.) | 50 mg/kg KG | 75 mg/kg KG |
| Bolus nach Ende der EKZ (i.v.) | 50 mg/kg KG | 75 mg/kg KG |
| Priming der HLM | 100 mg/100 ml | 75 mg/100 ml |

2.6 Messzeitpunkte und Datenerfassung

Es wurden folgende prospektiv erhobene Daten ermittelt:

Quellen hierfür waren die Datenbanken des Instituts für Anästhesiologie bzw. der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie, Laborbefunde des Institutes für klinische Chemie, Operationsberichte, Prämedikationsprotokolle, Narkoseprotokolle, Untersuchungsbefunde und Überwachungsbögen der Intensivstation.

1) Demographische und präoperative Daten

- Geschlecht
- Geburtsdatum / Alter in Tagen bei OP-Datum
- Körpergewicht
- Körpergröße
- Laborwerte (maximal 4 Tage vor OP ermittelt)
 - i) Hämoglobin-Wert in g/l
 - ii) Kreatinin-Wert in mg/dl
 - iii) Thrombozytenzahl in 1000/ μ l
- Neurologischer Status
Vorhandensein von Chromosomen-Aberrationen, Verhaltensauffälligkeiten, Krampfanfällen in der Anamnese, geistiger Retardierung oder Auffälligkeiten einer präoperativen Schädel-Sonographie wurden dem Aufnahmebericht und den Untersuchungsbefunden entnommen.
- Kardiale Grunderkrankung
- Relevante Begleiterkrankungen
Z. n. Frühgeburt, Z. n. Multiorganversagen, Vorliegen von Gedeihstörungen, akuten Infekten, pulmonalen Begleiterkrankungen, Nephropathien, Thyreopathien, etc. wurde dem Aufnahmebericht und den Untersuchungsbefunden entnommen.

2) Intraoperative Daten

- Durchgeführte OP
- Dauer der extrakorporalen Zirkulation
- Aortenabklemmzeit
- Dauer des Kreislaufstillstands

3) Primäre Zielgröße / Blutverlust

- Blutverlust nach 24h
Zur Abschätzung des postoperativen Blutverlusts wählten wir die Förderung von Blut über die Thoraxdrainagen. Diese wurde stündlich abgelesen und im Überwachungsbogen der Intensivstation vermerkt.

4) Sekundäre Zielgrößen

- Transfusionsbedarf (EK, FFP, TK)
Der intraoperative Transfusionsbedarf wurde dem Narkoseprotokoll, der postoperative Transfusionsbedarf innerhalb der ersten 24 Stunden dem Überwachungsbogen der Intensivstation entnommen.
- Rethorakotomie auf Grund von Blutung
- Beatmungsdauer in Stunden
Die Beatmungsdauer wurde anhand des im Anästhesieprotokoll vermerkten OP-Endes und anhand des im Überwachungsbogen der Intensivstation vermerkten ersten dauerhaft erfolgreichen Extubationsversuchs errechnet.
- Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation
- Laborwerte
Hämoglobin- und Kreatinin-Werte wurden direkt postoperativ und am ersten postoperativen Tag erhoben.

- Renale Komplikationen

Eine postoperative Niereninsuffizienz wurde als 50-prozentiger Abfall der Kreatininclearance nach den modifizierten RIFLE-Kriterien definiert (Akcan-Arikan 2007).

Tabelle 2: modifizierte RIFLE Kriterien zur Beurteilung zur Beurteilung eines ANVs bei kritisch-kranken Kindern

| | Geschätzte Kreatinin-Clearance | Urinmenge |
|-------------------------|---|--|
| Risk (Risiko) | >25% | >0,5 ml/kg KG/h x 8h |
| Injury (Schädigung) | >50% | >0,5 ml/kg KG/h x 16h |
| Failure (Versagen) | >75% oder >35 ml/min/1,73 m ² | >0,3 ml/kg KG/h x 24h oder Anurie für 12h |
| Loss (Funktionsverlust) | Persistierendes ANV >4 Wochen | |
| ESRD | Terminale Nieren- insuffizienz >3 Monate | |

ANV, akutes Nierenversagen;

Die Kreatininclearance wurde hierfür mittels der Schwartz-Formel berechnet (Schwartz 1987).

$$\text{Formel: GFR} = (k \times \text{Körpergröße [cm]}) / \text{Krea [mg/dl]}$$

Wobei der Faktor k gleich 0,33 bei Frühgeborenen jünger als ein Jahr, gleich 0,45 bei Reifgeborenen jünger als ein Jahr und gleich 0,55 bei Kindern älter als ein Jahr und jünger als 12 Jahre ist.

Da die Urinproduktion in der frühen postoperativen Phase kein geeigneter Parameter ist um eine Aussage über die Nierenfunktion zu treffen (Szekely 2008), wurden die Nierenfunktionsstörungen nur aus den Clearanceberechnungen abgeleitet.

Ein akutes Nierenversagen wurde als neu aufgetretene Notwendigkeit einer Behandlung mittels Dialyse definiert.

- „Low-output“-Syndrom
Das „Low-output“-Syndrom wurde als Bedarf von hochdosierten katecholaminergen Substanzen (mindestens 0,1 µg/kg/min Epinephrine) zur Aufrechterhaltung eines adäquaten Kreislaufs definiert.
- Neurologische Komplikationen
Neurologische Komplikationen, wie erstmalig aufgetretene Krampfanfälle, Hirnödeme oder intrakranielle Blutungen, wurden klinisch diagnostiziert und mittels CT oder Ultraschall bestätigt.
- Gefäß-Thrombosen
Gefäß-Thrombosen wurden klinisch diagnostiziert und durch CT, Ultraschall oder Angiographie bestätigt.
- sonstige Komplikationen
- Krankenhausmortalität

2.7 Statistik

Normalverteilte Daten wurden durch Mittelwerte und Standardabweichungen beschrieben. Schiefe Verteilungen wurden durch Median und Interquartilenabstände dargestellt. Kategorische Daten wurden als absolute und relative Häufigkeiten in Kontingenztabellen zusammengefasst. Effekt-Stärken wurden durch mittlere Differenzen und relative Risiken mit 95% Konfidenzintervall dargestellt. Kontinuierliche Parameter wurden, jeweils abhängig von der Annahme über die Normalverteilung der Daten, mittels T-Test oder Mann-Whitney U-Test analysiert. Für kategorische Parameter wurde abhängig von den vorliegenden Werten der Kreuztabellierung entweder der Chi-Quadrat-Test oder der Exact Test nach Fisher verwendet. Zähldaten, wie beispielsweise der Transfusionsbedarf, wurden mittels Poisson Regression verglichen. Unterschiede hinsichtlich der Komplexität der durchgeführten chirurgischen Eingriffe gemäß der RACHS Klassifizierung wurden mit Hilfe des Cochran-Armitage Trendtests abgeschätzt. Alle Tests waren zweiseitig und wurden für ein Signifikanzniveau von 5 % berechnet. Die statistische Auswertung erfolgte mittels SPSS für Windows 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) und R 2.10.1 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

3 Ergebnisse

Wir erhoben die Daten von 250 Patienten und analysierten nach Ausschluss von 16 Patienten die Daten der verbliebenen 234 Patienten. 114 Patienten hatten Tranexamsäure und 120 Patienten ϵ -Aminocaprinsäure als Antifibrinolytikum erhalten. Der Ausschluss der oben genannten 16 Patienten erfolgte auf Grund zu hohen Gewichts in 7 Fällen, unzureichender Dosis des verabreichten Antifibrinolytikums in 6 Fällen und Reoperation während desselben Aufenthalts in 3 Fällen.

3.1 Demographische und präoperative Daten

Die Kollektive zeigten im Bezug auf alle präoperativen Daten keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 3: Präoperativer Status

| | Tranexamsäure (n = 114) | ϵ -Aminocaprinsäure (n = 120) | P Wert |
|-------------------------------|----------------------------|---|--------|
| Demographische Daten | | | |
| Männliches Geschlecht | 64 (56,1%) | 68 (56,7%) | 0,935 |
| Alter in Tagen | 124 (29 – 578) | 146 (15 – 582) | 0,753 |
| Größe [cm] | 62 (52 – 80) | 65 (52 – 80) | 0,849 |
| Gewicht [kg] | 5,4 (3,5 – 10,0) | 5,6 (3,6 – 9,8) | 0,837 |
| Präoperative Daten | | | |
| Hämoglobin [g/l] | 139 \pm 26 | 138 \pm 23 | 0,877 |
| Kreatinin [mg/dl] | 0,39 \pm 0,21 | 0,38 \pm 0,17 | 0,587 |
| Thrombozyten [$10^3/\mu$ l] | 348 \pm 136 | 323 \pm 107 | 0,126 |
| Intensivpflichtigkeit | 40 (35,1%) | 36 (30,0%) | 0,406 |
| Beatmungspflichtigkeit | 14 (12,3%) | 12 (10,0%) | 0,579 |
| Neurologische Vorerkrankungen | 21 (18,4%) | 25 (20,8%) | 0,643 |

Werte sind als Absolutwert (Häufigkeit in Prozent), Durchschnittswert \pm Standardabweichung oder Medianwert (25. – 75. Perzentile) angegeben.

Das durchschnittliche Alter betrug in der T-Gruppe 124 Tage und in der E-Gruppe 146 Tage. Die jeweilige Verteilung auf die Altersklassen Neugeborene (jünger als 30 Tage), Säuglinge (älter als 30 Tage und jünger als ein Jahr) und Kleinkinder (älter als ein Jahr) ist Abbildung 5 zu entnehmen.

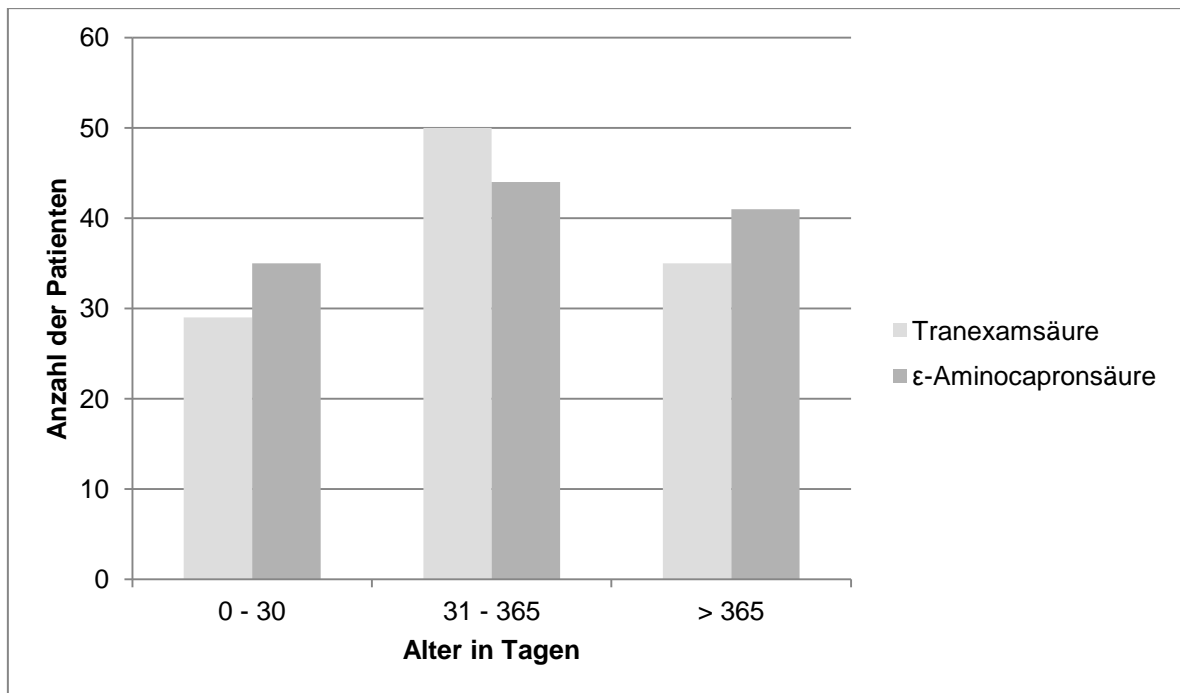


Abbildung 5: Altersverteilung

Neurologischer Status

Präoperativ hatten 46 Patienten einen auffälligen neurologischen Status. Hiervon befanden sich 21 Patienten in der T-Gruppe und 25 Patienten in der E-Gruppe.

In der T-Gruppe lag bei 10 Patienten Trisomie 21, bei 2 Patienten Mikrodeletion 22q11, bei 2 Patienten Zustand nach intrakranieller Blutung mit psychomotorischer Retardierung, bei 2 Patienten Zustand nach Krampfanfall und bei 5 Patienten neurologische Auffälligkeit ohne weitere Bemerkung vor.

In der E-Gruppe lag bei 11 Patienten Trisomie 21, bei 4 Patienten Mikrodeletion 22q11, bei 3 Patienten Zustand nach intrakranieller Blutung und bei 2 Patienten Zustand nach Krampfanfall vor. Mowat-Wilson-Syndrom, Mosaiktrisomie 8, partielle Trisomie 20, paracentrische Inversion im langen Arm eines Chromosom 1 und Klinefelter Syndrom lagen in der E-Gruppe jeweils einmal vor.

3.2 Intraoperative Daten

Die beiden Kollektive zeigten bezüglich der intraoperativen Daten keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 4: Intraoperative Daten

| | Tranexamsäure (n=114) | ε-Aminocaprinsäure (n=120) | P Wert |
|-----------------------------------|--------------------------|-------------------------------|--------|
| Herzchirurgische Eingriffe | | | |
| Re-Operation | 44 (38,6%) | 41 (34,2%) | 0,481 |
| Notfaloperation | 30 (26,3%) | 26 (21,7%) | 0,405 |
| RACHS-Kategorie | | | 0,190 |
| 1 | 5 (4,4%) | 10 (8,3%) | |
| 2 | 38 (33,3%) | 29 (24,2%) | |
| 3 | 54 (47,4%) | 46 (38,3%) | |
| 4 | 10 (8,8%) | 25 (20,8%) | |
| 5 | 0 (0%) | 0 (0%) | |
| 6 | 7 (6,1%) | 10 (8,3%) | |
| HLM-Daten | | | |
| EKZ-Dauer [min] | 89 ± 42 | 88 ± 43 | 0,856 |
| AoX-Dauer [min] | 54 ± 25 | 54 ± 26 | 0,864 |
| DHCA | 18 (15,8%) | 18 (15,0%) | 0,867 |

Werte sind als Absolutwert (Häufigkeit in Prozent) oder Mittelwertwert ± Standardabweichung angegeben

Um das Risiko der jeweils angewandten Operationsverfahren besser abschätzen zu können, wurden den Operationsverfahren gemäß dem RACHS1-Score nach Jenkins (Jenkins 2002) Kategorien von 1 bis 6 zugeteilt, wobei 1 für das niedrigste und 6 für das höchste Risiko einer Krankenhausmortalität stand. Die Verteilung der verschiedenen Operationsverfahren ist Tabelle 4 zu entnehmen. Hieraus ergab sich, dass die Kollektive im Bezug auf das von dem jeweiligen Operationsverfahren ausgehende Risiko für eine Krankenhaus-Mortalität vergleichbar waren.

Tabelle 5: Fallzahlen der herzchirurgischen Eingriffe

| OP | Tranexamsäure (n=114) | ϵ -Aminocapronsäure (n=120) |
|--|--------------------------|---|
| VSD- /ASD-Verschluss | 23 (20,2%) | 28 (23,3%) |
| Eingriffe an A. pulmonalis (RVOT, RV-PA, BTA) | 16 (14,0%) | 12 (10,0%) |
| Aortenchirurgische Eingriffe (CoA, AP-Shunt, Aorten-Bogen) | 13 (11,4%) | 20 (16,7%) |
| Arterielle Switch Operation | 12 (10,5%) | 13 (10,8%) |
| TCPC | 12 (10,5%) | 8 (6,7%) |
| PCPC | 10 (8,8%) | 12 (10,0%) |
| CAVSD-Korrektur | 8 (7,0%) | 7 (5,8%) |
| Norwood-Operation | 7 (6,1%) | 6 (5,0%) |
| Fallot-Korrektur | 6 (5,3%) | 4 (3,3%) |
| Klappenersatz | 3 (2,6%) | 6 (5,0%) |
| Ross-Konno-Operation | 2 (1,8%) | 0 (0,0%) |
| Sonstige | 2 (1,8%) | 4 (3,3%) |

Werte sind als Absolutwert (Häufigkeit in Prozent) angegeben

3.3 Primäre Zielgröße / Blutverlust

Die beiden Kollektive zeigten bezüglich des Blutverlusts keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 6: Postoperativer Blutverlust

| | Tranexamsäure (n=114) | ε -Aminocaprinsäure (n=120) | P Wert |
|--|----------------------------------|--|---------------|
| <i>Postoperativer Blutverlust</i> | | | |
| Nach 24 h [ml/kg] | 21 (14-38) | 29 (14-40) | 0,242 |

Werte sind als Medianwert (25. – 75. Perzentile) angegeben

Der postoperative Blutverlust wurde aus den im Intensivprotokoll verzeichneten Werten zur Drainagenförderung ermittelt. In der T-Gruppe betrug der mittlere Wert 21 ml/kg. In der E-Gruppe ergab sich mit 29 ml/kg ein höherer Wert. Der Unterschied war nicht signifikant.

3.4 Sekundäre Zielgrößen

Die beiden Kollektive zeigten bezüglich der sekundären Zielgrößen keine signifikanten Unterschiede.

3.4.1 Transfusionsbedarf

Tabelle 7: Transfusionsbedarf

| | Tranexamsäure (n=114) | ε-Aminocapronsäure (n=120) | Effektgröße | P Wert |
|---|-----------------------|----------------------------|-------------------------|--------|
| Intraoperativer Transfusionsbedarf | | | | |
| EK [Einheiten] | 1,2 ± 0,6 | 1,2 ± 0,6 | MD: 0,02 (-0,13; 0,17) | 0,821 |
| FFP [Einheiten] | 1,8 ± 0,8 | 1,7 ± 1,0 | MD: 0,17 (-0,06; 0,39) | 0,152 |
| TK [Einheiten] | 0,1 ± 0,4 | 0,2 ± 0,4 | MD: -0,03 (-0,12; 0,07) | 0,589 |
| EK [Anz. Pat.] | 107 (93,9%) | 107 (89,2%) | RR: 1,05 (0,97; 1,14) | 0,199 |
| FFP [Anz. Pat.] | 106 (93,0%) | 105 (87,5%) | RR: 1,06 (0,98; 1,16) | 0,159 |
| TK [Anz. Pat.] | 14 (12,3%) | 18 (15,8%) | RR: 0,77 (0,41; 1,47) | 0,435 |
| Postoperativer Transfusionsbedarf | | | | |
| EK [Einheiten] | 0,3 ± 0,6 | 0,3 ± 0,6 | MD: -0,04 (-0,19; 0,11) | 0,565 |
| FFP [Einheiten] | 0,9 ± 0,8 | 1,0 ± 1,5 | MD: -0,06 (-0,38; 0,25) | 0,694 |
| TK [Einheiten] | 0,1 ± 0,3 | 0,1 ± 0,3 | MD: -0,01 (-0,09; 0,06) | 0,717 |
| EK [Anz. Pat.] | 25 (21,9%) | 34 (28,3%) | RR: 0,07 (0,49; 1,21) | 0,260 |
| FFP [Anz. Pat.] | 83 (72,8%) | 73 (60,8%) | RR: 1,20 (0,99; 1,44) | 0,052 |
| TK [Anz. Pat.] | 6 (5,3%) | 8 (6,7%) | RR: 0,79 (0,28; 2,20) | 0,651 |

Werte sind als Absolutwert (Häufigkeit in Prozent) oder Mittelwert ± Standardabweichung angegeben. Anz. (Anzahl), Pat. (Patienten), MD (mittlere Differenz), RR (relatives Risiko)

Die für das Priming der HLM verwendeten Einheiten an EK und FFP wurden als intraoperativer Transfusionsbedarf berücksichtigt.

Im Durchschnitt lag der intraoperative Verbrauch von Erythrozytenkonzentraten bei 1,2 Einheiten pro Patient in der T- und in der E-Gruppe, der von „Fresh Frozen Plasma“ bei 1,8 Einheiten pro Patient in der T-Gruppe und bei 1,7 Einheiten pro Patient in der E-Gruppe und der von Thrombozytenkonzentraten bei 0,1 Einheiten pro Patient in der T-Gruppe und bei 0,2 Einheiten pro Patient in der E-Gruppe. Die Unterschiede waren nicht signifikant.

Der durchschnittliche postoperative Verbrauch von Erythrozytenkonzentraten lag bei 0,3 Einheiten pro Patient in der T- und in der E-Gruppe, der von „Fresh Frozen Plasma“ bei 0,9 Einheiten pro Patient in der T-Gruppe und bei 1,0 Einheiten pro

Patient in der E-Gruppe und der von Thrombozytenkonzentrat bei 0,1 Einheiten pro Patient in der T- und in der E-Gruppe. Die Unterschiede waren nicht signifikant.

3.4.2 Postoperativer Verlauf / Komplikationen

Tabelle 8: Postoperativer Verlauf / Komplikationen

| | Tranexamsäure (n=114) | ε–Aminocaprone (n=120) | Relatives Risiko (95% KI) | P Wert |
|--------------------------------------|-----------------------|------------------------|---------------------------|--------|
| Postoperativer Verlauf | | | | |
| Beatmungsdauer [h] | 23 (10-81) | 31 (14-72) | | 0,385 |
| Aufenthaltsdauer Intensivstation [d] | 7 (4-13) | 6 (4-10) | | 0,086 |
| Postoperative Komplikationen | | | | |
| Rethorakotomie | 11 (9,6%) | 10 (8,3%) | 1,16 (0,51; 2,67) | 0,725 |
| Niereninsuffizienz | 11 (9,6%) | 16 (13,3%) | 0,72 (0,35; 1,49) | 0,378 |
| Akutes Nierenversagen | 2 (1,8%) | 5 (4,2%) | 0,42 (0,08; 2,13) | 0,447 |
| „Low-output“-Syndrom | 14 (12,3%) | 13 (10,8%) | 1,13 (0,56; 2,31) | 0,729 |
| Krampfanfälle | 4 (3,5%) | 1 (0,8%) | 4,21 (0,48; 37,11) | 0,203 |
| Andere neurologische Komplikationen | 3 (2,6%) | 2 (1,7%) | 1,58 (0,27; 9,28) | 0,677 |
| Gefäßthrombosen | 5 (4,4%) | 6 (5,0%) | 0,88 (0,28; 2,79) | 0,824 |
| Krankenhausmortalität | 3 (2,6%) | 4 (3,3%) | 0,79 (0,18; 3,45) | >0,999 |

Werte sind als Absolutwert (Häufigkeit in Prozent) oder Medianwert (25. – 75. Perzentile) angegeben. KI (Konfidenzintervall).

Eine Tendenz zur ungleichen Verteilung war bei der Häufigkeit von Krampfanfällen (relatives Risiko von Tranexamsäure gegenüber ε-Aminocaprone lag bei 4,2) und der Häufigkeit von akutem Nierenversagen (relatives Risiko von Tranexamsäure gegenüber ε-Aminocaprone lag bei 0,42) zu beobachten. Statistische Signifikanz konnten diese Abweichungen jedoch nicht erreichen.

4 Diskussion

Mit der vorliegenden Untersuchung konnten wir zeigen, dass sich das Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil von Tranexamsäure bzw. ϵ -Aminocapronsäure bei Anwendung in der Kinderherzchirurgie nicht unterscheidet. Es zeigten sich weder für die primäre Zielgröße „Blutverlust“, noch für die sekundären Zielgrößen „intra- und postoperativer Transfusionsbedarf“, „Rethorakotomierate“ und „renale, kardiale und neurologische Komplikationen“ signifikante Unterschiede.

4.1 Studiendesign

Im Rahmen von Qualitätssicherungsprojekten prospektiv erhobene Daten wurden zusammengetragen und ausgewertet. Die beiden Gruppen unterschieden sich nur durch das unterschiedliche Zeitintervall der Operationszeitpunkte; alle anderen externen Einflussgrößen, wie behandelnde Operateure, Anästhesisten, Kinderkardiologen und deren Behandlungsleitlinien blieben unverändert. Da die Zuteilung der Patienten zu einer der beiden Gruppen über das OP-Datum, also rein zufällig erfolgte, sollten sich zwei gut vergleichbare Kollektive ergeben, wodurch eine mathematische Risikoadjustierung nicht notwendig wäre. Die zu erwartende Vergleichbarkeit der beiden Gruppen wurde durch Analyse und Vergleich von demographischen und präoperativen Daten bestätigt.

4.2 Blutsparende Wirkung und Effektivität

Wir errechneten keine signifikanten Unterschiede bezüglich des postoperativen Blutverlusts, des Transfusionsbedarfs und der Rethorakotomierate.

Die blutsparende Wirkung der antifibrinolytischen Therapie bei großen operativen Eingriffen mit erheblichen Blutverlusten wurde bereits in einer Vielzahl veröffentlichter Studien bestätigt. Dabei wurde jedoch vorrangig die Anwendung der Antifibrinolytika Aprotinin, Tranexamsäure und ϵ -Aminocapronsäure bei herzchirurgischen Eingriffen an erwachsenen Patienten untersucht (Laupacis 1997; Levi 1999). Etliche Studien konzentrierten sich vor dem Hintergrund der

kontroversen Diskussion zur Sicherheit von Aprotinin auf den Vergleich von Aprotinin mit den Lysinanaloga (Munoz 1999; Diprose 2005; Karkouti 2006). Direkte Vergleiche von Tranexamsäure und ϵ -Aminocaprinsäure tauchen meist nur begleitend zum Vergleich mit Aprotinin auf (Mangano 2006). Mangano berechnete hierbei für ein Kollektiv von 4374 Patienten, die einer chirurgischen Behandlung zur Revaskularisation nach ST-Hebungsinfarkt unterzogen wurden, dass Aprotinin, Tranexamsäure und ϵ -Aminocaprinsäure den Blutverlust senken, Aprotinin jedoch mit einer erhöhten Inzidenz von Nierenversagen, Myokardinfarkt und Schlaganfällen assoziiert ist.

Während also dieser Aspekt der antifibrinolytischen Therapie bei erwachsenen Patienten oft Forschungsgegenstand ist, ist die Erkenntnislage im speziellen Bereich der Kinderherzchirurgie deutlich weniger ausgereift. Wahrscheinliche Ursachen dafür sind einerseits ein eher gedämpftes Interesse der pharmazeutischen Industrie an entsprechender Forschung auf Grund geringer Patientenzahlen und auf Grund des Vertriebs in Form günstiger Generika und andererseits relativ schlechte Erfolgsaussichten auf Zulassung prospektiver Studien durch die Ethikkommission (Eaton 2008). Gerade die Kinderherzchirurgie sieht sich hier aber deutlich höherem Komplikationspotential gegenüber: So ist bei Kindern das Gleichgewicht von Blutgerinnung und Fibrinolyse durch die erhöhte Hämodilution deutlich labiler als bei Erwachsenen. 1992 fand Kern hierzu heraus, dass durch Hämodilution direkt nach Beginn des kardiopulmonalen Bypasses die Gerinnungsfaktoren und die Antithrombin III Spiegel um 50% und die Anzahl der Thrombozyten sogar um 70% absinken (Kern 1992). Zwar hat die Weiterentwicklung der HLM-Systeme mittlerweile geringere Priming-Volumina ermöglicht, dennoch findet bei Kleinkindern im Vergleich zu Erwachsenen eine verstärkte Hämodilution statt (Neema 2010). Bei Neugeborenen kommt die Unreife des Gerinnungssystems erschwerend hinzu. So haben Neugeborene etwa 30% - 70% niedrigere Plasmaspiegel von pro- und antikoagulatorischen Proteinen (Andrew 1987; Albisetti 2003; Kuhle 2003).

2007 stellte Kneyber durch eine retrospektive Kohortenstudie fest, dass eine Transfusion von Erythrozyten-Konzentraten bei kritisch-kranken Kindern mit einer erhöhten Mortalität, einer verlängerten Beatmungsdauer und einem verlängerten Aufenthalt auf der Intensivstation einhergeht (Kneyber 2007). Insofern ist eine

optimale Therapie zur Verminderung des Blutverlustes erstrebenswert und somit die Frage nach der Wirksamkeit bzw. der Optimierung der antifibrinolytischen Therapie bei Kindern mehr als gerechtfertigt.

1999 erstellte Williams hierzu eine Fall-Kontroll-Studie mit 140 Kindern, die zur einen Hälfte ϵ -Aminocaprinsäure erhalten hatten und zur anderen Hälfte die Kontroll-Gruppe bildeten (Williams 1999). Sie fand heraus, dass ϵ -Aminocaprinsäure zwar signifikant den intraoperativen Blutverlust, nicht jedoch die Anzahl der Bluttransfusionen senkte. Sie vermutete, dass dies an einer falschen Dosierung liegen könnte. Eine weitere Studie zur Wirksamkeit von ϵ -Aminocaprinsäure bei Kindern erschien 2000 (Rao 2000). Hierbei handelte es sich um eine prospektive Studie mit 85 Patienten in der ϵ -Aminocaprinsäure-Gruppe und 85 Patienten in der Placebo-Gruppe. Rao errechnete hier einen signifikanten Unterschied für den postoperativen Blutverlust, für den Verbrauch von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten und für die Häufigkeit von Rethorakotomien.

2008 erschien in *Anesthesia & Analgesia* eine Metaanalyse in der die Ergebnisse der bisherigen Studien zur antifibrinolytischen Therapie in der Kinderherzchirurgie zusammengefasst wurden (Eaton 2008). Dieser Artikel verdeutlicht, dass die Resultate der einzelnen Studien kaum vergleichbar sind. Es existieren keine einheitlichen Dosierungsschemata, sehr große Unterschiede bezüglich des Alters der Patienten und geringe Fallzahlen in den einzelnen Studien. Vor allem die Variabilität der Dosierungsschemata ist bemerkenswert. So wurden für ϵ -Aminocaprinsäure in vier Studien zwei verschiedene Dosierungsschemata verwendet, für Tranexamsäure in sieben Studien sogar sechs verschiedene Dosierungsschemata. Grund hierfür mag die fehlende Empfehlung des Herstellers sein, da weder Tranexamsäure noch ϵ -Aminocaprinsäure für die Verwendung während kardiopulmonalen Bypasses explizit zugelassen ist. Dadurch sind verschiedene Dosierungsschemata durch Übertragung von bewährten Schemata für erwachsene Patienten auf pädiatrische Patienten entstanden. Eigentlich sollten Dosierungsschemata jedoch auf Wissen über Pharmakokinetik und -dynamik des jeweiligen Medikaments basieren. Die Pharmakokinetik von ϵ -Aminocaprinsäure bei Anwendung während kardiopulmonalen Bypasses bei Kindern wurde von Ririe an 8 Patienten im Alter von neun Monaten bis vier Jahren untersucht (Ririe 2002).

Wir wählten das von Ririe empfohlene Dosierungsschema. Über die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Tranexamsäure ist weniger bekannt. Durch Kombinierung von Daten über den Einsatz von ϵ -Aminocaprinsäure bei Erwachsenen und Wissen über die relative Kinetik von ϵ -Aminocaprinsäure bei Kindern und Erwachsenen, wurde die Pharmakokinetik von Tranexamsäure abgeschätzt und verschiedene Dosierungsregime abgeleitet. Chauhan verglich 2004 vier verschiedene Dosierungsregime miteinander (Chauhan 2004). 10 mg/kg als Bolus zu Beginn der EKZ, ebenfalls 10 mg/kg in das Priming der Herz-Lungen-Maschine und ebenfalls 10 mg/kg als Bolus zum Ende der EKZ erwies sich, obwohl von Seiten der Pharmakokinetik nicht nachvollziehbar, als am effektivsten. In unserer Studie verabreichten wir Tranexamsäure zu denselben Zeitpunkten, jedoch in höherer Dosierung.

Chauhan veröffentlichte 2004 außerdem die einzige direkte randomisierte prospektive Vergleichsstudie von Tranexamsäure, ϵ -Aminocaprinsäure und Placebo (Chauhan 2004). Es wurden 150 Patienten im Alter von 2 Monaten bis 15 Jahren, die aufgrund zyanotischer, angeborener Herzfehler am kardiopulmonalen Bypass operiert wurden untersucht. Chauhan kam zu dem Ergebnis, dass Tranexamsäure und ϵ -Aminocaprinsäure gleichermaßen den postoperativen Blutverlust und den Bedarf an Transfusionen zu senken vermögen. Chauhans Patientenkollektiv wich jedoch in der Altersstruktur deutlich von unserer Zielgruppe ab, was insofern zu bedenken ist, da die Physiologie des Blutes eines 15-jährigen Kindes eher der eines Erwachsenen als der eines Neugeborenen entspricht. Auch das Dosierungsregime dieser Studie weicht von dem unserer Studie ab. So wurden die Medikamente zwar zum selben Zeitpunkt, Tranexamsäure jedoch in niedrigerer Dosierung, ϵ -Aminocaprinsäure in höherer Dosierung verabreicht. Trotz unterschiedlicher Altersverteilung und trotz unterschiedlicher Dosierungsregime erzielten wir dasselbe Resultat: Tranexamsäure und ϵ -Aminocaprinsäure waren bezüglich des postoperativen Blutverlusts, des Transfusionsbedarfs und der Rethorakotomierate gleichwertig.

4.3 Renale Komplikationen

In unserer Untersuchung konnten wir bezüglich der Rate an postoperativer Niereninsuffizienz und postoperativem akutem Nierenversagen keine signifikanten Unterschiede nachweisen.

Die postoperative renale Dysfunktion zählt zu den schwerwiegenden Komplikationen der Herzchirurgie. Sie geht mit erheblichem Anstieg der postoperativen Morbidität und Mortalität einher (Mangano 1998; Conlon 1999). Insbesondere bei Patienten, die bereits präoperativ eine eingeschränkte Nierenfunktion hatten, ist das Risiko einer postoperativen renalen Dysfunktion deutlich erhöht (Rao 1997; Mangano 1998; Conlon 1999). Diese Zusammenhänge konnten auch für die Kinderherzchirurgie nachgewiesen werden (Werner 1997; Dittrich 1999).

Ob die hohe Inzidenz von postoperativer Niereninsuffizienz allein durch die Komplexität des Eingriffs und den reduzierten Gesundheitszustand der meisten Patienten bedingt ist oder auch als Nebenwirkung der antifibrinolytischen Therapie betrachtet werden muss ist fraglich. In den 2008 und 2009 erschienenen Studien zur Sicherheit von Aprotinin konnte gezeigt werden, dass die Verabreichung von Aprotinin nicht der ausschlaggebende Faktor für die hohe Inzidenz (10 – 20%) von postoperativer Niereninsuffizienz ist (Szekely 2008; Manrique 2009), sondern dass bei Neugeborenen vielmehr eine EKZ-Dauer von mehr als 100 Minuten als ursächlich anzusehen ist (Guzzetta 2009).

ϵ -Aminocapronsäure wurde in der Vergangenheit vor allem in Form von Einzelfallberichten in Zusammenhang mit Nierenfunktionsstörungen gebracht (Manjunath 2002). Im Einzelnen fanden sich hier Nierenversagen durch Nierenarterienthrombose (Tubbs 1979), Nierenversagen durch Verlegung der ableitenden Harnwege durch Blutkoagel (Pitts 1986), Nierenversagen durch ϵ -Aminocapronsäure-induzierte Rhabdomyolyse (Seymour 1997), Nierenversagen durch glomeruläre Thrombenbildung und Nierentubulusnekrose (Charytan 1969; Clarkson 1969) und Nierenschädigung durch erhöhte β_2 -Mikroglobulin Konzentrationen (Garwood 1997). Die Patienten dieser Fallberichte litten jedoch alle an schweren Grunderkrankungen mit komplizierten Verläufen. Und obwohl ϵ -Aminocapronsäure die Durchblutung des äußeren Nierenmarks beeinträchtigt

(Heyman 2004), konnte eine klinisch-retrospektive Studie mit 1502 Patienten keinen Zusammenhang zwischen der Verwendung von ϵ -Aminocapronsäure und dem Auftreten von postoperativer Niereninsuffizienz nachweisen (Stafford-Smith 2000).

Die bisher erwähnten Studien bezogen sich auf Patienten im Erwachsenenalter. In der Kinderherzchirurgie wurde bis jetzt keine Studie zu Nierenfunktionsstörungen nach Einsatz von Tranexamsäure oder ϵ -Aminocapronsäure veröffentlicht.

Auf Basis der von uns erhobenen Daten errechneten wir für die postoperative Niereninsuffizienz Inzidenzen von 9,6% für die T-Gruppe und 13,3% für die E-Gruppe. Damit lagen wir im unteren Bereich der Inzidenzen anderer Studien. Da in der oben erwähnten Studie von Guzzetta (Guzzetta 2009) gezeigt worden war, dass durchschnittliche Inzidenzraten für postoperative Nierenschädigung bei 10 bis 20% lagen und diese nicht durch die Verwendung von Aprotinin verursacht waren, gehen wir davon aus, dass die Lysinanaloga in unserer Studie das Risiko einer postoperativen Niereninsuffizienz ebenfalls nicht erhöhten. Postoperatives akutes Nierenversagen trat bei 1,8% der Patienten der T-Gruppe und bei 4,2% der Patienten in der E-Gruppe auf. Auch hier konnten wir keinen signifikanten Unterschied feststellen. Auf Grund der fehlenden Placebo-Gruppe können wir einen nierenschädigenden Effekt der beiden Medikamente nicht gänzlich ausschließen. Zur Klärung dieses Sachverhalts wäre der Vergleich zu einer Placebo-Gruppe im selben Kollektiv, also im besten Fall eine prospektive, randomisierte Studie mit Placebo-Gruppe erforderlich.

4.4 „Low-output“- Syndrom

In unserer Untersuchung konnten wir bezüglich des Auftretens kardialer Komplikationen nach Verwendung von Tranexamsäure bzw. ϵ -Aminocapronsäure keine signifikanten Unterschiede nachweisen.

Somit könnten wir uns oberflächlich betrachtet den Ergebnissen der von Mangano 2006 veröffentlichten Studie zur Sicherheit von Aprotinin anschließen. Hier wurde zwar für Aprotinin, nicht jedoch für Tranexamsäure und ϵ -Aminocapronsäure, ein signifikant erhöhtes Auftreten von kardialen Komplikationen, wie zum Beispiel Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz nachgewiesen (Mangano 2006). Da Manganos Patientenkollektiv aus Erwachsenen bestand, lassen sich seine Resultate jedoch nicht ohne weiteres mit unseren Ergebnissen vergleichen, da im höheren Alter die Arteriosklerose der Herzkranzgefäße als komplizierende Begleiterkrankung im Vordergrund steht. Bei unseren Patienten sind hingegen eher Anlageanomalien des Herzens und die damit einhergehenden myokardialen Funktionsstörungen von Bedeutung.

Da eine Herzzeitvolumen-Messung bei unserem Patientenkollektiv unter klinischen Bedingungen technisch nicht möglich war, definierten wir ersatzweise das „Low-output“-Syndrom im Sinne einer postoperativen Herz-Kreislauf-Insuffizienz als den Bedarf von mindestens $0,1 \mu\text{g/kg/min}$ Epinephrine. Mit 14 Patienten in der T-Gruppe und 13 Patienten in der E-Gruppe ergaben sich Anteile von 12,3% bzw. 10,8%. Um zu klären ob diese hohen Raten im Zusammenhang mit der antifibrinolytischen Therapie stehen, bedürfte es auch hier eines Vergleichs mit einer Placebo-Gruppe. Festzuhalten bleibt jedoch, dass sich für das Auftreten kardialer Komplikationen kein signifikanter Unterschied zwischen T- und E-Gruppe ergab.

4.5 Neurologische Komplikationen

In unserer Untersuchung konnten wir bezüglich des Auftretens von postoperativen Krampfanfällen keine signifikanten Unterschiede nachweisen, obwohl vor allem Tranexamsäure in der Vergangenheit immer wieder mit epileptogenem Potential in Verbindung gebracht wurde. Experimentelle Studien in den frühen 80er Jahren des vorigen Jahrhunderts hatten zum Beispiel gezeigt, dass die kortikale Applikation von Tranexamsäure verstärkte Hirnaktivität bei Katzen auslöst (Pellegrini 1982). Yamaura empfahl, antifibrinolytische Medikamente, wie Tranexamsäure in keinem Fall intrathekal zu applizieren, nachdem er, ebenfalls in einem Tierexperiment, nachgewiesen hatte, dass intrathekale Applikation von Tranexamsäure Auswirkungen auf EEG, Blutfluss und Hirndruck hatte (Yamaura 1980). Erneutes Interesse an der ZNS-Verträglichkeit von Tranexamsäure entstand, als chirurgischer Kleber mit Tranexamsäure als antifibrinolytischem Bestandteil zugelassen wurde (Nur 1998). Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass die Bioverfügbarkeit von Tranexamsäure als Bestandteil des chirurgischen Klebstoffes höher sei als bei intravenöser Applikation, dass jedoch zu keinem Zeitpunkt pharmakologisch wirksame systemische Spiegel erreicht würden. 2000 erschien eine weitere experimentelle Studie zu Nebenwirkungen von Tranexamsäure als Bestandteil chirurgischen Klebers bei lokaler Applikation auf die Großhirnrinde von Ratten (Schlag 2002). Die Autoren stellten fest, dass Tranexamsäure als Bestandteil des Klebers ihre epileptogene Wirkung abhängig von der Konzentration behält und deshalb nicht für chirurgische Eingriffe nahe oder innerhalb des ZNS verwendet werden sollte. 2002 erforschte schließlich Furtmüller den Mechanismus, der der zentralen Übererregbarkeit mit folgender epileptogener Wirkung zu Grunde liegt (Furtmuller 2002). Er fand heraus, dass Tranexamsäure in kortikalem Gewebe von Ratten an die GABA-Bindungsstelle von GABA-Rezeptoren, nicht jedoch an NMDA-Rezeptoren bindet und sah in diesem Sachverhalt die Ursache der zentralen Übererregbarkeit. In dieser Arbeit wurde außerdem erwähnt, dass nicht nur Tranexamsäure, sondern auch ϵ -Aminocaprinsäure den GABA-Agonisten Muscimol von der Bindungsstelle verdrängt; genauere Daten hierzu wurden jedoch nicht veröffentlicht.

Alle oben genannten Erkenntnisse wurden im Rahmen von Tier-Experimenten gewonnen. De Leede-van der Maarl berichtete 1999 als erste von epileptogener

Wirkung von Tranexamsäure bei Einsatz am Menschen. Sie beschrieb einen 68-jährigen Patienten, der während einer spinalen Anästhesie akzidentell intrathekal Tranexamsäure appliziert bekommen hatte (de Leede-van der Maarl 1999). Unmittelbar nach der Applikation verfiel der Patient in einen Status epilepticus, konnte jedoch nach intensiver Therapie gesund entlassen werden. Ein weiterer vergleichbarer Fall wurde 2009 von Mohseni beschrieben (Mohseni 2009). Im darauffolgenden Jahr konnte schließlich die epileptogene Wirkung nicht mehr nur für die intrathekale, sondern auch für die intravenöse Applikation nachgewiesen werden (Murkin 2010). Eine vergleichende Untersuchung von Aprotinin und Tranexamsäure als Antifibrinolytika bei herzchirurgischen Eingriffen erschien 2008 als Ein-Jahres-Follow-Up-Studie (Martin 2008). Die Autoren wiesen eine signifikante Häufung postoperativer Krampfanfälle bei Anwendung von Tranexamsäure nach und sprachen die Empfehlung aus diese bei Herz-Klappen-Operationen nicht weiter einzusetzen. Dieser Zusammenhang wurde durch einen 2010 veröffentlichten Bericht bestätigt (Murkin 2010). Die Autoren betrachteten gezielt retrospektiv Patienten mit postoperativen Krampfanfällen in der Herzchirurgie und wiesen nach, dass der Einsatz hoch-dosierter Tranexamsäure mit postoperativen nicht-ischämischen Krampfanfällen assoziiert ist.

Als Risikofaktoren für das Auftreten von Krampfanfällen bei herzchirurgischen Eingriffen an Erwachsenen gelten neben der antifibrinolytischen Therapie das Vorhandensein eines Aortenaneurysmas, Herzklappenchirurgie, hohes Alter, weibliches Geschlecht und der Einsatz einer intraaortalen Ballonpumpe (Carrascal 1999). Das Alter unserer Patienten schließt Risikofaktoren wie Arteriosklerose und Aortenaneurysma aus; intraaortale Ballonpumpen stehen für ein Kollektiv wie unseres nicht zur Verfügung. Darüber hinaus fanden wir für unser Kollektiv eine niedrige Inzidenz für Schlaganfälle und zerebrale Blutungen, zwei weitere häufige Ursachen von Krampfanfällen. Somit erhärtet sich der Verdacht gegenüber der antifibrinolytischen Therapie als Ursache für das Auftreten von Krampfanfällen.

Da bereits 1998 durch Rappaport gezeigt worden war, dass postoperative Krampfanfälle mit einer verschlechterten neuronalen Entwicklung einhergehen (Rappaport 1998) und insofern Kinder durch postoperative Krampfanfälle besonders gefährdet sind, erschien 2009 eine Studie zum Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil von Aprotinin und Tranexamsäure bei

kinderherzchirurgischen Eingriffen (Breuer 2009). Hier zeigte sich eine Tendenz zum erhöhten Auftreten von Krampfanfällen in der Tranexamsäure-Gruppe im Vergleich zur Aprotinin-Gruppe, der Unterschied war jedoch, möglicher Weise auf Grund zu geringer Fallzahl, nicht signifikant. Da ϵ -Aminocaprinsäure ebenso wie Tranexamsäure ein Lysinanalogon ist, liegt die Vermutung nahe, dass sie ähnliche Nebenwirkungen wie Tranexamsäure besitzen könnte.

In unserem Kollektiv verzeichneten wir insgesamt 5 postoperative, erstmalig aufgetretene Krampfanfälle. Einschränkend ist hier zu sagen, dass für die Diagnose „Krampfanfall“ keine prospektiv festgelegte klare Definition vorlag (z.B. kein EEG). 4 der 5 betroffenen Patienten hatten Tranexamsäure erhalten. Auch hier zeigte sich eine Tendenz für eine epileptogene Wirkung von Tranexamsäure. Signifikanz konnte auf Grund zu kleiner Fallzahl und Seltenheit des Ereignisses jedoch nicht erreicht werden. Eine retrospektive Berechnung, basierend auf der Auftretenswahrscheinlichkeit von Krampfanfällen ergab, dass eine Anzahl von 447 Patienten pro Gruppe nötig gewesen wäre, um ein signifikantes Ergebnis zu erzielen.

4.6 Gefäßthrombosen

In unserer Untersuchung konnten wir bezüglich des Auftretens von Gefäßthrombosen keine signifikanten Unterschiede feststellen, obwohl die antifibrinolytische Wirkung von Tranexamsäure und ϵ -Aminocaprinsäure den Verdacht nahe legt, dass diese Medikamente mit einer erhöhten Thromboseinzidenz einhergehen könnten. Bis jetzt konnte, im Einklang mit unseren Ergebnissen, in keiner der prospektiven Studien ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Thrombosen im Rahmen der antifibrinolytischen Therapie nachgewiesen werden (Eaton 2008). Lediglich einige Einzelfall-Berichte bestärken diesen Verdacht (Hocker 1995). Die wesentlichen Risikofaktoren für thrombembolische Komplikationen sind Entzündungsvorgänge, DIC und eine reduzierte Leber-Funktion. Weitere Auslöser, welche vor allem in unserem Patientenkollektiv vermehrt zu finden sind, sind Schwankungen der Auswurfsleistung des Herzens, angeborene Herzfehler und exogene Faktoren, wie zum Beispiel zentrale Venenkatheter (Kuhle 2004; Veldman 2008). Zusätzlich sind unsere Patienten auf Grund ihres geringen Alters und der damit einhergehenden geringen Größe weiteren Risikofaktoren, wie lang dauernder Immobilität, geringen Gefäßdurchmessern und hoher Blutviskosität ausgesetzt (Petaja 1997). Im Allgemeinen unterliegt die Inzidenz von Thrombembolien im Kindes- und Jugendalter einer zweigipfligen Verteilung, wobei der erste Gipfel auf Grund der genannten Faktoren die peri- bzw. neonatale Periode, der zweite Gipfel das postpubertäre Jugendalter umschreibt (Stein 2004; Schneppenheim 2006). Der zweite Gipfel wird vor allem durch das Auftreten von Thrombembolien während bestehenden Schwangerschaften bei weiblichen Patientinnen verursacht und ist somit für unser Kollektiv nicht relevant.

Tatsächlich konnten wir feststellen, dass zumindest in der E-Gruppe die meisten Thrombosen bei Neugeborenen, also bei Kindern die jünger als 30 Tage sind, auftraten. Insgesamt wurden 5 Gefäßthrombosen in der T-Gruppe und 6 Gefäßthrombosen in der E-Gruppe diagnostiziert. Damit bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Tranexamsäure und ϵ -Aminocaprinsäure bezüglich thrombogener Wirkung. Um einschätzen zu können in wie weit sie thrombembolische Ereignisse hervorrufen, wäre ein Vergleich mit einer Placebo-Gruppe erforderlich. Die Fallzahl müsste aufgrund der geringen Inzidenz von

Thrombosen ausreichend groß gewählt werden um signifikante Werte zu erreichen.

4.7 Mortalität

Wir konnten hinsichtlich des Auftretens von Krankenhausmortalität keinen signifikanten Unterschied zwischen Tranexamsäure und ϵ -Aminocaprinsäure feststellen.

Bislang veröffentlichte Studien über Zusammenhänge zwischen antifibrinolytischer Therapie und Mortalitätsraten beschäftigten sich im wesentlichen mit Aprotinin, mit erwachsenen Patienten und mit Langzeitüberlebensraten. Es erschienen Studien, die für alle drei Antifibrinolytika verminderte Mortalitätsraten errechneten (Levi 1999), Studien, die für keines der drei Antifibrinolytika verminderte Mortalitätsraten errechneten (Munoz 1999; Brown 2007) und Studien, die für Aprotinin im Vergleich zu Tranexamsäure und ϵ -Aminocaprinsäure eine erhöhte Mortalitätsrate errechneten (Mangano 2006; Schneeweiss 2008; Henry 2009). Die genannten Studien bezogenen sich, wie schon erwähnt, jedoch nur auf erwachsene Patienten und fast ausschließlich auf Langzeitüberlebensraten. Für unsere Studie wählten wir den Parameter der Krankenhausmortalität, da wir davon ausgingen, dass in unserem Kollektiv Langzeitüberlebensraten vor allem durch die Schwere der Grunderkrankung beeinflusst wurden.

In unserem Kollektiv verstarben 7 von insgesamt 234 Patienten. 3 der Verstorbenen hatten Tranexamsäure, 4 ϵ -Aminocaprinsäure erhalten. Gesicherte Aussagen über den Einfluss der beiden Lysinanaloga auf die Höhe der Mortalitätsrate wären wiederum nur durch Vergleich mit einer Placebo-Gruppe möglich.

Anzumerken bleibt, dass die Mortalitätsraten in unserem Kollektiv höchstwahrscheinlich vor allem durch die schwerwiegende Grunderkrankung verursacht waren. Unter Anbetracht des von der Grunderkrankung ausgehenden hohen Risikos waren die Mortalitätsraten sogar bemerkenswert niedrig.

5 Zusammenfassung

Studien zu Wirksamkeit und Nebenwirkungen der antifibrinolytischen Therapie in der Kinderherzchirurgie sind rar und ihre Ergebnisse widersprüchlich. Die aufgrund physiologischer und anatomischer Strukturunterschiede schlechte Übertragbarkeit von Ergebnissen erwachsener Patienten auf Neugeborene, Säuglinge und Kleinkinder, gaben Anlass zur Gewinnung und Auswertung eigener Daten.

Wir analysierten Daten von 234 Patienten, wovon 114 konsekutive Patienten Tranexamsäure und 120 konsekutive Patienten ϵ -Aminocaprinsäure als Antifibrinolytikum erhalten hatten. Wir erhoben demographische, präoperative und intraoperative Daten um die Vergleichbarkeit der Gruppen zu überprüfen. Als primären Endpunkt betrachteten wir den Blutverlust. Als sekundäre Zielgrößen interessierten uns Transfusionsbedarf, Rethorakotomierate, Beatmungsdauer, Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation, das Auftreten von postoperativen renalen, kardialen und neurologischen Komplikationen und die Krankenhausmortalität.

Weder für den Blutverlust, noch für die Rethorakotomierate, noch für den Transfusionsbedarf konnten wir signifikante Unterschiede nachweisen. Somit gehen wir davon aus, dass in der Effektivität der blutsparenden Wirkung zwischen Tranexamsäure und ϵ -Aminocaprinsäure kein Unterschied besteht. Für die sekundären Zielgrößen ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede. Lediglich eine Tendenz für vermehrtes Auftreten von Krampfanfällen nach Behandlung mit Tranexamsäure konnte vermerkt werden. Eine Studie zur Hypothese „Ist die Verwendung von Tranexamsäure in der Kinderherzchirurgie mit einer erhöhten Inzidenz von Krampfanfällen assoziiert?“ wäre wünschenswert.

Weitere Studien sind außerdem notwendig um die Fallzahl und somit die Aussagekraft bezüglich seltener Ereignisse zu erhöhen. Prospektive placebo-kontrollierte Studien sind erforderlich, um Nebenwirkungen, die möglicherweise von allen Antifibrinolytika gleichermaßen verursacht werden, nachzuweisen. Bis dahin sollte die Indikation zur Gabe dieser Medikamente kritisch gestellt werden.

6 Literaturverzeichnis

1. Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, Washburn KK, Jefferson LS, Goldstein SL (2007) "Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury." *Kidney Int.*71(10):1028-35.
2. Albisetti M (2003) "The fibrinolytic system in children." *Semin Thromb Hemost.*29(4):339-48.
3. Andrew M, Paes B, Milner R, Johnston M, Mitchell L, Tollefsen DM, Powers P (1987) "Development of the human coagulation system in the full-term infant." *Blood.*70(1):165-72.
4. Berest VP, Hatash SV (1998) "[The dependence of thrombocyte aggregation on temperature]". *Fiziol Zh.*44(5-6):89-94.
5. Bigelow WG, Lindsay WK, Greenwood WF (1950) "Hypothermia; its possible role in cardiac surgery: an investigation of factors governing survival in dogs at low body temperatures." *Ann Surg.*132(5):849-66.
6. Bircks W (2002) "History of cardiac surgery in Germany--in consideration of her relation to the German Cardiac Society." *Z Kardiol.*91 Suppl 4:81-5.
7. Breuer T, Martin K, Wilhelm M, Wiesner G, Schreiber C, Hess J, Lange R, Tassani P (2009) "The blood sparing effect and the safety of aprotinin compared to tranexamic acid in paediatric cardiac surgery." *Eur J Cardiothorac Surg.*35(1):167-71; author reply 71.
8. Brown JR, Birkmeyer NJ, O'Connor GT (2007) "Meta-analysis comparing the effectiveness and adverse outcomes of antifibrinolytic agents in cardiac surgery." *Circulation.*115(22):2801-13.
9. Carrascal Y, Guerrero AL, Maroto LC, Cortina JM, Rodriguez JE, Renes E, Rupilanchas JJ (1999) "Neurological complications after cardiopulmonary bypass: An update." *Eur Neurol.*41(3):128-34.
10. Casati V, Della Valle P, Benussi S, Franco A, Gerli C, Baili P, Alfieri O, D'Angelo A (2004) "Effects of tranexamic acid on postoperative bleeding and related hematochemical variables in coronary surgery: Comparison between on-pump and off-pump techniques." *J Thorac Cardiovasc Surg.*128(1):83-91.
11. Charytan C, Purtilo D (1969) "Glomerular capillary thrombosis and acute renal failure after epsilon-amino caproic acid therapy." *N Engl J Med.*280(20):1102-4.
12. Chauhan S, Bisoi A, Kumar N, Mittal D, Kale S, Kiran U, Venugopal P (2004) "Dose comparison of tranexamic acid in pediatric cardiac surgery." *Asian Cardiovasc Thorac Ann.*12(2):121-4.
13. Chauhan S, Das SN, Bisoi A, Kale S, Kiran U (2004) "Comparison of epsilon aminocaproic acid and tranexamic acid in pediatric cardiac surgery." *J Cardiothorac Vasc Anesth.*18(2):141-3.

14. Clarkson AR, Sage RE, Lawrence JR (1969) "Consumption coagulopathy and acute renal failure due to gram-negative septicemia after abortion. Complete recovery with heparin therapy." *Ann Intern Med.*70(6):1191-9.
15. Colman RW (1995) "Hemostatic complications of cardiopulmonary bypass." *Am J Hematol.*48(4):267-72.
16. Conlon PJ, Stafford-Smith M, White WD, Newman MF, King S, Winn MP, Landolfo K (1999) "Acute renal failure following cardiac surgery." *Nephrol Dial Transplant.*14(5):1158-62.
17. de Leede-van der Maarl MG, Hilkens P, Bosch F (1999) "The epileptogenic effect of tranexamic acid." *J Neurol.*246(9):843.
18. Diprose P, Herbertson MJ, O'Shaughnessy D, Deakin CD, Gill RS (2005) "Reducing allogeneic transfusion in cardiac surgery: a randomized double-blind placebo-controlled trial of antifibrinolytic therapies used in addition to intra-operative cell salvage." *Br J Anaesth.*94(3):271-8.
19. Dittrich S, Dahnert I, Vogel M, Stiller B, Haas NA, Alexi-Meskishvili V, Lange PE (1999) "Peritoneal dialysis after infant open heart surgery: observations in 27 patients." *Ann Thorac Surg.*68(1):160-3.
20. Eaton MP (2008) "Antifibrinolytic therapy in surgery for congenital heart disease." *Anesth Analg.*106(4):1087-100.
21. Fergusson DA, Hebert PC, Mazer CD, Fries S, MacAdams C, Murkin JM, Teoh K, Duke PC, Arellano R, Blajchman MA, Bussieres JS, Cote D, Karski J, Martineau R, Robblee JA, Rodger M, Wells G, Clinch J, Pretorius R (2008) "A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery." *N Engl J Med.*358(22):2319-31.
22. Furtmuller R, Schlag MG, Berger M, Hopf R, Huck S, Sieghart W, Redl H (2002) "Tranexamic acid, a widely used antifibrinolytic agent, causes convulsions by a gamma-aminobutyric acid(A) receptor antagonistic effect." *J Pharmacol Exp Ther.*301(1):168-73.
23. Gibbon JH, Jr. (1954) "Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery." *Minn Med.*37(3):171-85; passim.
24. Greilich PE, Brouse CF, Whitten CW, Chi L, Dimaio JM, Jessen ME (2003) "Antifibrinolytic therapy during cardiopulmonary bypass reduces proinflammatory cytokine levels: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of epsilon-aminocaproic acid and aprotinin." *J Thorac Cardiovasc Surg.*126(5):1498-503.
25. Guzzetta NA, Evans FM, Rosenberg ES, Fazlollah TM, Baker MJ, Wilson EC, Kaiser AM, Tosone SR, Miller BE (2009) "The impact of aprotinin on postoperative renal dysfunction in neonates undergoing cardiopulmonary bypass: a retrospective analysis." *Anesth Analg.*108(2):448-55.
26. Henry D, Carless P, Fergusson D, Laupacis A (2009) "The safety of aprotinin and lysine-derived antifibrinolytic drugs in cardiac surgery: a meta-analysis." *CMAJ.*180(2):183-93.
27. Heyman SN, Hanna Z, Nassar T, Shina A, Akkawi S, Goldfarb M, Rosen S, Higazi AA (2004) "The fibrinolytic system attenuates vascular tone: effects of tissue plasminogen

- activator (tPA) and aminocaproic acid on renal microcirculation." *Br J Pharmacol.*141(6):971-8.
28. Hind CR, Griffin JF, Pack S, Latchman YE, Drake HF, Jones HM, Brostoff J, Dormandy TL, Treasures T (1988) "Effect of cardiopulmonary bypass on circulating concentrations of leucocyte elastase and free radical activity." *Cardiovasc Res.*22(1):37-41.
 29. Hocker JR, Saving KL (1995) "Fatal aortic thrombosis in a neonate during infusion of epsilon-aminocaproic acid." *J Pediatr Surg.*30(10):1490-2.
 30. Jenkins KJ, Gauvreau K, Newburger JW, Spray TL, Moller JH, Iezzoni LI (2002) "Consensus-based method for risk adjustment for surgery for congenital heart disease." *J Thorac Cardiovasc Surg.*123(1):110-8.
 31. Karkouti K, Beattie WS, Dattilo KM, McCluskey SA, Ghannam M, Hamdy A, Wijeyesundera DN, Fedorko L, Yau TM (2006) "A propensity score case-control comparison of aprotinin and tranexamic acid in high-transfusion-risk cardiac surgery." *Transfusion.*46(3):327-38.
 32. Kern FH, Morana NJ, Sears JJ, Hickey PR (1992) "Coagulation defects in neonates during cardiopulmonary bypass." *Ann Thorac Surg.*54(3):541-6.
 33. Kneyber MC (2007) "Red blood cell transfusion in critically ill children is independently associated with increased mortality." *Intensive Care Med.*33(8):1414-22.
 34. Kuhle S, Male C, Mitchell L (2003) "Developmental hemostasis: pro- and anticoagulant systems during childhood." *Semin Thromb Hemost.*29(4):329-38.
 35. Kuhle S, Massicotte P, Chan A, Mitchell L (2004) "A case series of 72 neonates with renal vein thrombosis. Data from the 1-800-NO-CLOTS Registry." *Thromb Haemost.*92(4):729-33.
 36. Laupacis A, Fergusson D (1997) "Drugs to minimize perioperative blood loss in cardiac surgery: meta-analyses using perioperative blood transfusion as the outcome. The International Study of Peri-operative Transfusion (ISPOT) Investigators." *Anesth Analg.*85(6):1258-67.
 37. Levi M, Cromheecke ME, de Jonge E, Prins MH, de Mol BJ, Briet E, Buller HR (1999) "Pharmacological strategies to decrease excessive blood loss in cardiac surgery: a meta-analysis of clinically relevant endpoints." *Lancet.*354(9194):1940-7.
 38. Levy JH, Tanaka KA (2003) "Inflammatory response to cardiopulmonary bypass." *Ann Thorac Surg.*75(2):S715-20.
 39. Mangano CM, Diamondstone LS, Ramsay JG, Aggarwal A, Herskowitz A, Mangano DT (1998) "Renal dysfunction after myocardial revascularization: risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group." *Ann Intern Med.*128(3):194-203.
 40. Mangano DT, Tudor IC, Dietzel C (2006) "The risk associated with aprotinin in cardiac surgery." *N Engl J Med.*354(4):353-65.
 41. Manjunath G, Fozailoff A, Mitcheson D, Sarnak MJ (2002) "Epsilon-aminocaproic acid and renal complications: case report and review of the literature." *Clin Nephrol.*58(1):63-7.

42. Manrique A, Jooste EH, Kuch BA, Lichtenstein SE, Morell V, Munoz R, Ellis D, Davis PJ (2009) "The association of renal dysfunction and the use of aprotinin in patients undergoing congenital cardiac surgery requiring cardiopulmonary bypass." *Anesth Analg.*109(1):45-52.
43. Martin K, Wiesner G, Breuer T, Lange R, Tassani P (2008) "The risks of aprotinin and tranexamic acid in cardiac surgery: a one-year follow-up of 1188 consecutive patients." *Anesth Analg.*107(6):1783-90.
44. Mohseni K, Jafari A, Nobahar MR, Arami A (2009) "Polymyoelonus seizure resulting from accidental injection of tranexamic acid in spinal anesthesia." *Anesth Analg.*108(6):1984-6.
45. Mossinger H, Dietrich W, Braun SL, Jochum M, Meisner H, Richter JA (2003) "High-dose aprotinin reduces activation of hemostasis, allogeneic blood requirement, and duration of postoperative ventilation in pediatric cardiac surgery." *Ann Thorac Surg.*75(2):430-7.
46. Mouton R, Finch D, Davies I, Binks A, Zacharowski K (2008) "Effect of aprotinin on renal dysfunction in patients undergoing on-pump and off-pump cardiac surgery: a retrospective observational study." *Lancet.*371(9611):475-82.
47. Munoz JJ, Birkmeyer NJ, Birkmeyer JD, O'Connor GT, Dacey LJ (1999) "Is epsilon-aminocaproic acid as effective as aprotinin in reducing bleeding with cardiac surgery?: a meta-analysis." *Circulation.*99(1):81-9.
48. Murkin JM, Falter F, Granton J, Young B, Burt C, Chu M (2010) "High-dose tranexamic Acid is associated with nonischemic clinical seizures in cardiac surgical patients." *Anesth Analg.*110(2):350-3.
49. Neema PK (2010) "Cardiopulmonary bypass--are pediatric patients safer now?" *Ann Card Anaesth.*13(1):3-6.
50. Nilsson IM, Sjoerdsma A, Waldenstrom J (1960) "Antifibrinolytic activity and metabolism of 6-aminocaproic acid in man." *Lancet.*1(7138):1322-6.
51. Nur I, Routledge L, Lushkov G, Paulmier P, Virat M (1998) "Absorption and elimination of alpha-thrombin and tranexamic acid after fibrin sealant application on resected livers in rabbits." *Blood Coagul Fibrinolysis.*9(6):533-7.
52. Paparella D, Brister SJ, Buchanan MR (2004) "Coagulation disorders of cardiopulmonary bypass: a review." *Intensive Care Med.*30(10):1873-81.
53. Pellegrini A, Giaretta D, Chemello R, Zanotto L, Testa G (1982) "Feline generalized epilepsy induced by tranexamic acid (AMCA)." *Epilepsia.*23(1):35-45.
54. Petaja J (1995) "Bleeding and use of blood products after heart operations in infants." *J Thorac Cardiovasc Surg.*109(3):524-9.
55. Petaja J, Peltola K (1997) "Venous thrombosis in pediatric cardiac surgery." *J Cardiothorac Vasc Anesth.*11(7):889-94.
56. Pilbrant A, Schannong M, Vessman J (1981) "Pharmacokinetics and bioavailability of tranexamic acid." *Eur J Clin Pharmacol.*20(1):65-72.

57. Pitts TO, Spero JA, Bontempo FA, Greenberg A (1986) "Acute renal failure due to high-grade obstruction following therapy with epsilon-aminocaproic acid." *Am J Kidney Dis.*8(6):441-4.
58. Rao BH, Saxena N, Chauhan S, Bisoi AK, Venugopal P (2000) "Epsilon aminocaproic acid in paediatric cardiac surgery to reduce postoperative blood loss." *Indian J Med Res.*111:57-61.
59. Rao V, Weisel RD, Buth KJ, Cohen G, Borger MA, Shiono N, Bhatnagar G, Fremes SE, Goldman BS, Christakis GT (1997) "Coronary artery bypass grafting in patients with non-dialysis-dependent renal insufficiency." *Circulation.*96(9 Suppl):II-38-43; discussion II-4-5.
60. Rappaport LA, Wypij D, Bellinger DC, Helmers SL, Holmes GL, Barnes PD, Wernovsky G, Kuban KC, Jonas RA, Newburger JW (1998) "Relation of seizures after cardiac surgery in early infancy to neurodevelopmental outcome." *Boston Circulatory Arrest Study Group. Circulation.*97(8):773-9.
61. Reid RW, Zimmerman AA, Laussen PC, Mayer JE, Gorlin JB, Burrows FA (1997). "The efficacy of tranexamic acid versus placebo in decreasing blood loss in pediatric patients undergoing repeat cardiac surgery." *AnesthAnalg* 84(5): 990-6.
62. Ririe DG, James RL, O'Brien JJ, Lin YA, Bennett J, Barclay D, Hines MH, Butterworth JF (2002) "The pharmacokinetics of epsilon-aminocaproic acid in children undergoing surgical repair of congenital heart defects." *Anesth Analg.*94(1):44-9, table of contents.
63. Schlag MG, Hopf R, Zifko U, Redl H (2002) "Epileptic seizures following cortical application of fibrin sealants containing tranexamic acid in rats." *Acta Neurochir (Wien).*144(1):63-9.
64. Schneeweiss S, Seeger JD, Landon J, Walker AM (2008) "Aprotinin during coronary-artery bypass grafting and risk of death." *N Engl J Med.*358(8):771-83.
65. Schneppenheim R, Greiner J (2006) "Thrombosis in infants and children." *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.*86-96.
66. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A (1987) "The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents." *Pediatr Clin North Am.*34(3):571-90.
67. Seymour BD, Rubinger M (1997) "Rhabdomyolysis induced by epsilon-aminocaproic acid." *Ann Pharmacother.*31(1):56-8.
68. Shaw AD, Stafford-Smith M, White WD, Phillips-Bute B, Swaminathan M, Milano C, Welsby IJ, Aronson S, Mathew JP, Peterson ED, Newman MF (2008) "The effect of aprotinin on outcome after coronary-artery bypass grafting." *N Engl J Med.*358(8):784-93.
69. Soslau G, Horrow J, Brodsky I (1991) "Effect of tranexamic acid on platelet ADP during extracorporeal circulation." *Am J Hematol.*38(2):113-9.
70. Stafford-Smith M, Phillips-Bute B, Reddan DN, Black J, Newman MF (2000) "The association of epsilon-aminocaproic acid with postoperative decrease in creatinine clearance in 1502 coronary bypass patients." *Anesth Analg.*91(5):1085-90.

71. Stein PD, Kayali F, Olson RE (2004) "Incidence of venous thromboembolism in infants and children: data from the National Hospital Discharge Survey." *J Pediatr.*145(4):563-5.
72. Szekely A, Sapi E, Breuer T, Kertai MD, Bodor G, Vargha P, Szatmari A (2008) "Aprotinin and renal dysfunction after pediatric cardiac surgery." *Paediatr Anaesth.*18(2):151-9.
73. Tubbs RR, Benjamin SP, Dohn DE (1979) "Recurrent subarachnoid hemorrhage associated with aminocaproic acid therapy and acute renal artery thrombosis." Case report. *J Neurosurg.*51(1):94-7.
74. Unsworth-White MJ (1995) "Resternotomy for bleeding after cardiac operation: a marker for increased morbidity and mortality." *Ann Thorac Surg.*59(3):664-7.
75. Veldman A, Nold MF, Michel-Behnke I (2008) "Thrombosis in the critically ill neonate: incidence, diagnosis, and management." *Vasc Health Risk Manag.*4(6):1337-48.
76. Werner HA, Wensley DF, Lirenman DS, LeBlanc JG (1997) "Peritoneal dialysis in children after cardiopulmonary bypass." *J Thorac Cardiovasc Surg.*113(1):64-8; discussion 8-70.
77. Williams GD, Bratton SL, Riley EC, Ramamoorthy C (1999) "Efficacy of epsilon-aminocaproic acid in children undergoing cardiac surgery." *J Cardiothorac Vasc Anesth.*13(3):304-8.
78. Yamaura A, Nakamura T, Makino H, Hagihara Y (1980) "Cerebral complication of antifibrinolytic therapy in the treatment of ruptured intracranial aneurysm. Animal experiment and a review of literature." *Eur Neurol.*19(2):77-84.

7 Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Tabelle 1: Dosierungsschema der Antifibrinolytika | 17 |
| Tabelle 2: modifizierte RIFLE Kriterien..... | 20 |
| Tabelle 3: Präoperativer Status..... | 22 |
| Tabelle 4: Intraoperative Daten..... | 24 |
| Tabelle 5: Fallzahlen der herzchirurgischen Eingriffe | 25 |
| Tabelle 6: Postoperativer Blutverlust..... | 26 |
| Tabelle 7: Transfusionsbedarf..... | 27 |
| Tabelle 8: Postoperativer Verlauf / Komplikationen | 28 |
| | |
| Abbildung 1: Schematische Darstellung der HLM | 5 |
| Abbildung 2: Gerinnungskaskade nach Oberflächenaktivierung durch CPB | 9 |
| Abbildung 3: Strukturformel von Tranexamsäure | 10 |
| Abbildung 4: Strukturformel von ϵ -Aminocaprinsäure..... | 11 |
| Abbildung 5: Altersverteilung | 23 |

8 Anhang

8.1 Publikationen

Martin K, Breuer T, Gertler R, Hapfelmeier A, Schreiber C, Lange R, Hess J, Wiesner G

Tranexamic acid versus ϵ -aminocaproic acid: efficacy and safety in paediatric cardiac surgery.

Eur J Cardiothorac Surg 2011 Jun;39(6): 892-897

Martin K, Gertler R, Sterner A, Macguill M, Schreiber C, Hörer J, Vogt M, Tassani P, Wiesner G

Comparison of Blood-Sparing Efficacy of epsilon-Aminocaproic Acid and Tranexamic Acid in Newborns Undergoing Cardiac Surgery.

Thorac Cardiovasc Surg 2011; 59: 276-280

8.2 Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Peter Tassani-Prell, Direktor des Instituts für Anästhesiologie am Deutschen Herzzentrum München danke ich für die Überlassung des Themas.

Herrn Dr. med. Klaus Martin, Oberarzt am Institut für Anästhesiologie am Deutschen Herzzentrum, gebührt außerordentlicher Dank für die ausgezeichnete persönliche Betreuung. Durch seine konstante Präsenz, seine uneingeschränkte Hilfsbereitschaft, seinen hohen Erfahrungsschatz und vor allem durch seine absolute Zuverlässigkeit, ermöglichte er stets einen reibungslosen und optimalen Ablauf.

Herrn Dr. med. Tamás Breuer danke ich für die Unterstützung bei der Auswertung der Daten.

Herrn Prof. Dr. Rüdiger Lange, Direktor der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie am Deutschen Herzzentrum München, danke ich für die Möglichkeit in seiner Klinik diese Arbeit durchführen zu können.

Herrn Prof. Dr. John Hess, Direktor der Klinik für Kinderkardiologie und angeborene Herzfehler am Deutschen Herzzentrum München, danke ich ebenfalls für die Möglichkeit in seiner Klinik diese Arbeit durchführen zu können.

Außerdem danke ich Frau Doris Kienmoser und den Herren vom Daten-Archiv des deutschen Herzzentrums für die Unterstützung, die eine schnelle und reibungslose Datenerhebung ermöglichte.

Zuletzt möchte ich meinen Eltern und Großeltern für die bedingungslose Unterstützung in allen Bereichen meines Lebens danken. Ihnen ist diese Arbeit gewidmet.