

Institut für Anästhesiologie
Deutsches Herzzentrum München des Freistaates Bayern
Klinik an der Technischen Universität München

Inzidenz allergischer Reaktionen auf Aprotinin in der Herzchirurgie – eine Analyse von 12403 Aprotininexpositionen

Anna Ebell

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. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. W. A. W. Dietrich
2. Univ.-Prof. Dr. E. Kochs

Die Dissertation wurde am 28.06.2007 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 21.11.2007 angenommen.

Verzeichnis der Abkürzungen.....	III
1 Einleitung	1
1.1 Aprotinin	2
1.1.1 Aufbau und Struktur	2
1.1.2 Wirkmechanismen.....	3
1.1.3 Dosierungsschemata.....	5
1.1.4 Klinische Wirkungen und Nebenwirkungen	6
1.1.5 Medizinische Einsatzgebiete	8
1.1.6 Allergenes Potential	9
1.2 Anaphylaxie	10
1.2.1 Einteilung nach Coombs und Gell	10
1.2.2 Pathophysiologie	11
1.2.3 Anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen in der Anästhesie.....	14
2 Problemstellung.....	15
3 Material und Methodik.....	16
3.1 Datensatz	16
3.2 Operative Standards	17
3.2.1 Standardanästhesiemedikation und kardiopulmonaler Bypass	17
3.2.2 Aprotinin Dosierungsschema	17
3.2.3 Standarddosierung prophylaktischer Medikamente	18
3.3 Definition einer intraoperativen allergischen Reaktion	18
3.4 Schweregradklassifikation einer allergischen Reaktion auf Aprotinin	18
3.5 Statistische Analyse.....	19
4 Ergebnisse	20
4.1 Patientendaten - Demographische Daten	20
4.2 Allergische Reaktionen insgesamt	23
4.2.1 Allergische Reaktionen auf andere Substanzen	24
4.2.2 Allergische Reaktionen auf Aprotinin.....	24
4.3 Allergische Reaktionen auf Aprotinin.....	25
4.3.1 Allergische Reaktionen bei Erstexposition	26

4.3.2	Allergische Reaktionen bei Reexposition	27
4.4	Falldarstellungen	31
4.4.1	Moderate allergische Reaktion auf Aprotinin	31
4.4.2	Schwere allergische Reaktion auf Aprotinin.....	33
4.5	Antikörperstudie.....	38
5	Diskussion	39
5.1	Inzidenz allergischer Reaktionen auf Aprotinin.....	39
5.1.1	Inzidenz bei Erstexposition	39
5.1.2	Inzidenz bei Reexposition	40
5.1.3	Unsicherheit bei der Ermittlung der Inzidenz	46
5.2	Analyse der Schweregrade der Reaktionen.....	47
5.3	Anti-Aprotinin-Antikörper	49
5.3.1	Allgemeines.....	49
5.3.2	Antikörperbildung und -nachweis	49
5.3.3	Signifikanz von Anti-Aprotinin-IgE und -IgG.....	51
5.4	Allergische Reaktionen auf andere anästhesiologische Medikamente	56
5.5	Einschränkungen bei der Auswertung der Daten.....	64
5.6	Anwendung der Ergebnisse im klinischen Alltag.....	64
5.7	Aprotinin in der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion	66
6	Zusammenfassung.....	68
7	Literaturnachweis	70
8	Dankvermerk.....	78

Verzeichnis der Abkürzungen

(international gebäuchliche englische Abkürzungen ins Deutsche übersetzt)

AB0	AB0-Blutgruppensystem
ACT	Aktivierte Gernnungszeit
ADP	Adenosindiphosphat
AKE	Aortenklappenersatz
ASD	Vorhofseptumdefekt
CABG	Koronararterielle Bypassoperation
E	Einheiten
EKZ	Extrakorporale Zirkulation
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
FDA	Food and Drug Administration
HAES	Hydroxyäthylstärke
H1-Rezeptoren	Histamin 1-Rezeptoren
H2-Rezeptoren	Histamin 2-Rezeptoren
Hb	Hämoglobin
HF	Herzfrequenz
HNO	Hals-Nasen-Ohren
HLM	Herz-Lungen-Maschine
IgE	Immunglobulin E
IgG	Immunglobulin G
KIU	Kallikrein Inhibitor Einheiten
KG	Körpergewicht
LTC4/D4/E4	Leukotriene-Untergruppen
MAP	Mittlerer arterieller Druck
MKE/MKP	Mitralklappenersatz/-rekonstruktion
PAP	Pulmonalarteriendruck
RIA	Radioimmunoassay
RAST	Radio-Allergo-Sorbent-Test
TKE/TKP	Trikuspidalklappenersatz/-plastik
VSD	Ventrikelseptumdefekt

1 Einleitung

Aprotinin ist ein unspezifischer Proteaseinhibitor, der in den 30er Jahren als Kallikrein- und Trypsininaktivator entdeckt wurde (Kunitz, M., 1936) und seit 1959 in klinischer Anwendung ist (Beuchelt, H., 1963). Das gängige Aprotininpräparat zum systemischen Einsatz ist Trasylol (Bayer AG, Leverkusen, Deutschland), als Zusatz zu Fibrinklebern ist es Bestandteil von Beriplast (Centeon, Marburg, Deutschland), Tissucol/Tisseel (Baxter Hyland Immuno Division, Wien, Österreich), Hemaseel (Hemacure, Montreal, Kanada) (Beierlein, W., 2005).

Ein bedeutendes Einsatzgebiet ist die Herzchirurgie. In der europäischen Herzchirurgie ist Aprotinin seit den 70er Jahren in Gebrauch (Verstraete, M., 1985). In den USA ist es seit 1993 zur i.v.-Applikation zugelassen (Robert, S., 1996).

Eine deutliche klinische Wirksamkeit aber zeigte sich erst nach Einführung eines hohen Dosisregimes 1986 (Royston, D., 1987). Die Senkung der Blutungsneigung durch hochdosierte Aprotinigungabe darf heute als gesichert gelten (Fergusson, D., 2005; Henry, D. A., 2003). Operationen unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine gehen mit einer verstärkten Blutungsneigung durch defekte Hämostase und somit erhöhtem Bedarf an Bluttransfusionen einher. In Zeiten von Mangel an Spenderblut, der Gefahr von bluttransfusionsbedingten Zwischenfällen (Infektionsgefahr, Unverträglichkeitsreaktionen im Rahmen von ABO-/Rhesus-/Kellfaktor-Inkompatibilitäten, nicht-hämolytische Transfusionsreaktionen) und dem zunehmendem ökonomischen Druck in der Medizin, kommen Medikamenten wie dem Aprotinin als blutverlustverringende Substanz eine besondere Rolle zu (Peters, D. C., 1999).

Neben der Wirkung auf das Gerinnungssystem werden dem Medikament auch antiinflammatorische Effekte zugesprochen, die eine durch die Herz-Lungen-Maschine ausgelöste systemische Entzündungsreaktion verringern sollen (Landis, R. C., 2001).

Aprotinin wird aus Rinderlunge isoliert und hat als tierisches Eiweiß antigene Eigenschaften. Allergische Reaktionen sind, insbesondere bei Reexposition, bekannt (Beierlein, W., 2005). Aufgrund des weit verbreiteten Einsatzes des Aprotinin sind Mehrfachexpositionen nicht selten. Seit seiner Einführung gibt es Vorbehalte hinsichtlich des anaphylaktischen Potentials und es besteht die Frage, ob der Benefit bei Reexposition das relative Risiko einer allergischen Reaktion aufwiegt. Diese Frage von Nutzen-Risiko-Abwägung wurde durch neuere Studien erneut gestellt (Karkouti, K., 2006; Mangano, D. T., 2006).

Da es sich um ein allergisches Geschehen handelt, wurden im Rahmen von mehreren Studien Untersuchungen zu Anti-Aprotinin-IgE- und Anti-Aprotinin-IgG-Antikörpern gemacht (Weipert, J., 1995; Scheule, A. M., 1998; Scheule, A. M., 2000; Dietrich, W., 2001).

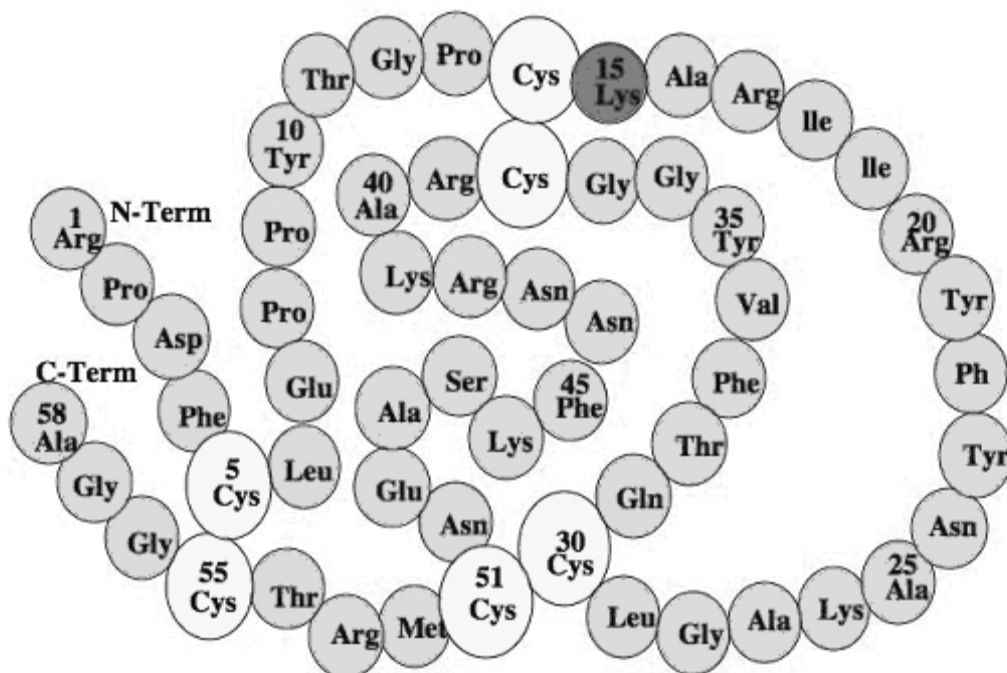
Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, anhand eines großen Patientenkollektivs von Aprotininexponierten Personen die Inzidenz anaphylaktischer Reaktionen auf Aprotinin zu untersuchen und ein präoperatives Vorgehen bei geplanter Aprotininexposition zu entwerfen.

1.1 Aprotinin

1.1.1 Aufbau und Struktur

Aprotinin ist ein Rindereiweiß und wird für die medizinische Anwendung aus Rinderlunge isoliert (Kassell, B., 1970). Es ist ein polybasisches Peptid, das aus 58 Aminosäuren besteht und ein Molekulargewicht von 6512 Dalton hat (vgl. Abbildung 1).

Abbildung 1: Primärstruktur des Aprotinin



1.1.2 Wirkmechanismen

Pharmakodynamik

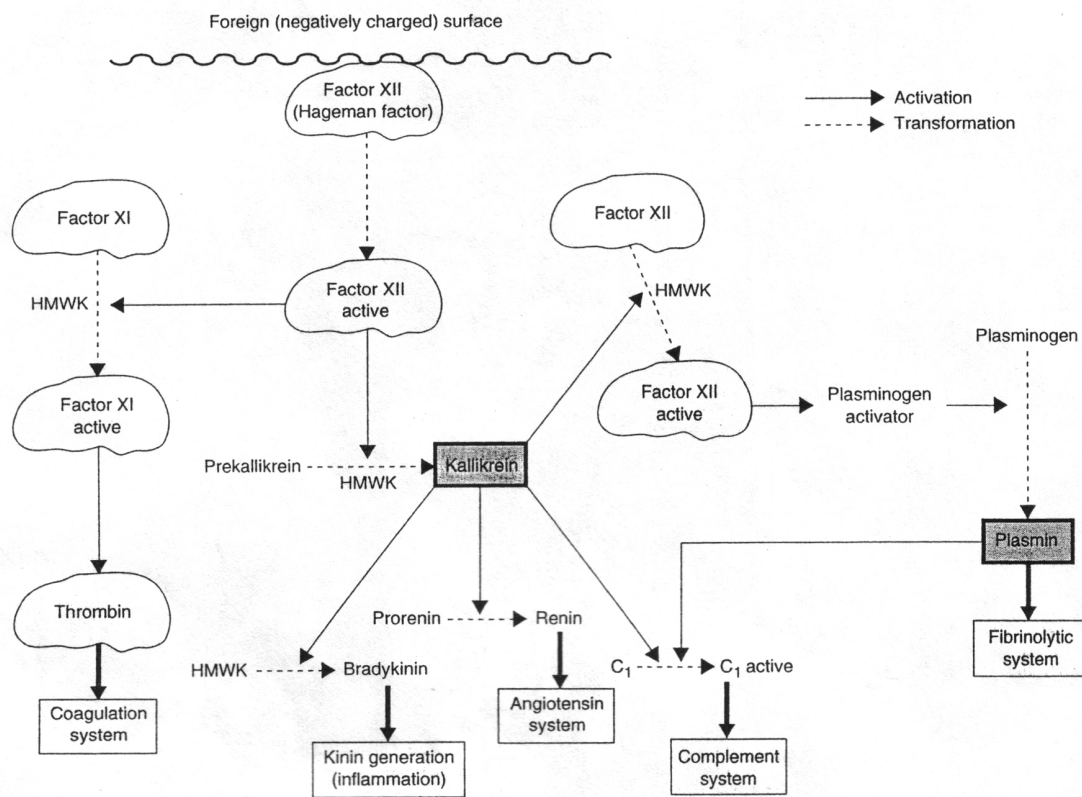
Aprotinin hemmt dosisabhängig durch reversible Enzym-Inhibitor-Komplexe verschiedene Proteasen, darunter humanes Trypsin, Plasmin sowie plasma- und gewebeständiges Kallikrein. Dadurch kommt es zur Beeinflussung des Kallikrein-Kininogen-Kinin-Systems und Komplementsystems, der Koagulation und der Fibrinolyse. Somit werden dem Medikament antifibrinolytische und antiinflammatorische Effekte zugesprochen (Peters, D. C., 1999).

Antifibrinolytischer Effekt

Während des Einsatzes der Herz-Lungen-Maschine kommt es durch Scherkräfte, Turbulenzen und mechanisches Trauma zur Schädigung von Erythrozyten und Thrombozyten. Durch den Kontakt zu einer Fremdoberfläche werden das Gerinnungs-, Kinin-, Angiotensin- und Komplementsystem aktiviert. Aus der Aktivierung des intrinsischen Gerinnungssystems resultiert eine erhöhte Kallikrein- und folglich eine erhöhte Plasminaktivität, die eine gesteigerte Fibrinolyse bedingt.

Abbildung 2 stellt die Rolle von Kallikrein und Plasmin in der Gerinnungskaskade dar. Sowohl durch die direkte Wirkung auf Plasmin, als auch durch die Hemmung des Kontaktaktivierungssystems via Kallikrein, wirkt Aprotinin antifibrinolytisch (Peters, D. C., 1999).

Abbildung 2: Diagramm über die Rolle von Kallikrein und Plasmin als Mediatoren in der Gerinnungskaskade (Peters, D. C., 1999, S. 238)



C₁ = complement 1; HMWK = high molecular weight kininogen.

Antithrombotischer Effekt

Aprotinin hemmt die durch Thrombin und Trypsin vermittelte Plättchenaggregation, während die Plättchenaggregation ausgelöst durch Kollagen, ADP oder Epinephrin nicht beeinflusst wird. Somit beugt das Aprotinin einer Plättcheninaktivierung durch Thrombin vor - dies entspricht einer antithrombotischen Wirkung - , während die hämostatische Eigenschaft der Plättchen an chirurgischen Wunden und Nähten, wo die Plättchen vor allem durch Kollagen und ADP aktiviert werden, erhalten bleibt (Landis, R. C., 2001).

Antiinflammatorische Wirkung

Während des Einsatzes der Herz-Lungen-Maschine kommt es zu einer systemischen Entzündungsreaktion. Aprotinin nimmt als unspezifischer Proteaseinhibitor Einfluss auf die Entzündungsvorgänge. Dies drückt sich in einer verminderten Kontaktaktivierung der Blutplättchen und Leukozyten aus, in einer Abnahme der „Extravasation“ und

Degranulierung der Leukozyten, verminderter Zytokinproduktion und Komplementaktivierung, sowie verminderter Gefäßpermeabilität und Bronchialzellaktivierung (Landis, R. C., 2001).

Pharmakokinetik

Wegen einer Inaktivierung während der Magenpassage kann Aprotinin nicht oral gegeben werden und die Applikation muss intravenös erfolgen. Die Aktivität von Aprotinin wird in Kallikrein-Inhibitor-Einheiten (KIU) ausgedrückt (1×10^4 KIU = 1,4 mg Aprotinin).

Nach der i.v.-Gabe kommt es zu einer schnellen Diffusion in den Extrazellulärraum. Die Plasmaaprotininkonzentration nimmt biphasisch ab. Die Verteilungs- und Ausscheidungshalbzeiten betragen 0.32 - 0.50 Stunden und 5.25 - 8.28 Stunden für beide Phasen. Die Plasmahalbwertszeit liegt bei 150 Minuten.

Aprotinin wird renal eliminiert. Initial wird es glomerulär filtriert, dann in den Tubuli aktiv reabsorbiert und renal metabolisiert. Bei eingeschränkter Kreatininclearance nimmt die Ausscheidungshalbzeit und die Plasmakonzentration/Zeit zu, die Plasmaspitzenwerte und die Verteilungshalbzeit entsprechen jedoch gesunden Vergleichspersonen (Peters, D. C., 1999).

1.1.3 Dosierungsschemata

Die Aprotinindosierung wird in sogenannten Kallikrein-Inhibitor-Einheiten (KIU) ausgedrückt. Es gibt ein sogenanntes „high dose regimen“, ein „low dose regimen“ und ein „pump prime only protocol“. Diese Schemata definieren die angewendete Menge an Aprotinin zur Füllung der Herz-Lungen-Maschine, der initial applizierten Bolusdosis und der intraoperativ kontinuierlich infundierten Menge.

Das „high dose regimen“ entspricht den Dosierungsschemata nach Bidstrup-Royston bzw. nach Hammersmith und entspricht folgender Dosierung (Bidstrup, B. P., 1993; Pfannschmidt, J., 1995):

- Priming solution: 2×10^6 KIU Aprotinin werden in Austausch gegen das ursprüngliche Priming-volumen der HLM zugesetzt.
- Loading dose: Nach Operationsbeginn wird eine Kurzinfusion von weiteren 2×10^6 KIU Aprotinin intravenös appliziert.
- kontinuierliche Dauerinfusion: Weiterführung der Therapie mit einer kontinuierlichen Dauerinfusion mit 5×10^5 KIU/h während der Operation.

Das „low dose regimen“, entspricht der Hälfte der obengenannten Dosierungen, also 1×10^6 KIU Aprotinin als Priming solution, 1×10^6 KIU Aprotinin als Loading dose und einer kontinuierlichen Aprotinindauerinfusion mit $2,5 \times 10^5$ KIU/h (Peters, D. C., 1999).

Das „pump prime only protocol“ verwendet 2×10^6 KIU Aprotinin zur Füllung der HLM, eine intravenöse Applikation von Aprotinin findet nicht statt (Peters, D. C., 1999).

1.1.4 Klinische Wirkungen und Nebenwirkungen

Blutverlust und Transfusionsbedarf

In mehreren Studien und Metaanalysen bestätigte sich die wichtige Rolle des Aprotinin, den Blutverlust während offener herzchirurgischer Eingriffe zu verringern und somit den Transfusionsbedarf zu senken. Dies vor allem bei Patienten, die zu verstärkten intraoperativen Blutungen neigen, wie z. B. reoperierte Patienten, Patienten mit einer Endokarditis oder Patienten unter thrombozytenaggregationshemmender Therapie (Royston, D., 1987; van Oeveren, W., 1987; Royston, D., 1989; Dietrich, W., 1990)

Insbesondere bei Applikation des „high dose regimen“ kommt es zu einer signifikanten Blutungsreduktion - auch im Vergleich mit anderen Antifibrinolytika wie Aminocapronsäure oder Desmopressin, etwas weniger im Vergleich zu Tranexamsäure (Peters, D. C., 1999).

Die meisten Daten wurden im Rahmen von Untersuchungen an Erwachsenen erhoben. Doch auch bei pädiatrischen Patienten konnten Blut sparende Effekte nachgewiesen werden (Mossinger, H., 2002; Herynkopf, F., 1994).

Thrombotische Komplikationen

Hinsichtlich einer antithrombotischen Wirkung von Aprotinin nach koronararterieller Bypassoperation gibt es unterschiedliche Studienergebnisse (Cosgrove, D. M., 1992; Bidstrup, B. P., 1993; Havel, M., 1994; Lass, M., 1995; Vandermeer, J., 1996; Hayashida, N., 1997; Alderman, E. L., 1998; Rich, J. B., 1998). Diese Diversität ist mitbedingt durch die uneinheitliche Durchführung der Studien und folglich erschwerter Vergleichbarkeit der Ergebnisse. Sie unterschieden sich in der Aprotinindosierung, der begleitenden Heparinisierung, der Gabe von Acetylsalicylsäure, der Definition von Gefäßdurchgängigkeit nach koronarer Bypassoperation, der Definition des postoperativen Zeitintervalls in der der Gefäßverschluß auftreten kann. Ebenso kann die Qualität der peripheren Gefäße, sowie die

Wahl der Gefäße (A. Mammaria interna, V. Saphena magna) eine Rolle bei den Ergebnissen spielen (Landis, R. C., 2001; Peters, D. C., 1999).

Im Vergleich mehrerer randomisierter Studien konnte ein erhöhtes Risiko für einen postoperativen Myokardinfarkt bei aprotininbehandelten Patienten ausgeschlossen werden (Sedrakyan, A., 2004).

Schlaganfälle

Im Rahmen herzchirurgischer Eingriffe liegt die erwartete Inzidenz von Schlaganfällen bei ca. 2%. Dies wird durch embolische und entzündliche Effekte, die während der Verwendung der Herz-Lungen-Maschine auftreten, erklärt (Peters, D. C., 1999). Bei insbesondere mit Hochdosis-Aprotinin behandelten Patienten treten zerebrale ischämische Ereignisse jedoch deutlich seltener auf (Frumento, R. J., 2003; Sedrakyan, A., 2004).

Entzündungsantwort

Auch wenn Aprotinin durch seine unspezifische Proteaseninhibition antiinflammatorische Effekte in vitro hat (Landis, R. C., 2001), so gibt es in vivo insbesondere bei Erwachsenen gegenteilige Aussagen. Bei Kindern konnte hingegen beobachtet werden, dass eine niedrigdosierte Aprotinigungabe keine Effekte hatte, während im Rahmen einer hochdosierten Gabe ein antiinflammatorischer Effekt nachgewiesen werden konnte und verbesserte klinische Parameter wie bessere Oxygenation und verkürzte Beatmungsdauer daraus resultierten (Mossinger, H., 2002).

Niereninsuffizienz

Da Aprotinin selektiv von den Nieren aufgenommen und in den renalen Tubuli akkumuliert wird, gibt es Bedenken hinsichtlich der Möglichkeit einer Nierenfunktionsverschlechterung nach Aprotinigungabe. Dies ist schon seit langem bekannt (Blauhut, B., 1991). In der klinischen Realität scheint dieser Effekt nicht stark ausgeprägt zu sein, einige Studien zeigten keinen Effekt auf, andere zeigten transiente und reversible Kreatininerhöhungen (Peters, D. C., 1999). Kürzlich erschienene Studien gaben allerdings erneut Anlass zur Diskussion des Einflusses von Aprotinin auf die Nierenfunktion (Mangano, D. T., 2006; Karkouti, K., 2006). Diese Ergebnisse werden noch intensiv und kontrovers diskutiert.

Präoperativ erhöhte Kreatininwerte sind unabhängig vom Aprotinin, bzw. der Aprotinindosierung ein Risiko für eine Nierenfunktionsverschlechterung im Rahmen herzchirurgischer Operationen (Brown, J. R., 2006).

1.1.5 Medizinische Einsatzgebiete

Aprotinin ist seit 1959 in klinischer Anwendung (Beuchelt, H., 1963). Eine frühe Indikationsstellung war die Behandlung einer akuten Pankreatitis (Imrie, C. W., 1978), dies ist jedoch nicht mehr Standard.

Bedeutend heutzutage ist der Einsatz von Aprotinin während herzchirurgischer Eingriffe unter Verwendung der Herz-Lungen-Maschine. In Europa ist Aprotinin seit den 70er Jahren in dieser Anwendung zu finden. Die eigentliche Zulassung für Aprotinin in der Herzchirurgie ist die koronararterielle Bypassoperation.

Des Weiteren wird Aprotinin vor allem bei Operationen mit zu erwartenden hohen Blutverlusten, wie bestimmten Eingriffen in der Lungenchirurgie (Kätzel, R., 1998), Lungentransplantationen (Kesten, S., 1995), Lebertransplantationen (Patrassi, G. M., 1994) und orthopädischen Eingriffen, insbesondere bei Hüftoperationen (Capdevila, X., 1998) eingesetzt. Unter bestimmten Umständen kommt es auch in der Neurochirurgie zur Anwendung (Palmer, J. D., 1995; Francis, J. L., 1995).

Sonstige Einsatzgebiete sind hyperfibrinolytische Zustände, Blutungskomplikationen im Rahmen einer thrombolytischen Therapie, Hämorrhagien (Valentine, S., 1993).

Als Bestandteil von Zwei-Komponenten-Klebern ist Aprotinin in vielen operativen und nicht operativen Disziplinen (z.B. HNO, Gastroenterologie, lokale Therapie während chirurgischer Eingriffe) zur Blutstillung und Stabilisierung des Fibrinklebergerinnsels eingesetzt. Dies in Europa seit den frühen 70er Jahren und in den USA seit 1998 (Scheule, A. M., 2000).

Der Einsatz bei nicht-herzchirurgischen Eingriffen wird jedoch durch das potentielle Risiko einer allergischen Reaktion bei Reexposition eingeschränkt.

1.1.6 Allergenes Potential

Als ein aus Rinderlunge gewonnenes Eiweiß besitzt Aprotinin antigene Eigenschaften und somit die Möglichkeit zum Auslösen einer Hypersensitivitätsreaktion bei Applikation.

Die Häufigkeiten werden mit 0,1% bei Verstraete (Verstraete, M., 1985), < 1% bei Freeman (Freeman, J. G., 1983) und 5,8% bei Schulze (Schulze, K., 1993) angegeben. Das Risiko in der Untergruppe von reexponierten Patienten liegt gemittelt bei 2,8%. Patienten, die innerhalb von 6 Monaten nach vorheriger Exposition erneut Aprotinin bekamen, waren am meisten gefährdet (Dietrich, W., 1997; Beierlein, W., 2005). Insgesamt wurde im Zeitraum 1963 bis 2003 über insgesamt 124 anaphylaktische Reaktionen in der Literatur berichtet (Beierlein, W., 2005).

Verschiedene Arbeiten zeigten, dass es durch einmalige Aprotiningabe zu einer spezifischen Antikörperbildung - sowohl IgG, als auch IgE - kommen kann, wobei die Prävalenz der Antikörper zeitabhängig zu sein scheint (Weipert, J., 1995; Dietrich, W., 2001; Scheule, A. M., 1999; Scheule, A. M., 1998; Scheule, A. M., 2000). IgG wird eine Rolle durch Triggerung einer anaphylaktischen Reaktion durch Aktivierung des Komplementsystems zugesprochen, IgE entspricht dem „klassischen“ Weg einer anaphylaktischen Reaktion (Scheule, A. M., 1998).

Des Weiteren hat Aprotinin einen direkten unspezifischen Effekt auf die Histaminliberation und kann damit zu einer pseudoallergischen Reaktion führen (Laxenaire, M. C., 2000).

1.2 Anaphylaxie

Unter einer Allergie versteht man definierte immunologische Reaktionen, die durch Kontakt mit körperfremden Substanzen, gegen die Sensibilisierungen vorliegen, ausgelöst werden. Diese körperfremden Substanzen werden Allergene genannt. Man bezeichnet Moleküle, die kleiner als 1000 Dalton sind und alleine vom Immunsystem nicht erkannt werden und zur Auslösung einer allergischen Reaktion ein körpereigenes Trägermolekül benötigen als inkomplette Antigene, bzw Haptene (Berg, P. A., 1988).

1.2.1 Einteilung nach Coombs und Gell

Die immunbedingten allergischen Reaktionen werden nach Coombs und Gell in 4 Typen eingeteilt:

- Typ I Reaktion (IgE vermittelte Reaktion):

Diese Reaktion ist definitionsgemäß IgE-vermittelt. Durch Bindung des Allergens an spezifische präformierte IgE-Antikörper auf Mastzellen und basophilen Granulozyten kommt es zur Degranulation besagter Zellen und zur Mediatorfreisetzung (z.B. Histamin, Tryptase). Gleichzeitig werden durch Aktivierung des Arachidonsäurestoffwechsels Prostaglandine und sogenannte „slow reacting substances of anaphylaxis“ (= Leukotriene C₄, D₄, E₄) gebildet, die eine allergische Spätreaktion triggern können. Diese kann nach einem symptomfreien Intervall auch noch nach mehreren Stunden auftreten.

Beispiele sind die allergische Rhinokonjunktivitis, das allergische Asthma bronchiale, Urtikaria sowie gastrointestinale Sofortreaktionen. Im Extremfall kann es zum „klassischen“ allergischen Schock kommen.

- Typ II Reaktion (zytotoxische Reaktion):

Durch Interaktion zwischen Zell- oder Oberflächen-gebundenen Antigenen und IgG- und IgM-Antikörpern kommt es zur Aktivierung des Komplementsystems mit lytischer Zellzerstörung.

Beispiele sind hämolytische Anämien, allergische Thrombozytopenien und die hämolytische Anämie des Neugeborenen.

- Typ III Reaktion (Immunkomplexreaktion, Arthusreaktion):

Hierbei handelt es sich um eine Immunreaktion durch lange im Körper zirkulierende Immunkomplexe aus Antikörpern und Antigenen bei übermäßigem Antigenüberschuss (im Gegensatz zu im Antikörperüberschuss gebildeten Immunkomplexen, die meist schnell durch Phagozytose aus der Zirkulation entfernt werden). Werden diese Komplexe nicht allesamt durch Zellen des Retikuloendothelialen Systems beseitigt, zirkulieren sie weiter im Körper und können sich an Gefäßwänden ablagern. Nun kann es zur Aktivierung von neutrophilen Granulozyten, Thrombozyten und dem Komplementsystem kommen.

Beispiele sind die Immunkomplexanaphylaxie, die Serumkrankheit sowie allergische Vaskulitiden.

- Typ IV Reaktion (zelluläre Reaktion):

Nach Aufnahme des Antigens in sogenannte antigenpräsentierende Zellen kommt es über die Präsentation des Antigens zu einer Stimulierung und Proliferation spezifischer zytotoxischer T-Lymphozyten. Diese Reaktion tritt erst verzögert nach ca. 24 - 72 Stunden auf. Als Unterform ist hier die granulomatöse Entzündung zu nennen. Dabei kommt es durch Ausschüttung von Mediatoren zu einer Expansion der antigenspezifischen T-Zellen und zur Aktivierung und Einwanderung verschiedener T-Zellen und Makrophagen an den Ort der Entzündungsreaktion. Aktivierte Makrophagen transformieren häufig in epitheloide Zellen und verschmelzen zu multinukleären Riesenzellen.

Beispiele sind Kontaktekzeme, mykobakterielle Infektionen (Tuberkulose, Lepra), Wegenersche Granulomatose und die Arteriitis temporalis.

(Berg, P. A., 1988; Theissen, J. L., 1995)

1.2.2 Pathophysiologie

Anaphylaxie ist ein klinisches Syndrom, das verschiedene Organsysteme einbeziehen kann. Wie schon in der Einteilung nach Coombs und Gell erwähnt, kommt es durch unterschiedliche Aktivierungsmechanismen zu einer allergischen Reaktion. Bei der klassischen Typ I Reaktion kommt es über die Phosphorylierung von Tyrosin zu einer Signaltransduktionskaskade mit einer Erhöhung des intrazellulärem Calciums und der

Freisetzung von Histamin, Proteasen (Tryptasen), Proteoglykanen und Plättchenaktivierenden Faktoren. Über einen Phospholipidmechanismus kommt es zur Generierung von stark inflammatorisch wirksamen Leukotrienen (LTC₄, LTD₄, LTE₄) und Prostaglandinen (PGD₂).

Histamin, PGD₂ und LTC₄ sind potente vasoaktive Mediatoren, was mit einer Änderung der vaskulären Permeabilität, Flush, Urticaria, Angioödem, arterieller Hypotension und Bronchokonstriktion einhergeht.

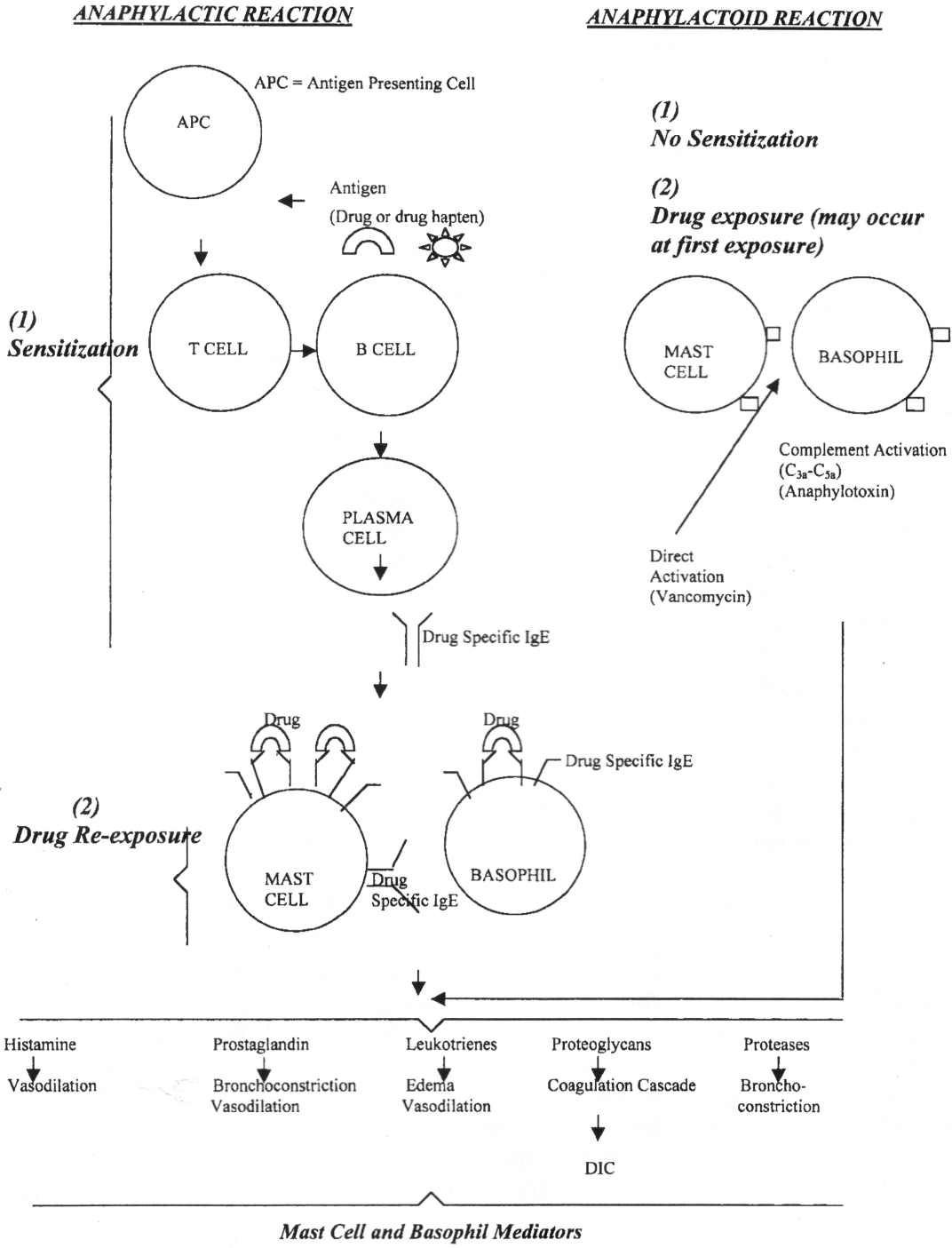
Histaminrezeptoren sind in der Haut, im Gastrointestinaltrakt, im Bronchialsystem, im Gefäßsystem und am Herzen zu finden. Die H₁-Rezeptoren verursachen eine vermehrte bronchiale Schleimsekretion, eine Erhöhung der Herzfrequenz und Flush-Symptomatik. Die H₂-Rezeptoren sind für eine erhöhte Gefäßpermeabilität, Zunahme der Magensaftproduktion und vermehrte bronchiale Schleimsekretion verantwortlich.

PGD₂- und LTC₄-Rezeptoren sind in der Haut, der glatten Bronchialmuskulatur und im Gefäßsystem lokalisiert (Berg, P. A., 1988; Hepner, D. L., 2003; Theissen, J. L., 1995).

Anaphylaktoide oder pseudoallergische Reaktionen gleichen klinisch einer anaphylaktischen Reaktionen, resultieren jedoch aus einer direkten - und nicht IgE vermittelten - Aktivierung von Mastzellen und/oder basophilen Granulozyten, sowie der Aktivierung des Komplementsystems und/oder Bradykininsystems. Während der klassischen allergischen Reaktion immer eine Sensibilisierung vorangeht, können anaphylaktoide Reaktionen auch bei Erstkontakt mit einer Substanz auftreten (vgl. Abbildung 3) (Theissen, J. L., 1995; Hepner, D. L., 2003).

Klinisch zeigt sich bei beiden Reaktionen (anaphylaktisch und anaphylaktoid) eine teils schnelle Entwicklung von Symptomen je nach beteiligtem Organsystem: Haut (Juckreiz, Urtikaria, Flush, Angioödem), Auge (Konjunktivitis), oberer Respirationstrakt (Rhinitis, Angioödem), unterer Respirationstrakt (Bronchokonstriktion), Intestinaltrakt (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Bauchschmerzen), Kardiovaskulärsystem (Tachykardie, arterielle Hypotonie, Schock).

Abbildung 3: Ablauf einer anaphylaktischen versus anaphylaktoiden Reaktion (Hepner, D. L., 2003, S. 1384)



1.2.3 Anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen in der Anästhesie

Wie unter 1.2.2 besprochen versteht man unter einer anaphylaktischen Reaktion im strengen Sinne eine durch IgE-Antikörper vermittelte immunologische Reaktion. Anaphylaktoide Reaktionen können hinsichtlich der klinischen Symptome denen einer anaphylaktischen Reaktion gleichen, unterscheiden sich jedoch im zugrundeliegenden Pathomechanismus (Mertes, P. M., 2004; Mertes, P. M., 2003; Fisher, M., 1994; Berg, P. A., 1988; Laxenaire, M. C., 2001).

„1978 definierten Teilnehmer eines internationalen Symposiums, dass klinische Symptome, die denen einer Hypersensitivität gleichen, als anaphylaktoid bezeichnet werden sollen, solange kein Nachweis einer klassischen Hypersensitivitätsreaktion im Rahmen von Labortests erfolgt ist. Somit hängt die Einstufung einer Reaktion in anaphylaktisch oder anaphylaktoid von spezifischen Untersuchungen und ihrer Ergebnisinterpretation ab.“ (Fisher, M., 1994, S. 264).

Auch Axon und Hunter verweisen in ihrem Editorial 2004 „Anaphylaxis and anesthesia - all clear now?“ auf diese Definition. Dabei nehmen sie Bezug auf die Arbeitsgruppe um M.C. Laxenaire, die vorschlägt, alle Reaktionen als anaphylaktoid zu bezeichnen solange kein immunologischer Hintergrund erwiesen ist. Dies sollte dazu führen, dass intraoperative fraglich allergische Reaktionen vollständiger erfasst, dokumentiert und untersucht werden (Axon, A. D., 2004, S. 501).

In der Praxis erfolgt die Einteilung des Schweregrades einer allergischen Reaktion anhand von klinischen Parametern. Während im Rahmen dieser Arbeit eine Einteilung von fraglich über moderat bis schwer anhand der Kreislaufparameter und notwendiger medikamentöser Interventionen bzw. des klinischen Erfolges derselben erfolgte, verwendet die Gruppe um Laxenaire und Mertes folgende Graduierung:

Grad I: Isoliertes Vorhandensein von Hautsymptomen. Grad II: Vorhandensein von nicht lebensbedrohlichen Symptomen, inklusive Hautmanifestationen, arterielle Hypotonie (definiert als Abnahme des Blutdrucks um 30%), Husten, Schwierigkeiten bei der künstlichen Beatmung. Grad III: Vorhandensein von lebensbedrohlichen Symptomen wie Kreislaufinsuffizienz, Tachykardien, Bradykardien, Arrhythmien, schwerer Bronchospasmus. Grad IV: Kreislaufstillstand (Laxenaire, M. C., 2001, S. 550; Mertes, P. M., 2003, S. 537).

2 Problemstellung

Aprotinin ist seit den 70er Jahren und intensiv seit Beginn der 90er Jahre - insbesondere in der Herzchirurgie unter Verwendung der Herz-Lungen-Maschine - weit verbreitet. Als tierisches Fremdeiweiß stellt es ein Antigen für den menschlichen Organismus dar. Dadurch kann es zu allergischen Reaktionen kommen. Gefährdet sind insbesondere Patienten mit erneuter Aprotininexposition nach vorhergehender Sensibilisierung.

Einzelne Fallberichte sowie mehrere Studien berichten über allergische Reaktionen auf Aprotinin, insbesondere bei Reexposition (Dietrich, W., 1997; Dietrich, W., 1998; Beierlein, W., 2005). Dies ist vor allem unter dem Aspekt der weiten Verbreitung des Aprotinin, auch in nicht kardiochirurgischen Disziplinen wie der Abdominalchirurgie und der Orthopädie, relevant.

In der vorliegenden Arbeit wurden anhand eines kardio-anästhesiologischen Datensatzes die Inzidenz allergischer Reaktionen auf Aprotinin, der Schweregrad dieser Reaktionen sowie die zeitliche Abhängigkeit bei reexponierten Patienten untersucht.

3 Material und Methodik

3.1 Datensatz

Alle Patienten, die sich im Zeitraum von 1995 bis 2003 einer herzchirurgischen Operation am Deutschen Herzzentrum München unterzogen, wurden retrospektiv hinsichtlich des Einsatzes von Aprotinin und Hypersensitivitätsreaktionen evaluiert. Datengrundlage für die Evaluation war ein an kardio-anästhesiologische Parameter angelehnter institutseigener Kerndatensatz, der als Teil einer nationalen Qualitätskontrolle in der Herzchirurgie bestand. Der prospektiv erhobene Datensatz enthielt insgesamt 238 Items zu jedem Patienten, darunter demographische, klinische und andere wichtige Daten. Speziell zur Erfassung allergischer Reaktionen wurde er um verschiedene Items erweitert: im Detail wurden die Aprotinindosierung, die Frage nach Erst- oder Reexposition, das Expositionsintervall bei Reexposition, die Art der allergischen Reaktion bzw. der fraglich allergischen Reaktion und das Management der Reaktion erfasst.

Dies ist ein fallbezogener Datensatz, der jeden operativen Eingriff unter Einbeziehung der HLM erfasst. Somit spiegelt er nicht die Anzahl der Patienten, sondern die Anzahl der Operationen wieder.

Mit der Fragestellung nach Hypersensitivitätsreaktionen auf Aprotinin wurden Daten einer kleinen Anzahl der hier erfassten Patienten ($n = 76$) wurde bereits zuvor mit der Fragestellung nach Hypersensitivitätsreaktionen auf Aprotinin analysiert und veröffentlicht (Dietrich, W., 2001). Zwei der in der Veröffentlichung 2001 erwähnten Patienten mit einer allergischen Reaktion sind in die aktuelle Analyse eingeschlossen.

Die Studie wurde von der lokalen Ethikkommission bewilligt. Alle Patienten gaben ihre Einwilligung zur Erfassung ihrer Daten zu Studienzwecken.

3.2 Operative Standards

3.2.1 Standardanästhesiemedikation und kardiopulmonaler Bypass

Die Anästhesie erfolgte in einer Standardtechnik mit entweder Fentanyl oder Sufentanil, Midazolam und Pancuronium als Muskelrelaxans.

In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle wurde ein Membranoxygenator verwendet. Die Füllung bestand bei den erwachsenen Patienten aus 1400 ml kristalloider Lösung, bei den Kindern gewichtsadaptiert mit Kristalloiden oder Blut.

Myokardprotektion wurde mit 1000 ml kardioplegischer kristalloider Lösung (Bretschneider HTG, F. Köhler Chemie) erreicht. Die HLM wurde bei den Erwachsenen mit moderater Hypothermie von 30 - 32°C rektal und einer Flußrate von 2,4 l/min/m² betrieben, bei den Kindern entweder bei einer Temperatur von 26-28°C rektal und einer Flußrate von 1,2 l/min/m² oder unter tiefer Hypothermie von 20°C rektal und kardiozirkulatorischem Arrest. Patienten wurden mit 375 E/kg KG Schweinemucosaheparin antikoaguliert. Die Antikoagulation wurde intraoperativ mit Hilfe der ACT kontrolliert. Bei einer ACT < 480 sec wurde mit 125 E/kg KG nachheparinisiert.

3.2.2 Aprotinin Dosierungsschema

Im Deutschen Herzzentrum München wurde für Erwachsene das „high dose regimen“ verwendet. Dies entspricht 2 x 10⁶ KIU Aprotinin zur Füllung der HLM, weiteren 2 x 10⁶ KIU Aprotinin als Loading dose und 5 x 10⁵ KIU/h als kontinuierlicher Dauerinfusion während der Operation. 10 Minuten vor erster Bolusgabe wurde eine Testdosis von 1 x 10⁴ KIU Aprotinin appliziert. Wurde die Testdosis ohne Anzeichen einer allergischen Reaktion vertragen, konnte die Aprotinigungabe begonnen werden. Während des Beobachtungszeitraums änderte sich der Ablauf der Aprotininexposition insofern, als dass die Erstgabe von Aprotinin - auch der Testdosis - erst erfolgte, wenn der Chirurg zur Kanülierung der Aorta und dem Beginn der HLM für den Fall einer schweren anaphylaktischen Reaktion bereit war.

Für Kinder bestand ein eigenes körperrgewichtsadaptiertes Dosierungsschema: initial Applikation einer Testdosis von 1 x 10⁴ KIU Aprotinin, dann die Gabe eines Aprotininbolus von 3 x 10⁴ KIU/kg KG über 15 Minuten sowie ein einmaliges pump priming der HLM mit

3×10^4 KIU/kg KG (mindestens aber 5×10^5 KIU). Im Gegensatz zu den Erwachsenen erfolgte während der Operation keine kontinuierliche Aprotinigungabe.

Auch in den Fällen, wo das „pump prime only protocol“ – also die alleinige Aprotininbeschickung der Herz-Lungen-Maschine - verwendet wurde, wurde eine Testdosis Aprotinin von 1×10^4 KIU gegeben.

3.2.3 Standarddosierung prophylaktischer Medikamente

Als Standardmedikation sollte bei allen Patienten mit früherer Aprotininexposition eine H1- und H2-Blockade vorgenommen werden. Diese erfolgte mit Dimetindin $0,1 \text{ mg/kg KG}$ oder Clemastin $0,03 \text{ mg/kg KG}$ in Kombination mit Cimetidin 5 mg/kg KG oder Ranitidin 2 mg/kg KG oder Famotidin 20 mg . Pädiatrische Patienten erhielten eine gewichtsadaptierte Dosierung der H1- und H2-Blockade. Eine prophylaktische Therapie mit systemischen Kortikosteroiden war nicht Standard, eine Gabe erfolgte nach Anordnung des zuständigen Anästhesisten.

3.3 Definition einer intraoperativen allergischen Reaktion

Eine allergische Reaktion auf Aprotinin wurde dann vermutet, wenn wenigstens eines der folgenden Symptome im Zeitraum von 10 Minuten nach Aprotininapplikation auftrat:

1. Abfall des systolischen Blutdruckes um $> 20\%$
2. Steigerung der Herzfrequenz um $> 20\%$ der Ausgangsfrequenz
3. Zunahme des Beatmungsdruckes um $> 5 \text{ cm Wassersäule}$
4. Zeichen einer allergischen Hautreaktion

3.4 Schweregradklassifikation einer allergischen Reaktion auf Aprotinin

Die Einteilung der allergischen Reaktionen in unterschiedliche Schweregrade erfolgte anhand der Schwere und Dauer einer klinischen Symptomatik und der Notwendigkeit einer medikamentösen Intervention.

Folgende Einteilung wurde vorgenommen:

- Fragliche Reaktion: keine supportive Therapie erforderlich
- Moderate Reaktion: Wiederherstellung von stabilen Kreislaufverhältnissen durch Vasopressortherapie innerhalb von 15 Minuten
- Schwere Reaktion: Längerdauernde Kreislaufinstabilität trotz Einsatz von Vasopressoren

Als „fraglich“ wurden die Reaktionen bezeichnet, bei denen der Zusammenhang mit Aprotinin nicht offensichtlich war und der Patient sich auch ohne medikamentöse Therapie stabilisierte. In einer früheren Veröffentlichung zu allergischen Reaktionen auf Aprotinin wurden diese Reaktionen noch als milde eingeordnet (Dietrich, W., 1997).

Unter klinischen Bedingungen kann es schwierig sein, allergische Reaktionen und das in Frage kommende Agens zu identifizieren. Änderungen in der Hämodynamik können auch Ursache der chirurgischen Manipulation am Herzen sein. So können Veränderungen der Kreislaufparameter, die operationstechnisch bedingt sind, im Zweifel als allergische Reaktionen fehlinterpretiert werden.

Alle allergisch erfassten Reaktionen wurden retrospektiv anhand der Akten sowie der Narkoseprotokolle nachuntersucht. Fraglich allergische Reaktionen wurden auch bei fehlender Nachvollziehbarkeit aufgrund des guten Dokumentationswesens in der Klinik als allergische Reaktion gewertet und sind mit in die Berechnung zur Inzidenz eingegangen.

3.5 Statistische Analyse

Die erhobenen Daten wurden mit dem SPSS 11.0 ausgewertet. Die tabellarische Darstellung der Patienten- und Operationsdaten erfolgte in Häufigkeiten und Prozentangaben. Die demographischen Daten sind als Mittelwerte mit Standardabweichungen angegeben. Unterschiede in demographischen Charakteristika wurden mittels Student's t-Test analysiert, zur Auswertung dichotomer Merkmale der Fisher's Test oder der Chi-Quadrat-Test verwendet. Ein Ergebnis mit einem p-Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

4 Ergebnisse

4.1 Patientendaten - Demographische Daten

Der Datensatz erstreckt sich über den Zeitraum von 1995 bis 2003. Während dieser Zeit wurden insgesamt 13315 Operationen, die unter dem Einsatz der Herz-Lungen-Maschine im Deutschen Herzzentrum München durchgeführt wurden, erfasst. Aprotinin wurde in 12403 Fällen gegeben (93,1%). Davon waren 9634 Aprotininexpositionen bei Erwachsenen (77,7%) und 2769 bei Kindern (22,3%). Das Alter der Erwachsenen betrug $63,1 \pm 16,9$ Jahre, das Alter der Kinder $3,6 \pm 6$ Jahre.

Die genaue Aufgliederung des Gesamtdatensatzes in die Anzahl der Patienten bzw. die Anzahl der operativen Eingriffe, die mit ($n = 12403$) bzw. ohne ($n = 912$) Aprotinin durchgeführt wurden, ist in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Gesamtpatientendatensatz - Aprotininexposition nein/ja hinsichtlich Operationsart

Operationsart	Aprotinin nein		Aprotinin ja		Insgesamt	
	#	%	#	%	#	%
AKE	80	4,9%	1566	95,1%	1646	100%
CABG	133	2,6%	5147	97,4%	5280	100%
CABG+AKE	16	1,7%	947	98,3%	963	100%
Kongenital	456	14,7%	2655	85,3%	3111	100%
Doppelklappen	6	2,6%	229	97,4%	235	100%
Andere	146	14,4%	888	85,6%	1 034	100%
MKE/MKP	75	7,3%	971	92,7%	1 046	100%
Total	912	6,9%	12403	93,1%	13 315	100%

Kongenital = kongenitale Vitienoperationen, Andere = alle Operationen außerhalb der näher definierten Eingriffe

In Tabelle 2 werden anhand des Gesamtdatensatzes die Operationen mit bzw. ohne Aprotinin unterteilt nach Altersgruppe (Kinder/Erwachsene), sowie nach Erst- und Reoperation aufgeführt.

Tabelle 2: Gesamtpatientendatensatz - Anzahl der Erstoperationen und Reoperationen mit und ohne Aprotinin

Altersgruppe	Erstoperation	Reoperation	Operationen gesamt
# Kinder gesamt	1974	1296	3270
# Kinder Aprotininexponiert	1676	1093	2769
# Erwachsene gesamt	8780	1265	10045
# Erwachsene Aprotininexponiert	8513	1121	9634
# Patienten gesamt	10754	2561	13315
# Patienten Aprotininexponiert	10189	2214	12403

Von den 12403 Aprotininexpositionen waren 11602 Erstexpositionen. In 801 Fällen wurden Patienten aufgrund vorausgegangener Exposition während einer früheren Operation reexponiert. Von den 801 Reexpositionen fanden sich 521 bei Kindern und 280 bei Erwachsenen.

In einer genauen Betrachtung zeigt sich, dass sich die 801 Reexpositionen auf insgesamt 697 Patienten verteilen, die mehrfach exponiert wurden: 605 Patienten wurden einmal, 83 Patienten wurden zweimal, 6 Patienten wurden dreimal und 3 Patienten wurden viermal reexponiert.

In der Aprotinin exponierten Patientenpopulation wurden folgende Operationen durchgeführt (vgl. Tabelle 3): an erster Stelle standen Bypassoperationen mit einer Anzahl von 5147, gefolgt von den Operationen bei kongenitalen Vitien mit 2655, danach die Aortenklappenoperationen mit 1566. Dann in absteigender Reihenfolge die Mitralklappenoperationen mit 971, die kombinierten Operationen (d.h. Klappenersatz und koronare Bypassoperation) mit 947, zum Abschluss 888 Operationen, die nicht unter oben genannte Indexoperationen fallen und als „Andere“ in dieser Arbeit bezeichnet werden.

Tabelle 3: Aprotininexponierte Patienten - Operationsart und Aprotininerstexposition/-reexposition

Operationsart	# Aprotinin Erstexposition	# Aprotinin Reexposition	# Insgesamt
AKE	1512	54	1566
CABG	5061	86	5147
CABG+AKE	925	22	947
Kongenital	2202	453	2655
Doppelklappenersatz	211	18	229
Andere	801	87	888
MKE/MKP	890	81	971
Operation gesamt	11602	801	12403

Bei den Erwachsenen wurden 9634 Operationen mit Aprotinin durchgeführt, davon waren 8513 Erstoperationen und 1121 Reoperationen. Aprotinin wurde während 9354 Operationen erstmalig gegeben, in 280 Fällen wurde erneut Aprotinin verwendet. Da ein Teil der Erwachsenen mehrfach exponiert wurde, verteilen sich die 280 Reexpositionen auf 268 Erwachsene (257 einfache Reexpositionen, 10 zweifache Reexposition, 1 dreifache Reexposition).

Insgesamt wurden bei den Erwachsenen 31 allergische Reaktionen dokumentiert, 15 Reaktionen entfielen auf andere Substanzen als das Aprotinin, 16 Reaktionen entfielen auf Aprotinin - davon 10 Reaktionen bei Erstexposition und 6 Reaktionen bei Reexposition.

Bei den Kindern wurden 2769 Operationen mit Aprotinin durchgeführt, davon waren 1676 Erstoperationen und 1093 Reoperationen. Während dieser Operationen wurde in 2248 Fällen Aprotinin erstmalig verabreicht, in 521 Fällen wurde Aprotinin erneut gegeben. Da mehrere Kinder mehrfach exponiert wurden, verteilen sich die 521 Reexpositionen auf 429 Kinder (348 einfache Reexpositionen, 73 zweifache Reexposition, 5 dreifache Reexposition, 3 vierfache Reexposition).

Bei den Kindern wurden insgesamt 15 allergische Reaktionen dokumentiert, 8 Reaktionen entfielen auf andere Substanzen als das Aprotinin, 7 Reaktionen entfielen auf Aprotinin - davon 1 Reaktion bei Erstexposition und 6 Reaktionen bei Reexposition.

Die mittlere Aprotinindosis betrug $5,18 \times 10^5 \pm 1,44$ KIU bei den Erwachsenen und $1,24 \times 10^5 \pm 1,34$ KIU bei den Kindern.

Retrospektiv war die Operationsdauer bei den Erwachsenen 242 ± 81 Minuten, bei den Kindern 239 ± 103 Minuten, die Dauer des Einsatzes der Herz-Lungen-Maschine 104 ± 45 Minuten und 102 ± 61 Minuten.

Insgesamt wurden 51 (0,4%) allergische Reaktionen dokumentiert, davon entfielen 23 (0,2%) Reaktionen auf Aprotinin und 28 (0,2%) Reaktionen auf andere Medikamente als Aprotinin. Unter diesen anderen Substanzen fanden sich folgende Unverträglichkeiten: in 5 Fällen Protamin, in weiteren 5 Fällen Antibiotika, in einem Fall kolloidale Volumenersatzmittel, in 12 Fällen konnte das auslösende Agens nicht identifiziert werden. Bei diesen Patienten konnte Aprotinin als Auslöser durch den zeitlichen Ablauf der anaphylaktischen Reaktion ausgeschlossen werden.

4.2 Allergische Reaktionen insgesamt

Insgesamt wurden 51 (0,4%) allergische Reaktionen dokumentiert, davon entfielen 28 (0,2%) Reaktionen auf andere Medikamente und 23 (0,2%) auf Aprotinin (vgl. Tabelle 4).

Tabelle 4: Anzahl der allergischen Reaktionen über die Jahre

Jahr	Keine Reaktion	Reaktion auf Aprotinin	Reaktion auf „Anderes“
1995	1086	4	1
1996	1064	1	0
1997	1472	2	5
1998	1471	3	1
1999	1710	2	8
2000	1787	2	7
2001	1633	4	3
2002	1659	2	1
2003	1382	3	2
Total	13264	23	28

4.2.1 Allergische Reaktionen auf andere Substanzen

Es konnten 28 Reaktionen auf andere Medikamente als Aprotinin dokumentiert werden. Unter diesen anderen Substanzen fanden sich folgende Unverträglichkeiten: in 5 Fällen Protamin, in weiteren 5 Fällen Antibiotika, in einem Fall kolloidale Volumenersatzmittel, in 12 Fällen konnte das auslösende Agens nicht identifiziert werden. Bei diesen Patienten konnte Aprotinin als Auslöser durch den zeitlichen Ablauf der anaphylaktischen Reaktion ausgeschlossen werden.

Anhand der in dieser Arbeit verwendeten Schweregradeinteilung (siehe auch Punkt 3.4, S. 19) lagen vor allem „fragliche“ bzw. „milde“ Reaktionen, sowie „moderate“ allergische Reaktionen vor. „Schwere“, lebensbedrohliche Reaktionen wurden nicht dokumentiert.

4.2.2 Allergische Reaktionen auf Aprotinin

Unter den aprotininbehandelten Patienten, die eine allergische Reaktion aufwiesen, reagierten 11 Patienten (0,1%) bei Erstexposition (n = 11602): keine schwere Reaktion wurde dokumentiert, 5 zeigten eine moderate Reaktion, bei 6 Patienten war eine allergische Reaktion fraglich.

12 Patienten (1,5%) reagierten bei Reexposition (n = 801): darunter 5 schwere Reaktionen, 5 moderate Reaktionen und 2 fragliche Reaktionen. Häufigkeit und Stärke der anaphylaktischen Reaktion nahmen mit zunehmender Zeit nach Vorexposition ab. So fanden 8 der insgesamt 12 Reaktionen bei Reexposition bei den Patienten statt, die innerhalb von 6 Monaten reexponiert wurden, unter diesen 8 Reaktionen waren wiederum alle schweren Reaktionen zu finden.

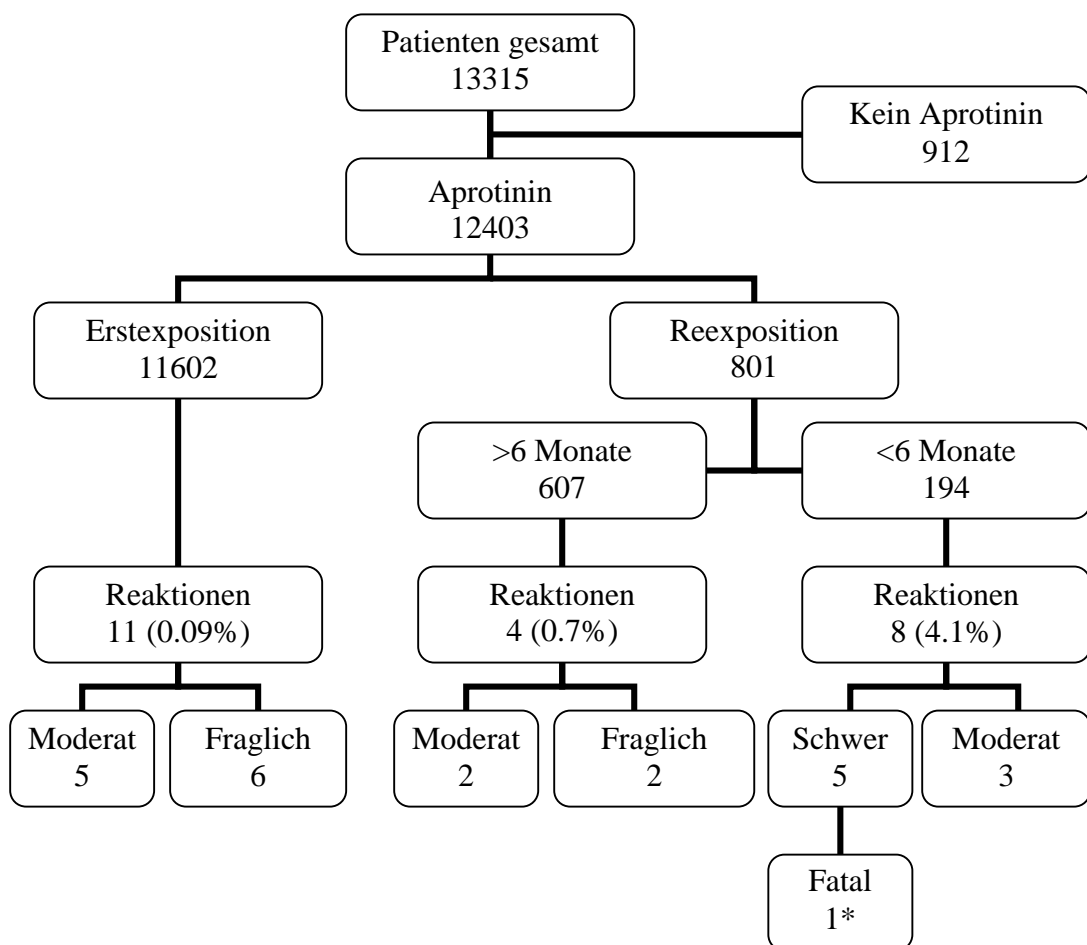
Auf die Aprotinintestdosis von 1×10^4 KIU zeigten 15 der 23 Patienten eine allergische Reaktion (= 65%), davon 6 im Rahmen der Erstexposition und 9 bei Reexposition.

Als „fraglich“ wurden die Reaktionen bezeichnet, bei denen der zuständige Anästhesist eine allergische Reaktion dokumentierte, ohne dass jedoch bei retrospektiver Durchsicht der Anästhesieprotokolle eine entsprechende Kreislaufbeteiligung bzw. eine Notiz hinsichtlich einer Hautbeteiligung zu finden war. Auch die fraglichen Reaktionen wurden zur Ermittlung der Inzidenz allergischer Reaktionen auf Aprotinin miterfasst.

4.3 Allergische Reaktionen auf Aprotinin

Abbildung 4 stellt graphisch in einem Flowchart das gesamte untersuchte Patientenkollektiv, aufgegliedert nach Aprotininexposition und -reexposition, nach Anzahl der allergischen Reaktionen, sowie nach zeitlicher Zuordnung einer allergischen Reaktion bei Reexposition dar.

Abbildung 4: Flowchart der Patientenverteilung und der Reaktionen auf Aprotinin



* die Patientin mit fatalem Ausgang wird unter Punkt 4.4.2 Fall 3 auf Seite 36 näher beschrieben

4.3.1 Allergische Reaktionen bei Erstexposition

Es reagierten 11 der insgesamt 11602 erstexponierten Patienten auf die Aprotiningabe (vgl. Tabelle 5). Das entspricht 0,1%. Dabei war keine einzige schwere anaphylaktische Reaktion zu verzeichnen, in 5 Fällen wurde die Reaktion als moderat gemäß den Schweregradkriterien eingestuft. In 6 Fällen wurde die Reaktion als fraglich bezeichnet. Bei keinem Patienten konnte eine vorhergehende Aprotiningabe im Rahmen anderer operativer Eingriffe eruiert werden. In 6 Fällen wurde eine allergische Reaktion auf die Testdosis vermutet, so dass keine weitere Aprotininapplikation mehr erfolgte.

In einem Fall (erwachsene weibliche Patientin, Operation: AKE, MKE, subvalvuläre Abszessausräumung und koronararterieller Bypass) wurde die Reaktion am 13.09.2004 nach genauer Durchsicht der Unterlagen von schwer auf moderat zurückgestuft. Die Patientin zeigte nach allergischer Reaktion auf die Testdosis Aprotinin unter Vasopressortherapie einen stabilen Mittelarteriellen Druck, sowie zufriedenstellende Perfusionsdrücke während der Herz-Lungen-Maschine. Somit ist die Reaktion gemäß den unter Punkt 3.4 aufgeführten Kriterien als moderat einzustufen.

Tabelle 5: Allergische Reaktionen auf Aprotinin bei Erstgabe - 11 Patienten

Operationsart	Altersgruppe	Reaktion	Reaktion auf Testdosis
Kongenital	Kind	moderat	Nein
Kongenital	Erwachsener	moderat	Nein
Kongenital	Erwachsener	fraglich	Nein
ASD-Verschluss	Erwachsener	fraglich	Ja
Andere	Erwachsener	fraglich	Ja
CABG	Erwachsener	fraglich	Nein
CABG	Erwachsener	moderat	Ja
AKE+MKE+CABG	Erwachsener	moderat	Ja
AKE	Erwachsener	fraglich	Nein
CABG	Erwachsener	moderat	Ja
CABG	Erwachsener	fraglich	Ja

4.3.2 Allergische Reaktionen bei Reexposition

Unter den 12403 erfassten Aprotininexpositionen waren 801 Reexpositionen zu verzeichnen (= 6,5%). Da die Reexpositionszahl gezählt wurde, wurden Patienten mit Mehrfachexpositionen wiederholt mitgezählt. Aufgeschlüsselt nach Patienten zeigt sich, dass insgesamt 697 Patienten mehrfach exponiert wurden. Von diesen 697 Patienten wurden 605 Patienten einmal, 83 Patienten zweimal, 6 Patienten dreimal und 3 Patienten viermal reexponiert (vgl. Tabelle 6).

Tabelle 6: Aufschlüsselung der 801 Reexpositionen nach Altersgruppe und nach Anzahl der Reexpositionen

# Reexpositionen	# Erwachsene	# Kinder	# Total
Einfach Reexposition	257	348	605
Zweifach Reexposition	10	73	83
Dreifach Reexposition	1	5	6
Vierfach Reexposition	0	3	3
Total	268	429	697

Korrekturoperationen kongenitaler Defekte (n = 453) und vorangegangener Klappenoperationen (n = 153) machten den Hauptanteil der chirurgischen Re-Interventionen unter Wiederverwendung von Aprotinin aus.

In der Untergruppe der mehrfach reexponierten Patienten war die Häufigkeit einer allergischen Reaktion 4,3% (4/92), dabei fanden zwei Reaktionen (eine moderate und eine schwere) innerhalb der ersten 6 Monate und zwei (eine moderate und eine fragliche) danach statt.

In 12 Fällen kam es bei erneuter Gabe von Aprotinin zu einer Hypersensitivitätsreaktion. Darunter waren 5 schwere Reaktionen, 5 moderate Reaktionen und 2 fragliche Reaktionen zu finden (vgl. Tabelle 7 und Abbildung 5). Unter den Patienten mit einer schweren allergischen Reaktion ist auch die unter Punkt 4.4.2 Fall 3 beschriebene Patientin, die am ersten postoperativen Tag verstarb.

Unter diesen 12 Patienten mit einer allergischen Reaktion fanden sich 4 Patienten, die eine Reaktion nach mehrfacher Exposition zeigten: 3 Patienten wurden re-re-exponiert (d.h. die allergische Reaktion fand im Rahmen der dritten Exposition statt), eine Patientin wurde re-re-re-exponiert (d.h. die allergische Reaktion fand im Rahmen der fünften Exposition statt). 9 Reaktionen waren auf die Gabe der Testdosis zu verzeichnen.

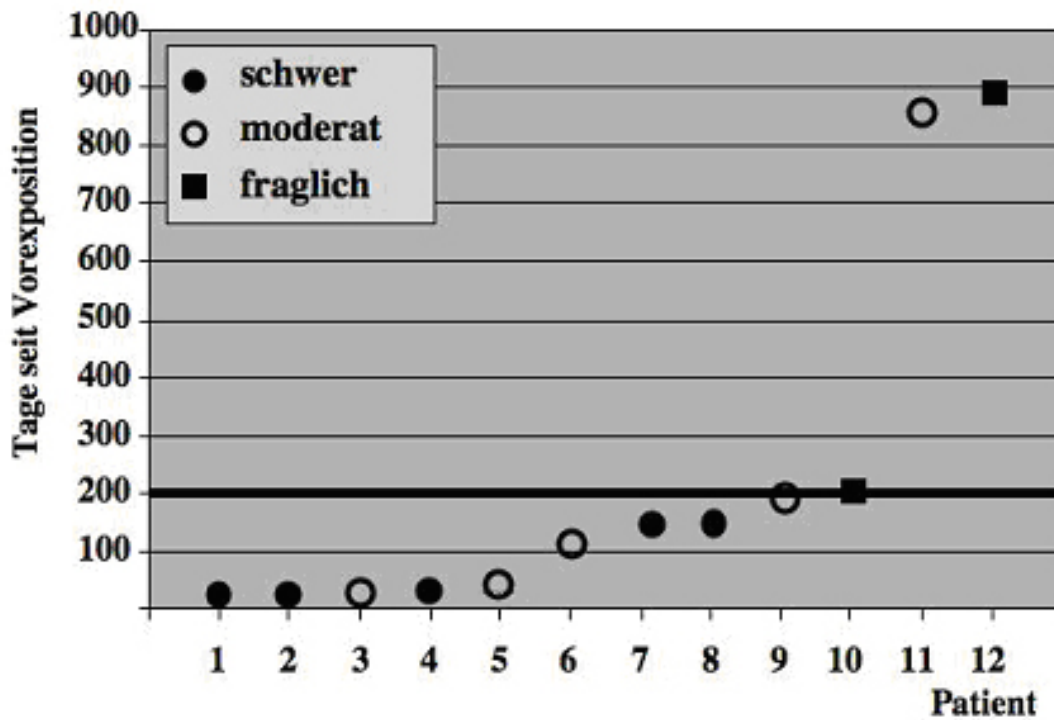
Tabelle 7: Reaktionen auf Aprotinin bei Reexposition - 12 Patienten, Miterfassung des zeitlichen Abstandes in Tagen zur Vorexposition

Operationsart	Zeitintervall in Tagen	Altersgruppe	Reaktion	Anzahl Reexposition	Reaktion Testdosis
kongenital	22	Kind	schwer	2	Ja
kongenital*	22	Erw	schwer	1	Ja
kongenital	24	Kind	moderat	2	Nein
MKE	25	Erw	schwer	1	fraglich**
MKE	33	Kind	moderat	1	Ja
Andere	119	Erw	moderat	1	Ja
VSD	147	Kind	schwer	1	Ja
MKE	154	Erw	schwer	1	Ja
TKE	190	Kind	moderat	2	Ja
kongenital	208	Kind	fraglich	4	Ja
AKE	856	Erw	moderat	1	Ja
AKE+MKE	879	Erw	fraglich	1	Nein

* diese Patientin verstarb am ersten postoperativen Tag im Rahmen eines Multiorganversagens

** die allergische Reaktion erfolgte direkt nach dem Beginn der kontinuierlichen Aprotinininfusion

Abbildung 5: Darstellung der Beziehung zwischen Zeitintervall der Aprotininexposition und dem Schweregrad der Reaktion



Alle schweren Zwischenfälle waren bei den Patienten zu beobachten, die innerhalb von 6 Monaten (= 180 Tage) erneut Aprotinin erhielten.

Gerechnet auf die Gesamtzahl aller Reexpositionen errechnet sich eine Inzidenz von 1,5% (12/801). Wie in Tabelle 8 dargestellt zeigt sich allerdings bezogen auf den Zeitpunkt der Reexposition ein signifikantes zeitabhängiges Risiko in diesem Patientenkollektiv.

Tabelle 8: Anzahl der Reexpositionen, sowie Anzahl der allergischen Reaktionen innerhalb eines definierten Reexpositionintervalls

Expositionsintervall in Tagen	Anzahl der Aprotinin-reexpositionen	Anzahl der allergischen Reaktionen	Inzidenz
0 - 3	42	0	0%
4 - 30	54	4	7,4%
31 - 90	55	1	4,1%
91 - 180	43	3	
Total < 6 Monate	194	8	4,1%
180 - 270	50	2	1,9%
271 - 365	52	0	
Total 6-12 Monate	102	2	1,9%
> 365	505	2	0,4%
Total > 12 Monate	505	2	0,4%
Insgesamt	801	12	1,5%

Die 94 Reexpositionen innerhalb der ersten 30 Tage teilten sich auf in 42 Reexpositionen innerhalb der ersten 3 postoperativen Tage und in 54 Reexpositionen, die im Zeitraum des 4. bis 30. Tages stattfanden.

In genauer Betrachtung der ersten 3 postoperativen Tage lässt sich festhalten, dass diese 42 Reexpositionen sich auf 38 Patienten verteilten, da 4 Patienten mehrfach Aprotinin exponiert wurden.

34 dieser 42 Patienten erhielten in der Erstoperation erstmals Aprotinin und wurden in den ersten 3 Tagen ohne Zwischenfälle reexponiert. Ein pädiatrischer Patient mit einem kongenitalen Vitium wurde in der ersten Operation Aprotinin erstexponiert und in den Folgetagen im Rahmen von zwei Reoperationen wiederholt exponiert. Ein erwachsener Patient mit einer Mitralinsuffizienz erhielt in der ersten Operation erstmals Aprotinin und musste sich in den 3 Folgetagen noch 3 weiteren Reoperationen unter wiederholtem Einsatz von Aprotinin unterziehen und wurde somit dreifach reexponiert. Zwei Patienten hatten zuvor

schon in einer früheren Operation Aprotinin erhalten und waren somit auch mehrfach exponiert.

Im Rahmen der Reexpositionen innerhalb der ersten 3 Tage fand keine anaphylaktische Reaktion bei den Patienten statt.

4.4 Falldarstellungen

Im Folgenden sollen Fallbeispiele zu einer moderaten und 3 schweren allergischen Reaktionen vorgestellt werden. Um den Schweregrad der allergischen Reaktion bzw. unsere klinische Einordnung zu verdeutlichen, sind der klinischen Beschreibung Ausschnitte aus den Narkoseprotokollen beigefügt.

4.4.1 Moderate allergische Reaktion auf Aprotinin

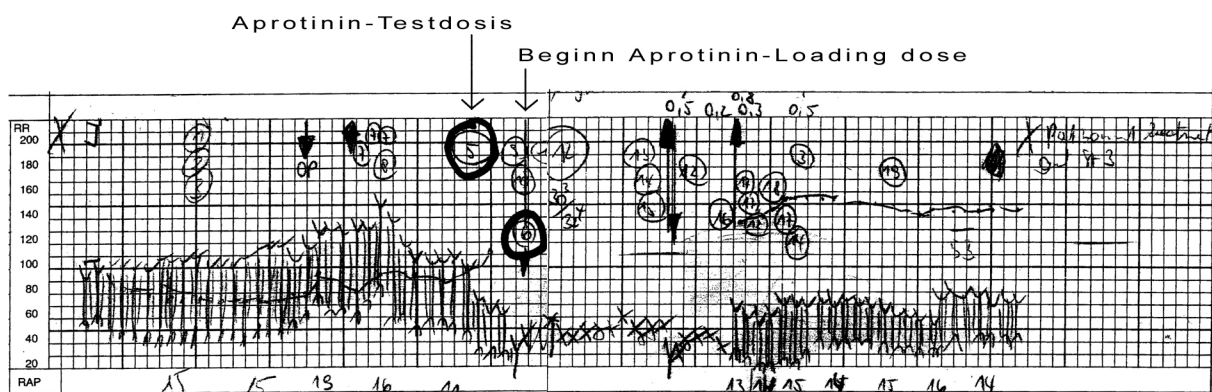
Das zum Zeitpunkt der ersten Operation 7-jährige Mädchen litt an einer Ebsteinschen Anomalie der Trikuspidalklappe mit begleitendem Ventrikelseptumdefekt. Die erste Korrekturoperation erfolgte unter Verwendung von insgesamt $1,5 \times 10^6$ KIU Aprotinin.

2 Jahre später wurde komplikationslos eine Trikuspidalklappenplastik unter erneutem Einsatz von $1,7 \times 10^6$ KIU Aprotinin vorgenommen. Nach 24 Tagen war eine Revisionsoperation notwendig. Während dieser letzten Operation erhielt die Patientin prophylaktisch Dexamethason und eine H1-/H2-Blockade mit Tagamed und Tavegil. Es erfolgte keine allergische Reaktion auf die Testdosis, weshalb der Anästhesist die Loading dose mit $6,3 \times 10^5$ KIU Aprotinin begann (vgl. auch Abbildung 6). Daraufhin reagierte die Patientin mit einer Gesichtsrötung, einem Abfall des Blutdrucks auf minimal 60/30 mmHg und einem Anstieg des Beatmungsdruckes von 10 auf 20 cm H₂O. Die Aprotinigungabe wurde sofort unterbrochen. Nach Gabe von einem einmaligem Adrenalinbolus und Soludecortin zeigte sich eine leichte Besserung der Symptomatik. Unter permanenter intraoperativer perfusorgesteuerter Dopamin- und Dobutrexgabe, ergänzt um zweimalige Arterienbolusgaben, betrug der Perfusionsdruck während der Zeit der extrakorporalen Zirkulation 30 - 40 mmHg. Die Gesamtdauer der Operation betrug 4 Stunden und 45 Minuten, die Dauer der extrakorporalen Zirkulation 1 Stunde und 32 Minuten. Die Patientin wurde mit laufendem Dopamin- und Dobutrexperfusor auf die Intensivstation verlegt, bei Übernahme betrug der Blutdruck 80/40 mmHg, der Puls 140/min. Der postoperative Verlauf

gestaltete sich komplikationslos, die Katecholamine konnten ab dem 3. postoperativen Tag abgesetzt werden, die Extubation erfolgte problemlos am 1. postoperativen Tag. Als sonstige postoperative Komplikation sind Herzrhythmusstörungen am 2. postoperativen Tag zu nennen, die durch eine einmalige Kardioversion mit 30 Joule und dem Beginn einer antiarrhythmischen medikamentösen Therapie terminiert werden konnten.

Die Verlegung auf Normalstation erfolgte am 5. postoperativen Tag.

Abbildung 6: Anästhesieprotokoll - moderate allergische Reaktion im Rahmen einer Aprotininreexposition nach 24 Tagen



Unter Berücksichtigung der klinischen Klassifikation einer allergischen Reaktion wurde diese Reaktion als moderat eingestuft, da die Patientin sich durch eine geeignete medikamentöse Therapie - auch unter Einsatz von Vasopressoren stabilisieren ließ.

4.4.2 Schwere allergische Reaktion auf Aprotinin

Fall 1

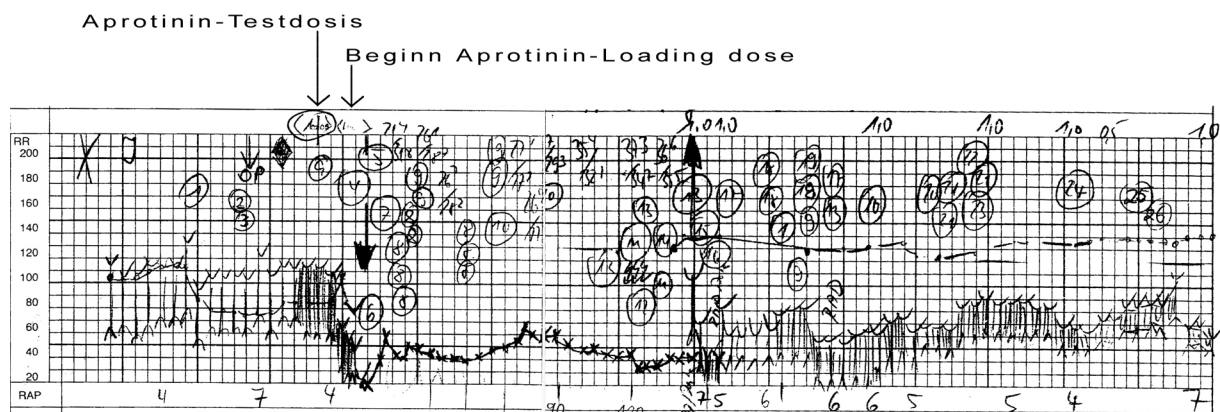
Die 55-jährige Patientin erhielt wegen einer Mitralinsuffizienz eine Mitralklappenplastik. Während dieser ersten Operation erhielt sie insgesamt $3,5 \times 10^6$ KIU Aprotinin. 25 Tage später war eine erneute Operation mit einem Mitralklappenersatz notwendig. Die erneute Aprotininexposition wurde unter H1-/H2-Blockade mit Tavegil und Tagamed vorgenommen. Die Testdosis von 1×10^4 KIU Aprotinin wurde vertragen. Daraufhin wurde mit der Gabe der Loading dose Aprotinin über den Perfusor begonnen. Schon nach 1 Minute - nach bereits erfolgter Gabe von 5×10^5 KIU Aprotinin der Loading dose - zeigte die Patientin eine Gesichtsrötung und einen deutlichen Blutdruckabfall von systolisch 110 mmHg auf 30 mmHg. Die Aprotinininfusion wurde sofort gestoppt. Innerhalb von 5 Minuten wurde mit der Herz-Lungen-Maschine begonnen. Trotz ausgeprägter Katecholamingaben (Arterenolboli, Arterenol-, Dopamin-, Dobutrexperfusor) war der Perfusionsdruck initial sehr niedrig, betrug im Verlauf dann 40 mmHg. Die Patientin war intraoperativ hämodynamisch instabil, der Abgang von der HLM dadurch erschwert. Die Gesamtdauer der Operation betrug 8 Stunden und 55 Minuten, die Dauer der extrakorporalen Zirkulation 2 Stunden und 2 Minuten.

Wie im dazugehörigen Narkoseprotokoll (vgl. Abbildung 7) zu sehen ist, zeigt die Patientin einen schweren Blutdruckeinbruch nach Beginn der Loading dose Aprotinin.

Die Patientin wurde mit laufendem Arterenol- und Dopaminperfusor auf die Intensivstation verlegt, der Blutdruck betrug bei Übernahme 90/70 mmHg, der Puls 135/min. Initial waren weiter hochdosiert Katecholamingaben zur Stabilisierung notwendig. Im Verlauf dann Stabilisierung der Patientin mit problemloser Extubation. Als sonstige postoperative Komplikation ist eine eingeschränkte Nierenfunktion zu nennen, hohe Furosemiddosen waren zur Aufrechterhaltung der Diurese erforderlich.

Die Verlegung auf Normalstation erfolgte am 5. postoperativen Tag.

Abbildung 7: Anästhesieprotokoll - schwere allergische Reaktion im Rahmen einer Aprotininreexposition nach 25 Tagen



Fall 2

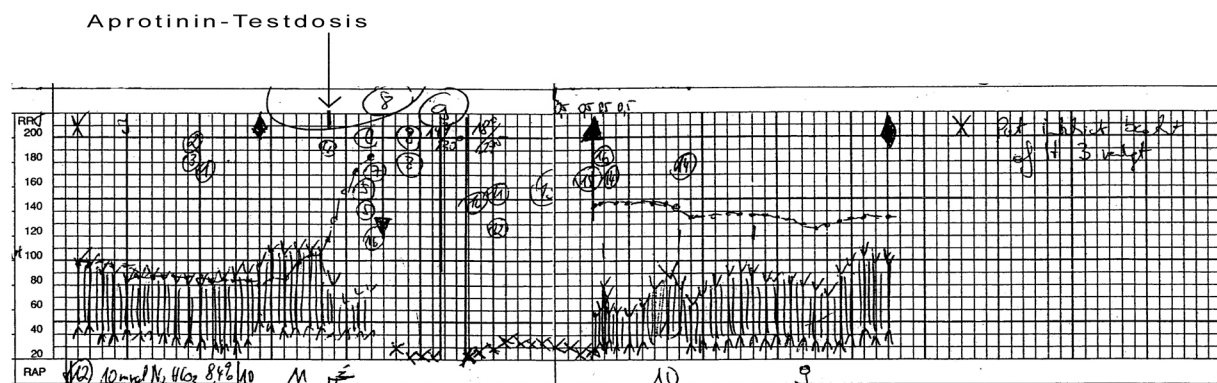
Ein 7-jähriger Junge mit angeborener Pulmonalatresie und weiteren schweren kardialen Fehlbildungen (Transposition der großen Arterien, VSD, Hypoplasie der rechten Pulmonalarterie) unterzog sich seit seinem zweiten Lebensmonat rezidivierend Operationen. In seinem ersten Lebensjahr wurde während einer ersten Operation ein aortopulmonaler Shunt ohne Gabe von Aprotinin gelegt. Dieser wurde nach 3 Jahren in einer zweiten Operation unter Gabe von $3,99 \times 10^5$ KIU Aprotinin und nochmals nach 7 Jahren in einer dritten Operation unter Gabe von $1,5 \times 10^6$ KIU Aprotinin erneuert. Während der zweiten und dritten Operationen wurde komplikationslos Aprotinin verabreicht. Die erste Reexposition fand 4 Jahre nach Erstexposition unter H1-/H2-Blockade und Dexamethason statt. Da die Sauerstoffsättigung postoperativ nach der dritten Operation weiterhin unzufriedenstellend war, wurde 22 Tage später eine Revisionsoperation notwendig. Eine erneute Aprotininexposition (somit Re-Re-Exposition) fand statt.

Wie im Narkoseprotokoll ersichtlich (vgl. Abbildung 8) reagierte der Patient auf die Gabe der Aprotinintestdosis von 1×10^4 KIU sofort mit einem Blutdruckabfall von systolisch 100 mmHg auf 60 mmHg, die Herzfrequenz stieg von 100/min auf 185/min. Die venöse Kanülation für die Herz-Lungen-Maschine gestaltete sich wegen einer starken Blutung aus der Kanülationsstelle kompliziert. Die HLM konnte 20 Minuten nach Aprotininingabe begonnen werden. Trotz permanenter intraoperativer Dopamin- und Arterenolgabe über den Perfusor, ergänzt um mehrmalige Adrenalin- und Arterenolbolusgaben war der

Perfusionsdruck an der HLM niedrig mit 20 - 30 mmHg. Die Gesamtdauer der Operation betrug 4 Stunden und 20 Minuten, die Dauer der extrakorporalen Zirkulation 1 Stunde und 31 Minuten. Der Patient wurde mit laufendem Arterenol- und Dopaminperfusor auf die Intensivstation verlegt, der Blutdruck betrug bei Übernahme 90/40 mmHg, der Puls 150/min. Initial waren weiter hochdosiert Katecholamingaben zur Stabilisierung notwendig. Die Extubation erfolgte problemlos am 1. postoperativen Tag, die Katecholamine konnten ab dem 5. postoperativen Tag abgesetzt werden.

Der Patient konnte am 6. postoperativen Tag auf Normalstation entlassen werden. Der weitere postoperative Verlauf gestaltete sich problemlos.

Abbildung 8: Anästhesieprotokoll – schwere allergische Reaktion im Rahmen einer Aprotininreexposition nach 22 Tagen



Erwähnenswert ist, dass sich der Junge nach dieser Operation, in der der allergische Zwischenfall auftrat, noch drei weiteren Operation unterziehen musste, wovon nochmals eine unter Aprotinigungabe stattfand. Die erste Nachoperation fand drei Monate nach dem allergischen Zwischenfall ohne Verwendung von Aprotinin statt, die zweite nach 6 Jahren unter erneuter Aprotininexposition - diesmal ohne Hypersensitivitätsreaktion. In der dritten Folgeoperation, die drei Monate nach der zweiten stattfand, wurde auf das Aprotinin verzichtet.

Fall 3

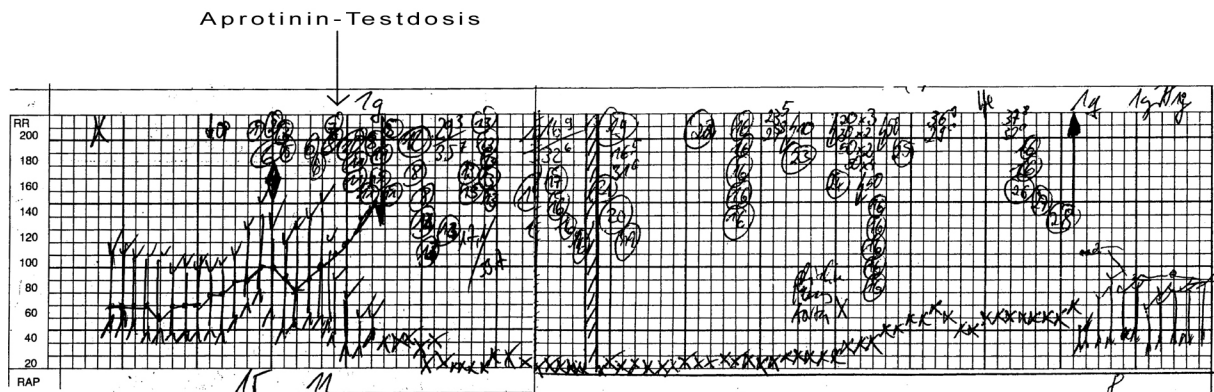
Eine Patientin, die an einem kongenitalen Herzfehler (Pulmonalatresie und VSD, offener Ductus arteriosus Botalli, multiple aorto-pulmonale Kollateralen) litt, unterzog sich seit ihrem 9. Lebensjahr mehreren Herzoperationen. Da diese nicht im Deutschen Herzzentrum München stattfanden, waren genaue Daten hinsichtlich einer Aprotininvorexpositionen nicht zu erheben. Ihre vierte Operation (AKE, TK-Anuloplastik und Rechtsventrikulär-pulmonalarterieller Conduit), die 9 Jahre nach der letzten auswärtigen Operation stattfand, wurde am Deutschen Herzzentrum München unter Verwendung von $3,5 \times 10^6$ KIU Aprotinin durchgeführt.

Nach 22 Tagen wurde eine fünfte Operation mit einer rechtspulmonalarteriellen Erweiterung und eines VSD-Verschlusses durchgeführt. Nach Gabe der Aprotinintestdosis von 1×10^4 KIU zeigte die Patientin einen Bronchospasmus und einen Blutdruckabfall von systolisch 150 mmHg auf 50 mmHg, die Herzfrequenz stieg von 80/min auf 150/min. Trotz massiver Vasopressorgabe (per Bolus und Perfusor) zeigte sie schlechte Kreislaufverhältnisse mit einem Perfusionsdruck von 20 mmHg an der HLM. Die Gesamtdauer der Operation betrug 9 Stunden und 10 Minuten, die Dauer der extrakorporalen Zirkulation 4 Stunden und 50 Minuten, einmal musste operationsbedingt ein kurzzeitiger Kreislaufstillstand (über 4 Minuten) gemacht werden. Das in Abbildung 9 eingefügte Narkoseprotokoll zeigt die schwere Kreislaufdepression nach Gabe von Aprotinin. Nach dem Abgang von der HLM zeigte sich eine schwere Verbrauchskoagulopathie und fehlende Diurese.

Auch nach Verlegung auf die Intensivstation waren nur marginale Kreislaufverhältnisse zu erhalten. Am selben Tag wurde sie 3 Stunden postoperativ bei Hb-Abfall zum Ausschluss einer intrathorakalen Blutungsquelle rethorakotomiert. Dabei zeigte sich eine ubiquitäre Blutung bei diffuser hochgradiger Blutungsneigung ohne Anzeichen einer Thrombenbildung, eine lokale Blutungsquelle konnte ausgeschlossen werden.

Am nächsten Tag verstarb die Patientin im Multiorganversagen.

Abbildung 9: Anästhesieprotokoll - schwere allergische Reaktion im Rahmen einer Aprotininreexposition nach 22 Tagen



Retrospektiv ist zu sagen, dass bei der Patientin neben der schweren allergischen Reaktion, die anhand dieses Narkoseprotokolls gut nachzuvollziehen ist, auch eine komplizierte langwierige Operation vorlag und die Patientin nicht unmittelbar an der allergischen Reaktion, sondern vielmehr im Multiorganversagen 23 Stunden nach Operationsbeginn auf der Intensivstation verstarb.

4.5 Antikörperstudie

Drei der oben erwähnten Patienten (die Patientin mit der moderaten Reaktion und die Patienten Fall 1 und 2 mit der schweren Reaktion) waren in eine multizentrische Studie, die von 1995 - 1996 an 5 deutschen kardiochirurgisch tätigen Zentren durchgeführt wurde, eingeschlossen (Dietrich, W., 2001). Diese Studie evaluierte mittels präoperativer und postoperativer Antiaprotinin-IgG- und Antiaprotinin-IgE-Antikörperbestimmung aprotininreexponierte Patienten in diesem Zeitraum. Insgesamt wurden 121 Patienten untersucht, es wurden 3 anaphylaktische Reaktionen dokumentiert – 2 schwere Reaktionen und 1 moderate Reaktion. Dies sind die unter Punkt 4.4.1 und 4.4.2 (Fall 1 und 2) beschriebenen Fälle.

Die Blutabnahmen zur Antikörperbestimmung erfolgten präoperativ vor Narkoseeinleitung und postoperativ nach 5 - 7 Tagen. Im Falle einer allergischen Reaktion wurden zusätzliche Blutabnahmen bei Eintreffen auf der Intensivstation, 3 Wochen und 3 Monate postoperativ vorgenommen.

Die präoperativen IgG-Konzentrationen waren bei 5 von 121 reexponierten Patienten hoch (= 4%), bei 13 von 121 nachweisbar (= 11%) und negativ in 103 Fällen (= 85%). Während bei den drei Patienten, die mit einer anaphylaktischen Reaktion auf die wiederholte Gabe von Aprotinin reagierten, präoperativ hohe IgG-Konzentrationen nachgewiesen werden konnten, zeigte keiner der Patienten mit niedrig nachweisbaren bzw. negativen IgG-Konzentrationen eine allergische Reaktion. Die präoperativen IgE-Konzentrationen waren bei 5 Patienten erhöht. Zwei der Patienten mit einer Hypersensitivitätsreaktion zeigten positive IgE-Antikörper. Postoperativ stiegen die IgG- und IgE-Antikörper in Relation zu den präoperativen Konzentrationen signifikant an (Dietrich, W., 2001).

5 Diskussion

5.1 Inzidenz allergischer Reaktionen auf Aprotinin

In der vorliegenden Arbeit konnten in einer retrospektiven Auswertung prospektiv erhobener Daten des bisher größten untersuchten Patientenkollektivs mit insgesamt 12403 Aprotininexpositionen - darunter 801 Reexpositionen - 23 anaphylaktische Reaktionen auf Aprotinin gezeigt werden. 11 Reaktionen ($11/11602 = 0,1\%$) fanden bei Erstgabe und 12 Reaktionen ($12/801 = 1,5\%$) bei wiederholter Aprotinigungabe statt. Im Vergleich zu den erstexponierten Patienten nahm bei der reexponierten Patientenpopulation sowohl der klinische Schweregrad der allergischen Reaktion als auch die prozentuale Häufigkeit eines allergischen Zwischenfalls zu, dies insbesondere in einer Subanalyse des Reexpositionszeitraumes. Alle schweren allergischen Reaktionen waren bei den reexponierten Patienten und da wiederum bei den Reexpositionen innerhalb der ersten 6 Monate zu finden.

5.1.1 Inzidenz bei Erstexposition

Bei den erstexponierten Patienten fand sich eine Inzidenz von 11 Reaktionen auf 11602 Patienten, das entspricht 0,1%. Darunter waren 5 moderate und 6 fragliche Reaktionen. Die Inzidenz von Hypersensitivitätsreaktionen bei bisher nicht exponierten Patienten ist schwierig zu interpretieren. 6 der 11 Reaktionen wurden als fraglich eingestuft. 10 der 11 Reaktionen fanden bei Erwachsenen statt. Eventuell kommt eine vorherige „versteckte“ Exposition z.B. durch aprotininhaltige Fibrinkleber in Frage. Dafür spräche auch die hohe Anzahl von Erwachsenen, die durch ihr höheres Lebensalter eine größere Wahrscheinlichkeit einer vorherigen Exposition im Rahmen von operativen Eingriffen haben.

Des Weiteren wurden 6 Reaktionen auf die Testdosis festgestellt. Diese Tatsache in Verbindung mit dem Fakt, dass 3 dieser Reaktionen auf die Testdosis als fraglich eingestuft wurden, lässt die Frage nach der richtigen Einschätzung der Situation aufkommen. Auch geringfügige hämodynamische Reaktionen während der Medikamentengabe können als „Reaktion“ gewertet werden. Im Zweifel wurde die Beurteilung des anwesenden Anästhesisten, der die Reaktion intraoperativ als allergisch eingeordnet hatte, übernommen, auch wenn sich das retrospektiv aus den vorliegenden Unterlagen nicht nachvollziehen lässt.

Differentialdiagnostisch kommen auch pseudoallergische oder anaphylaktoide Reaktionen in Frage. Diese sind klinisch nicht zu unterscheiden von „echten“ allergischen Reaktionen und kommen entweder durch direkte Medikamentenwirkung oder durch medikamenteninduzierte Mediatorenfreisetzung zustande.

Diese Zahlen decken sich mit denen anderer Studien, wobei wenig Daten hinsichtlich der prozentualen Häufigkeit einer Reaktion bei Erstexposition zu finden sind, da sich die meisten Untersuchungen mit dem Auftreten anaphylaktischer Reaktionen bei Reexposition beschäftigen. Die Häufigkeit von allergischen Reaktionen bei Erstexposition liegt in anderen Arbeiten geschätzt zwischen 0,1% und 1% (Pecquet, C., 2000; Jaquiss, R. D., 2002). Ebenso wenig sind die Schweregrade der Reaktionen in den anderen Studien genau zu eruieren. Allein Jaquiss (Jaquiss, R. D.; 2002) nimmt eine Einteilung in Typ A- und Typ B-Reaktion vor (Typ A = Hautsymptome, Typ B = Kreislaufinstabilität) und beschreibt bei 681 erstexponierten Patienten 7 anaphylaktische Reaktionen, wovon 2 einer Typ A-Reaktion und 5 einer Typ B-Reaktion zugeordnet wurden.

Des Weiteren gibt es einzelne Fallberichte zu anaphylaktischen Reaktionen bei Aprotininerstexposition, wobei in den Veröffentlichung teilweise die Frage nach einer vielleicht versteckten früheren Aprotininexposition nicht geklärt werden kann (Pecquet, C., 2000; Almodovár, L. F., 2005; Bayo, M., 1994; Cohen, D. M., 1999).

5.1.2 Inzidenz bei Reexposition

In diesem Patientenkollektiv wurde im Rahmen der 12403 Aprotininexpositionen bei 801 Eingriffen Aprotinin wiederverwendet, das entspricht 6,7%. Unter diese 801 Reexpositionen fielen 605 einfache Reexpositionen und 92 Mehrfachreexpositionen (83 Re-Re-Expositionen, 6 Re-Re-Re-Expositionen und 3 Re-Re-Re-Re-Expositionen).

Es zeigte sich ein vom Zeitpunkt der Reexposition abhängiges Risiko mit signifikanter Reduktion der Inzidenz eines allergischen Zwischenfalles nach Ablauf von 6 Monaten und nochmals nach 12 Monaten. Gemittelt zeigt sich hinsichtlich des Auftretens anaphylaktischer Reaktionen im Rahmen einer Aprotininreexposition eine Inzidenz von 4,1% innerhalb der ersten 6 Monate versus 1,9% nach Ablauf der 6 Monate bis zum ersten Jahr und 0,4% nach einem Jahr.

Postuliert man eine Antikörper vermittelte Reaktion im Rahmen eines anaphylaktischen Geschehens, so ist es sehr unwahrscheinlich, dass bei den Patienten, die innerhalb der ersten

drei Tage reexponiert werden, aufgrund noch nicht stattgehabter Antikörperbildung eine anaphylaktische Reaktion stattfindet.

Werden die Aprotininreexpositionen während der ersten drei Tage nach vorangegangener Operation mitgerechnet, ergibt sich eine Inzidenz für allergische Reaktionen von 4,2% innerhalb der ersten 30 Tage und von 4,1% für das erste halbe Jahr. Wohingegen diese Inzidenzen bei Nichtbeachtung dieses Zeitintervalls auf 7,4% innerhalb des ersten Monats und auf 5,3% innerhalb des ersten halben Jahres steigen:

Inzidenz anaphylaktischer Reaktionen 7,4 % (4/54) Tag 4 - 30 Inzidenz anaphylaktischer Reaktionen 5,3 % (8/152) Tag 4 - 180
Versus
Inzidenz anaphylaktischer Reaktionen 4,2 % (4/96) Tag 0 - 30 Inzidenz anaphylaktischer Reaktionen 4,1 % (8/194) Tag 0 - 180

In der Untergruppe der mehrfach reexponierten Patienten war die Häufigkeit einer allergischen Reaktion 4,3% (4/92), dabei fanden zwei Reaktionen (eine moderate und eine schwere) bei Reexposition innerhalb der ersten 6 Monate und zwei (eine moderate und eine fragliche) nach Ablauf von 6 Monaten statt. Hier könnte ein Boostereffekt eine Rolle gespielt haben, insbesondere da eine antikörpervermittelte Reaktion im Rahmen des allergischen Geschehens postuliert wird.

Im Literaturvergleich finden sich Veröffentlichungen zu anaphylaktischen Reaktionen auf Aprotinin bei Reexposition in der Regel als Fallberichte (Beierlein, W., 2000; Scheule, A. M., 1998; Proud, G., 1976; LaFerla, G. A., 1984; Orsel, I., 1997; Oswald, A. M., 2003; Ryckwaert, Y., 1999; Scheule, A. M., 1997; Diefenbach, C., 1995; Kon, N. F., 1994; Cottineau, C., 1993).

Desweiteren finden sich mehrere Veröffentlichungen mit Daten eines größeren Patientenkollektivs, die bis auf die Untersuchung von Dietrich (Dietrich, W., 1997), retrospektiv erhoben wurden. Die Inzidenzen allergischer Reaktionen auf Aprotinin schwanken dabei von 0,5% bei Ceriana (Ceriana, P., 1995) bis zu 5,8% bei Schulze (Schulze, K., 1993) (Dietrich, W., 1997; Jaquiss, R. D., 2002; Freeman, J. G., 1983).

Jaquiss (Jaquiss, R. D., 2002) erfasste im Rahmen von pädiatrischen Herz-Thoraxchirurgischen Eingriffen 184 Reexpositionen. Drei anaphylaktische Reaktionen waren zu

verzeichnen, das entspricht einer Inzidenz von 1,6% (3/184). Er differenzierte als einziger unter den Studien zur Häufigkeit anaphylaktischer Reaktionen zwischen einfacher Reexposition und mehrfacher Reexposition. Die 184 Reexpositionen ließen sich in 150 einmalige Reexpositionen mit zwei allergischen Reaktionen, das entspricht 1,3% (2/150), und in 34 Mehrfachreexpositionen mit einer allergischen Reaktion, d.h. 2,9% (1/34), unterteilen.

Dietrich (Dietrich, W., 1997) fand bei 248 Reexpositionen 7 allergische Zwischenfälle, das entspricht einer Inzidenz von 2,8% (7/248). Es ist die einzige vorliegende Arbeit, die die Inzidenz abhängig vom Reexpositionszeitpunkt untersucht und feststellt, dass die Inzidenz innerhalb des ersten halben Jahres deutlich höher ist als die nach Ablauf des ersten halben Jahres. Die Patienten wurden je nach Reexpositionsdatum in zwei Gruppen aufgeteilt: Gruppe 1 (insgesamt 111 Patienten) wurde innerhalb von 6 Monaten und Gruppe 2 (insgesamt 137) nach 6 Monaten reexponiert. In Gruppe 1 fanden 5 allergische Reaktionen statt, d.h. es reagierten 4,5% (5/111) allergisch. In Gruppe 2 wurden 2 Reaktionen dokumentiert, d.h. bei 1,5% (2/137) fand eine allergische Reaktion statt.

Ceriana (Ceriana, P., 1995) stellt in seinem Fallbericht eine anaphylaktische Reaktion bei Aprotininreexposition nach 22 Tagen mit schwerer Kreislaufbeteiligung vor. Dies war in ihrer Abteilung der erste allergische Zwischenfall auf Aprotinin nach Exposition von mehr als 3000 Patienten, darunter ca. 200 Reexpositionen. Somit ergab sich eine Inzidenz von 0,5% (1/200).

Schulze (Schulze, K., 1993) untersuchte von 1989 bis 1992 insgesamt 2296 Patienten, die sich in diesem Zeitraum einem thorakalen Aortenersatz unter Einsatz von Aprotinin unterzogen. Von diesen wurden 48 Patienten reexponiert, davon zeigten zwei eine schwere Reaktion, das entspricht 4,2% (2/48). Im Anhang der Arbeit erwähnt er, dass im Zeitraum bis zur Veröffentlichung der Arbeit noch 38 Patienten zusätzlich reexponiert wurden. Dabei fanden 3 weitere anaphylaktische Reaktionen statt, so dass er die Inzidenz einer allergischen Reaktion auf Aprotinin mit 5,8% (5/86) angab.

Freeman (Freeman, J. G., 1983) veröffentlichte seine Daten zum Gebrauch des Aprotinin als konservative Therapiemethode bei Patienten mit Magenkarzinomen. Er dokumentierte bei 136 Patienten 2 anaphylaktische Reaktionen, das entspricht 1,5% (2/136). Eine wurde als mild mit rein kutanen Symptomen klassifiziert, die andere als schwer mit Kreislaufbeteiligung - es stellte sich retrospektiv heraus, dass dieser Patient zuvor schon Aprotinin erhalten hatte. Eine genaue Aufschlüsselung der Zahlen in Erst- und Reexposition wurde nicht gemacht.

Tabelle 9: Übersichtstabelle über allergische Reaktionen bei Aprotininreexposition in verschiedenen Arbeiten

Autor	Aktuelle Arbeit	Jaquiss 2000	Dietrich 1997	Ceriana 1995	Schulze 1993*	Freeman 1983
# Expositionen	12403	865	>6000	>3000	2296	136
#Reexpositionen	801	184	248	200	48	?
# allergische Reaktion bei Reexposition	12=1,5%	3=1,6%	7=2,8%	1=0,5%	2=4,2%	1
Tag 0-3	0/42=0%	?	Monat 0-6:	0	0	?
Tag 4-30	4/54=7,4%	?	5/111=4,5%	0	0	?
Tag 30-180	4/98=4,1%	?		1	2	?
nach 6.Monat	4 /607=0,7%	?	2/137=1,5%	0	0	?
# schwere Reaktionen	5	3	3	1	2	1

* in derselben Veröffentlichung wird in einem letzten Absatz erwähnt, dass zwischenzeitlich 38 Patienten mehr reexponiert wurden, wovon 3 eine anaphylaktische Reaktion zeigten. Damit stieg die Inzidenz in dieser Arbeitsgruppe von 4,2% (2/42) auf 5,8% (5/86).

? eine genaue Aufschlüsselung nach Reexpositionszeitraum ist nicht erfolgt

In Tabelle 9 werden nochmals die verschiedenen Studien in einem Überblick zusammengestellt. Auffallend sind die Differenzen hinsichtlich der Häufigkeit anaphylaktischer Reaktionen bei Reexposition in den verschiedenen Arbeiten. Die angegebenen Inzidenzen bewegen sich zwischen minimal 0,5% (Ceriana, P., 1995) und maximal 5,8% (Schulze, K., 1993). Wird der Reexpositionszeitraum genauer differenziert, zeigt sich in unserem Patientengut sogar eine Inzidenz von 7,4%. Zum Teil lässt sich das vielleicht mit inkompletter Datensammlung oder übersehenen und nicht dokumentierten leichten Reaktionen erklären. Es gibt eine breite Variation von Symptomen einer anaphylaktischen Reaktion, wobei die Diagnosestellung zusätzlich durch die Möglichkeit vieler anderer Manipulationen und Komplikationen während einer kardiochirurgischen Operation erschwert wird.

Übereinstimmende Daten finden sich, wenn die in dieser Arbeit beschriebenen Inzidenzen bei Reexposition in einem großen Patientenkollektiv mit denen der Untersuchung von Dietrich (Dietrich, W., 1997) verglichen werden. Beide Datensätze weisen insbesondere in den ersten 6 Monaten nach Vorexposition ein signifikant höheres Risiko im Vergleich zu einer späteren

Reexposition auf (aktuelle Arbeit: $8/194 = 4,1\%$ vs. $4/607 = 0,7\%$, $p < 0,05$; Dietrich et al 1997: $5/111 = 4,5\%$ vs. $2/137 = 1,5\%$, $p < 0,05$).

Die erhöhte Inzidenz allergischer Zwischenfälle bei Reexposition und insbesondere in den ersten 6 Monaten nach Vorexposition deckt sich mit den Ergebnissen einer Literaturanalyse durch Beierlein (Beierlein, W., 2005). Dieser analysierte die veröffentlichten Arbeiten zur Häufigkeit anaphylaktischer Reaktionen auf Aprotinin während 40 Jahren klinischen Gebrauchs (1963 - 2003). 80% der Reaktionen traten bei Reexposition auf, mit einer Akkumulation von allergischen Zwischenfällen in den ersten 3 Monaten nach Vorexposition (vgl. Abbildung 10). In dieser Übersichtsarbeit wurden insgesamt 66 Arbeiten analysiert, die 122 Patienten mit 124 Aprotinin-induzierten Hypersensitivitätsreaktionen vorstellten (vgl. Abbildung 11).

Abbildung 10: Hypersensitivitätsreaktionen bei Aprotininreexposition 1963-2003 nach Reexpositionszeitraum (Beierlein, W., 2005, S. 743)

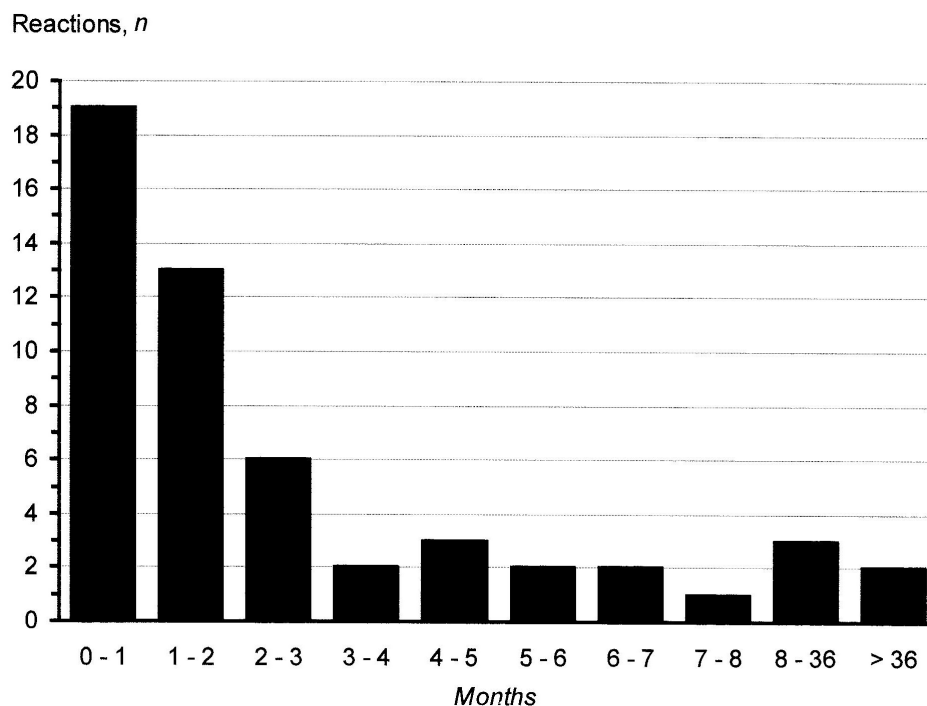
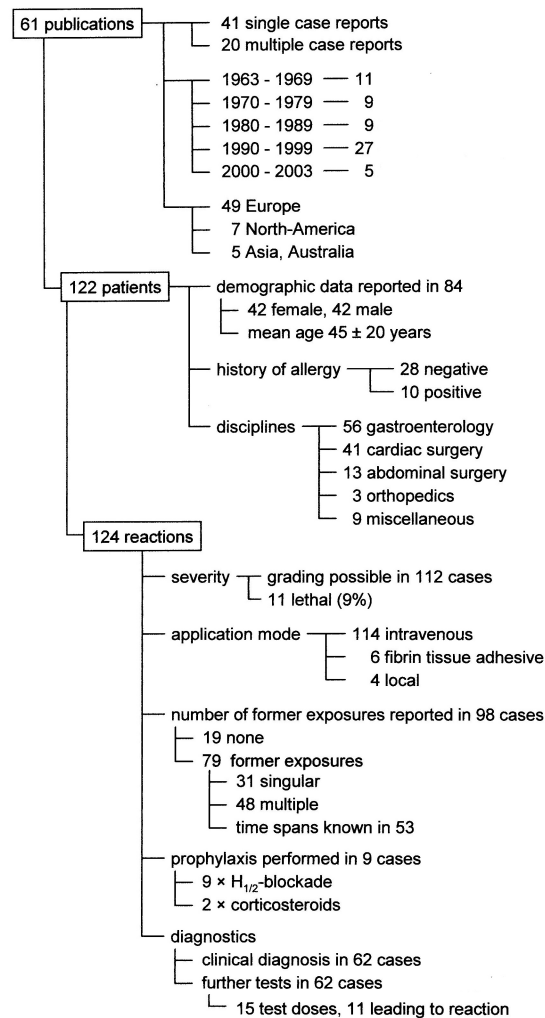


Abbildung 11: Übersicht über aprotinininduzierte Hypersensitivitätsreaktionen im Zeitraum 1963 - 2003 (Beierlein, W., 2005, S. 742)



Die abnehmende Wahrscheinlichkeit einer allergischen Reaktion bei Reexposition im Lauf der Zeit - insbesondere nach 6 Monaten - deckt sich mit anderen Studien, die ähnliche Trends beobachtet und beschrieben haben (Dietrich, W., 2001; Beierlein, W., 2005; Dietrich, W., 1997).

Einige chirurgische Prozeduren beinhalten ein erhöhtes Risiko einer anaphylaktischen Reaktion. Dies ist nicht durch die Operation selbst bedingt, sondern durch die mögliche Notwendigkeit einer Reintervention nach erster Operation. Darunter fallen insbesondere Korrekturoperationen kongenitaler Herzfehler (Shuntrevision oder zweizeitige Operation bei hypoplastischen linkem Ventrikel) (Martinelli, L., 1996), Mitralklappenersatz (Diefenbach,

C., 1995) oder Implantation eines linksventrikulärem Unterstützungssystems mit nachfolgender Herztransplantation (Ceriana, P., 1995). Die meisten allergischen Reaktionen - auch bei den Patienten, die in dieser Arbeit beschrieben werden - fanden im Rahmen dieser Eingriffe statt.

5.1.3 Unsicherheit bei der Ermittlung der Inzidenz

Unter klinischen Bedingungen kann es schwierig sein, allergische Reaktionen und das in Frage kommende Agens zu identifizieren. Die Patienten sind in der Regel von einem Operationstuch bedeckt, dadurch sind Hautmanifestationen nicht sofort zu erkennen. Änderungen in der Hämodynamik können auch Ursache der chirurgischen Manipulation am Herzen sein. Gerade geringe Änderungen der Hämodynamik im Rahmen milder allergischer Reaktionen können übersehen werden. Im gegenteiligen Fall können auch Veränderungen der Kreislaufparameter, die operationstechnisch bedingt sind, im Zweifel als allergische Reaktionen fehlinterpretiert werden. Nichtsdestoweniger sind schwere Reaktionen gut zu erkennen: die Patienten sind vasoplegisch und trotz Vasopressorgabe ist es schwierig einen adäquaten Perfusionsdruck an der HLM aufrechtzuerhalten.

Will man die Inzidenz allergischer Reaktionen auf ein bestimmtes Medikament berechnen, so entspricht der Zähler den stattgehabten anaphylaktischen Reaktionen auf dieses Medikament und der Nenner der genauen eingesetzten Menge desselben (Fisher, M., 1994). Dabei gibt es jedoch einige Unwägbarkeiten.

Da der Zähler den stattgehabten anaphylaktischen Reaktionen auf ein bestimmtes Medikament entspricht, ist diese Zahl von verschiedenen Faktoren abhängig:

- ein Zwischenfall muss als fragliche anaphylaktische Reaktion erkannt und
- weiteruntersucht werden
- eine gute Dokumentation und Erfassung aller Fälle ist notwendig
- eine eindeutige Differenzierung in anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen ist wichtig

Axon zitiert in seiner Veröffentlichung über Anaphylaxie und Anästhesie eine Untersuchung, die berichtet, dass selbst in Frankreich, das seit 1985 ein nationales System zur Erfassung von allergischen anästhesiologischen Zwischenfällen hat, geschätzte 30% anaphylaktischer Reaktionen nicht berichtet werden (Axon, A. D., 2004).

Ebenso kann es Schwierigkeiten bei der Ermittlung des Nenners geben, das heisst der genauen eingesetzten Menge eines bestimmten Medikaments. Ein Vorgehen kann darin bestehen, Verkaufszahlen der pharmazeutischen Konzerne in Korrelation zu setzen zu anästhesiologischen Erhebungen über den Gebrauch desselben Medikaments in Krankenhäusern (Axon, A. D., 2004; Laxenaire, M. C., 2001). Dies bezieht sich insbesondere auf die Medikamente, die regelmäßig im Rahmen anästhesiologischer Verfahren verwendet werden und bei denen genaue Zahlen bzw. Mengenangaben schwierig zu dokumentieren sind. Im Rahmen der hier vorliegenden Daten konnte die genaue Menge des zu untersuchenden Medikamentes bzw. die Anzahl der Expositionen genau erfasst werden (= Nenner), während - wie schon zuvor erwähnt - eine Unter- bzw. Überbewertung von intraoperativen Kreislaufveränderungen und eine entsprechende Einordnung als allergischer bzw. nicht-allergischer Zwischenfall den Zähler beeinflussen kann.

5.2 Analyse der Schweregrade der Reaktionen

Betrachtet man den klinischen Schweregrad der anaphylaktischen Reaktionen, so sind bei den erfassten Reaktionen bei Erstexposition, neben den als fraglich eingeordneten Reaktionen, nur moderate allergische Reaktionen zu finden, die sich unter adäquater medikamentöser Therapie problemlos stabilisieren ließen. Im Gegensatz dazu zeigten sich alle schweren allergischen Reaktionen bei den reexponierten Patienten, und da wiederum nur bei den Reexpositionen innerhalb der ersten 6 Monate (nach Ablauf der ersten 3 postoperativen Tage).

Bei genauer Betrachtung unserer am Deutschen Herzzentrum München erhobenen Daten fällt auf, dass alle 5 schweren allergischen Zwischenfälle in den Jahren 1995 bis 1998 stattfanden.

In diesem Zeitraum (1995 - 1998) wurden 7 (5 schwere und 2 moderate) der insgesamt 12 allergischen Reaktionen bei Reexposition dokumentiert. Alle Reexpositionen bei diesen 7 Patienten fanden innerhalb des ersten halben Jahres nach Vorexposition statt: 4 innerhalb des ersten Monats und die restlichen 3 innerhalb des ersten halben Jahres nach Vorexposition.

3 der schweren Reaktionen waren im ersten Monat nach vorangegangener Aprotiningabe (Tag 22, Tag 22 und Tag 25 nach Vorexposition) und 2 innerhalb des ersten halben Jahres (Tag 147 und Tag 154 nach Vorexposition) zu verzeichnen.

Nach 1998 wurden bei Reexposition noch 5 weitere allergische Reaktionen dokumentiert, die sich auf 3 moderate und 2 fragliche Reaktionen verteilten. Davon fand eine moderate

Reaktion bei Reexposition nach 33 Tagen, die anderen beiden moderaten Reaktionen bei Reexposition nach Ablauf von einem halben Jahr statt.

Die Reduktion der schweren Zwischenfälle auf Aprotinin bzw. dass nach 1998 keine schweren anaphylaktischen Reaktionen mehr aufgetreten sind, beruht wahrscheinlich auf zwei Faktoren: zum einen an einer vorsichtig gehandhabten Aprotininreexposition bei potentiell gefährdeten Patienten (insbesondere bei erst kurz zurückliegender Vorexposition) und zum anderen am Einsatz alternativer Antifibrinolytika bei Risikopatienten. Obwohl die absolute Anzahl der Aprotininreexpositionen im Lauf der Jahre zugenommen hat, hat der Anteil der Reexpositionen innerhalb des für allergische Zwischenfälle gefährlichen Zeitraums - nämlich insbesondere Tag 4 bis 30 und Tag 31 bis 180 - abgenommen. Tabelle 10 führt zur Veranschaulichung bzw. Stützung dieser These die Anzahl der Reexpositionen über die Jahre sowie den prozentualen Anteil der im ersten halben Jahr nach Vorexposition durchgeführten Reexpositionen in den Jahren 1995 - 1998 und in den Jahren 1999 - 2003 auf.

Tabelle 10: Anzahl der Aprotininreexpositionen in den Jahren 1995-2003

Jahr	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
#Reexpositionen	83	72	89	68	100	108	118	102	61
#Reexpositionen gesamt	312				489				
#Reexpositionen Tag 4-30	33 (= 10,6%)*				23 (=4,7%)*				
#Reexpositionen Tag 31 -60	27 (=8,7%)*				9 (= 1,8%)*				
#Reexpositionen Tag 61 - 180	36 (=11,5%)*				27 (= 5,5%)*				

* die Prozentzahlen in der Klammer beziehen sich auf den jeweiligen Zeitraum

5.3 Anti-Aprotinin-Antikörper

5.3.1 Allgemeines

Antigenspezifische Antikörper spielen eine entscheidende Rolle im Rahmen von Hypersensitivitätsreaktionen bei Reexpositionen. Dabei kommt den Antikörpern der IgE-Klasse im Rahmen einer anaphylaktischen Reaktion eine Hauptrolle zu, Antikörper der IgG-Klasse können anaphylaktoide Reaktionen durch Einbezug des Komplementsystems auslösen. Solche anaphylaktoiden Reaktionen sind klinisch nicht von den klassischen anaphylaktischen Situationen zu unterscheiden (Hepner, D. L., 2003; Mertes, P. M., 2004).

IgE-Antikörper sensibilisieren Mastzellen und basophile Granulozyten über Bindung an spezifische Oberflächenrezeptoren dieser Zellen. Kommt es nun zu einer Antikörper-Antigen-Verbindung werden Mediatoren freigesetzt, die die klinischen Symptome der Anaphylaxie bewirken (Berg, P. A., 1988).

Die Rolle antigenspezifischer IgG im Rahmen einer allergischen Reaktion auf Aprotinin wird kontrovers diskutiert. Ihre Signifikanz könnte von der Verteilung der Subtypen (IgG1 - IgG4) oder von der IgE/IgG-Ratio abhängen. Es konnte gezeigt werden, dass spezifische IgG-Unterklassen schwere bzw. fatale Reaktionen triggern konnten. Eine mögliche Erklärung dafür wäre eine sogenannte Immunkomplexanaphylaxie, wo Mediatoren durch ein aktiviertes Komplementsystem freigesetzt werden. Eine andere Erklärung wäre die „homozytotrope“ Aktivität der IgG4-Unterklasse mit der Fähigkeit an Mastzellen zu binden und so als Antikörper zu fungieren (Scheule, A. M., 1998).

Aprotinin scheint sowohl IgE- als auch IgG-vermittelte Hypersensitivitätsreaktionen auslösen zu können (Dietrich, W., 2001).

5.3.2 Antikörperbildung und -nachweis

Mehrere klinische Studien untersuchten im Rahmen einer Aprotininexposition Anti-Aprotinin-IgE- und -IgG-Antikörper. Während bei Ruskowski (Ruskowski, H., 1993), bei Pfannschmidt (Pfannschmidt, J., 1995) und bei Merk (Merk, H. F., 1995) nach intravenöser Aprotininapplikation bei Erwachsenen allerdings nur Anti-Aprotinin-IgG-Antikörper nachweisbar waren, konnte Scheule (Scheule, A. M., 1998) bei Kindern, die sich kardiochirurgischen Operationen unter Verwendung von Aprotinin unterzogen, sowohl Anti-

Aprotinin-IgE-Antikörper als auch Anti-Aprotinin-IgG-Antikörper nachweisen. Diese Diskrepanz wird von Scheule durch verschiedene Testmethoden, als auch durch das Patientengut (Kinder vs. Erwachsene) bedingt interpretiert (Scheule, A. M., 1998).

Yanagahira (Yanagihara, Y., 1985) untersuchte Patienten, die intravenös Aprotinin im Rahmen der Therapie einer akuten Pankreatitis erhalten hatten, auf Anti-Aprotinin-IgE-Antikörper und fanden diese bei 32% der Patienten. Hinsichtlich der Anti-Aprotinin-IgG-Antikörper wird keine Aussage gemacht.

Aus den verschiedenen Studien lässt sich jedoch folgern, dass Aprotinin sowohl eine IgE- als auch eine IgG-Antikörperbildung induzieren kann.

Übereinstimmend bei den verschiedenen Untersuchern ist die Tatsache einer zeitabhängigen Immunantwort nach Aprotininexposition (Weipert, J., 1995; Dewachter, P., 1993; Merk, H. F., 1995; Pfannschmidt, J., 1995; Scheule, A. M., 1998; Scheule, A. M., 2000; Dietrich, W., 2001)

Die ersten Antikörpermessungen, die positiv waren, wurden am 5. bis 7. Tag postoperativ durchgeführt, eine weitere Zunahme der IgG-Konzentrationen war in den nächsten Wochen und Monaten zu verzeichnen. Nach einem Jahr kommt es dann wieder zu einer Abnahme der IgG-Konzentrationen, bei einzelnen Patienten kann ein erhöhter Antikörpertiter persistieren (Weipert, J., 1995; Dewachter, P., 1993; Merk, H. F., 1995; Pfannschmidt, J., 1995; Scheule, A. M., 1998; Scheule, A. M., 2000; Dietrich, W., 2001).

Die Tatsache, dass es nach der Antigenpräsentation (= Aprotininerstexposition) erst zu einer Antikörperbildung in den ersten postexpositionellen Tagen kommen muss, deckt sich mit unseren klinischen Ergebnissen, dass in den ersten 3 postoperativen Tagen eine erneute Aprotininexposition ohne Gefahr eines allergischen Zwischenfalles durchgeführt werden kann (Weipert, J., 1995; Dietrich, W., 2001).

Der weitere Antikörperverlauf stimmt auch mit unseren klinischen Daten hinsichtlich der zeitabhängigen Wahrscheinlichkeit allergischer Reaktionen auf Aprotinin überein und unterstreicht die Tatsache, dass Immunreaktionen auf Aprotinin abhängig vom Reexpositionszeitraum sind.

Auch die Applikationsart beeinflusst die Antikörperbildung. Scheule (Scheule, A. M., 1999) untersuchte im Rahmen einer Antikörperbestimmung bei Aprotininexposition neben dem zeitlichen Verlauf der Antikörpermenge die Unterschiede in der immunologischen Antwort bei Erwachsenen auf die Art und Weise der Exposition: lokale Aprotinigungabe als Bestandteil

von Fibrinklebern versus hochdosierte intravenöse Aprotiningabe versus kombinierte Aprotiningabe (d.h. lokale topische als auch intravenöse Exposition).

Er konnte bei keinem der Patienten präoperativ Antiaprotininantikörper nachweisen. Während postexpositionell keine Aprotininspezifischen IgEs gefunden werden konnten, wurde aprotininspezifisches IgG bei allen Expositionstypen nachgewiesen, in der Subgruppenanalyse waren insbesondere IgG1 und IgG4 zu finden.

3,5 Monate nach Exposition betrug die Prävalenz von Aprotininspezifischen IgG in der Gruppe der lokal mit Fibrinkleber exponierten Patienten 33 % (15/45), 28 % (13/46) in der intravenös behandelten Gruppe und 69 % (41/59) in der Patientengruppe, die kombiniert exponiert wurde. Nach 13,3 Monaten war die IgG-Prävalenz 10 % (4/41) in der Gruppe mit der topischen Applikation, 31 % (13/42) bei den intravenös exponierten Patienten und 49 % (28/57) bei den kombiniert exponierten Patienten. Aus diesen Zahlen kann gefolgert werden, dass auch eine lokale Aprotiningabe im Rahmen von Fibrinkleberapplikation eine spezifische Immunantwort triggert, die der einer intravenösen Exposition entspricht, und dass bei kombinierter Gabe die Immunantwort gesteigert wird. Auch wenn die Aprotinindosis der topischen Applikation mit im Schnitt 6×10^3 KIU deutlich geringer ist als die intravenöse Applikation mit durchschnittlich 2×10^6 KIU, könnte dieses Phänomen dadurch erklärt werden, dass das Immunsystem durch die Präsenz des bis zu 4 Wochen stabilen aprotininhaltigen Fibrinklebergerinnsels einen dauernden Kontakt zu diesem Antigen hat.

5.3.3 Signifikanz von Anti-Aprotinin-IgE und -IgG

Zur Untersuchung der Signifikanz von Anti-Aprotinin-Antikörpern konnte Dietrich (Dietrich, W., 2001) die Daten einer prospektiven Beobachtungsstudie an 5 kardiochirurgischen Zentren in Deutschland veröffentlichen. Beteiligt war auch das Deutsche Herzzentrum München, wo der dieser Doktorarbeit zugrundeliegende Datensatz erhoben wurde. 3 der hier im Rahmen der Fallberichte erwähnten Patienten mit einer allergischen Reaktion auf Aprotinin wurden hinsichtlich Antikörperbildung und -verlauf untersucht.

Beobachtungszeitraum war 1995 bis 1996. Patienten mit stattgehabter anaphylaktischer Reaktion auf Aprotinin in der Anamnese wurden ausgeschlossen. Ziel der Studie war die Erfassung der Häufigkeit anaphylaktischer Reaktionen auf Aprotinin und die Relation zum Nachweis von Anti-Aprotinin-IgE- und -IgG-Antikörpern. Die IgE- und IgG-Antikörper wurden präoperativ und postoperativ nach 5 bis 7 Tagen bestimmt. Im Fall einer allergischen

Reaktion zusätzlich bei Eintreffen auf der Intensivstation, 3 Wochen und 3 Monate postoperativ. Die Antikörperbestimmung erfolgte mit dem ELISA bzw. einem Immunfluoreszenzassay und dem RAST.

Es konnten insgesamt 121 Reexpositionen bei 117 Patienten erfasst werden, 4 Patienten erhielten während dieser Zeit zweimalig Aprotinin. Diese 117 Patienten teilten sich in 71 Erwachsene und 46 Kinder auf, die Definition für Kinder war Alter < 12 Jahre. Der Reexpositionszeitraum lag zwischen 16 - 7136 Tagen, in 29 Fällen fand die Reexposition innerhalb von 6 Monaten statt. In 3 Fällen kam es zu einer Hypersensitivitätsreaktion, das entspricht 2,5% der Reexpositionen. Bei allen 3 Patienten erfolgte die Reexposition innerhalb eines Monats (22 Tage, 25 Tage und 25 Tage nach vorhergehender Exposition).

In der statistischen Analyse wurden die Patienten nach Reexpositionsintervall (Reexposition innerhalb von 6 Monaten und nach 6 Monaten) kategorisiert, die demographischen Daten gemittelt mit Aufzeigen der Standardabweichung und der prädiktive Wert des Vorhandenseins von IgG- und IgE-Antikörpern für das Auftreten einer anaphylaktischen Reaktion festgelegt.

Bei insgesamt 121 reexponierten Patienten wurde präoperativ bei 84 Personen ein Pricktest vorgenommen (bei 70 Erwachsenen und bei 14 Kindern). Dieser Test war bei allen getesteten Personen negativ.

Die präoperativen IgG-Konzentrationen waren in 5 von 121 reexponierten Patienten hoch (4%), in 13 von 121 nachweisbar (11%) und negativ in 103 Fällen (85%). Während bei den 3 Patienten, die mit einer anaphylaktischen Reaktion auf die erneute Gabe von Aprotinin reagierten, präoperativ die höchsten IgG-Konzentrationen nachgewiesen werden konnten, zeigte keiner der Patienten mit niedrig nachweisbaren bzw. negativen IgG-Konzentrationen eine adverse Reaktion. Nimmt man die hohe IgG-Konzentration als Parameter, so liegt die diagnostische Sensitivität des IgG-Assays bei 100% (3/3), die Spezifität bei 98% (116/118), der prädiktive Wert einer hohen IgG-Konzentration bei 60% (3/5), der prädiktive Wert einer niedrigen bzw. nicht messbaren IgG-Konzentration bei 100% (116/116).

Die präoperativen IgE-Konzentrationen waren bei 5 Patienten erhöht. 2 der Patienten mit einer Hypersensitivitätsreaktion zeigten positive IgE-Antikörper. Die diagnostische Sensitivität des IgE-Assays bei 67% (2/3), die Spezifität bei 97% (111/114), der prädiktive Wert einer hohen IgE-Konzentration lag bei 40%, der prädiktive Wert einer nicht nachweisbaren IgE-Konzentration bei 99%.

Postoperativ stiegen die IgG- und IgE-Antikörper signifikant in Relation zu den präoperativen Konzentrationen. 5 bis 7 Tage postoperativ hatten 13 Patienten hohe IgG-Konzentrationen (12%) und 12 nachweisbare IgG-Konzentrationen (11%) (vgl. Abbildung 11). IgE war bei 8 Patienten deutlich erhöht (7%) und bei 10 Patienten schwach nachweisbar (9%).

Bei den Patienten mit einer allergischen Reaktion auf Aprotinin waren die Anti-Aprotinin-IgG-Antikörper am 6. postoperativen Tag verglichen mit den präoperativen Konzentrationen erhöht. 2 der Patienten mit einer wiederholten Reexposition und einer allergischen Reaktion auf Aprotinin zeigten nach der letzten Operation (= zweite Reoperation) sogar nochmals höhere IgG-Konzentration als bei der vorangegangenen Operation (= erste Reoperation). Ursächlich kommt auch ein Booster-Effekt für den allergischen Zwischenfall bei der Re-Re-Exposition in Frage.

Aus diesen Daten wird gefolgert, dass nicht die Existenz von Anti-Aprotinin-IgG-Antikörpern per se ein prädiktiver Parameter für eine Reaktion war, sondern dass die Höhe des Antikörpertiters der entscheidende Faktor war (Dietrich, W., 2001).

Abbildung 12 stellt die präoperativen und postoperativen Konzentrationen der Anti-Aprotinin-IgG-Antikörper aller Patienten mit messbarem IgG im Rahmen dieser Untersuchung dar. Die IgG-Konzentrationen der 3 Patienten mit einer allergischen Reaktion sind hier mit einer dicken schwarzen Linie dargestellt. Wie aus dieser Darstellung hervorgeht zeigten diese 3 Patienten im Vergleich zu den anderen Patienten die höchsten präoperativ messbaren IgG-Konzentrationen.

Abbildung 12: IgG-Antikörperkonzentrationen und Aprotininreexposition (Dietrich, W., 2001, S. 69)

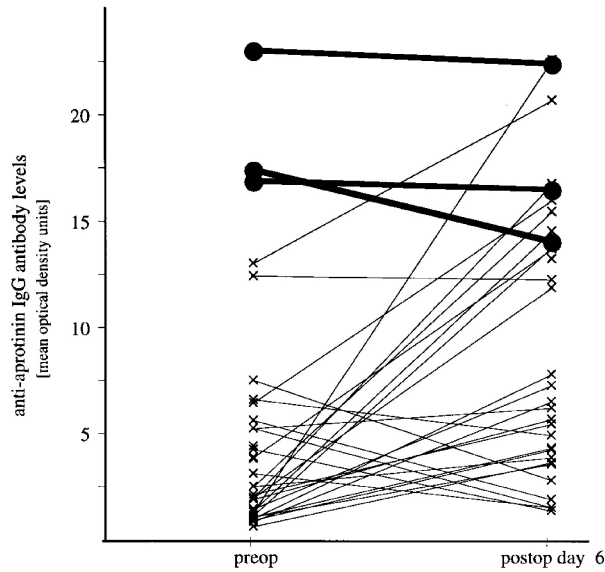
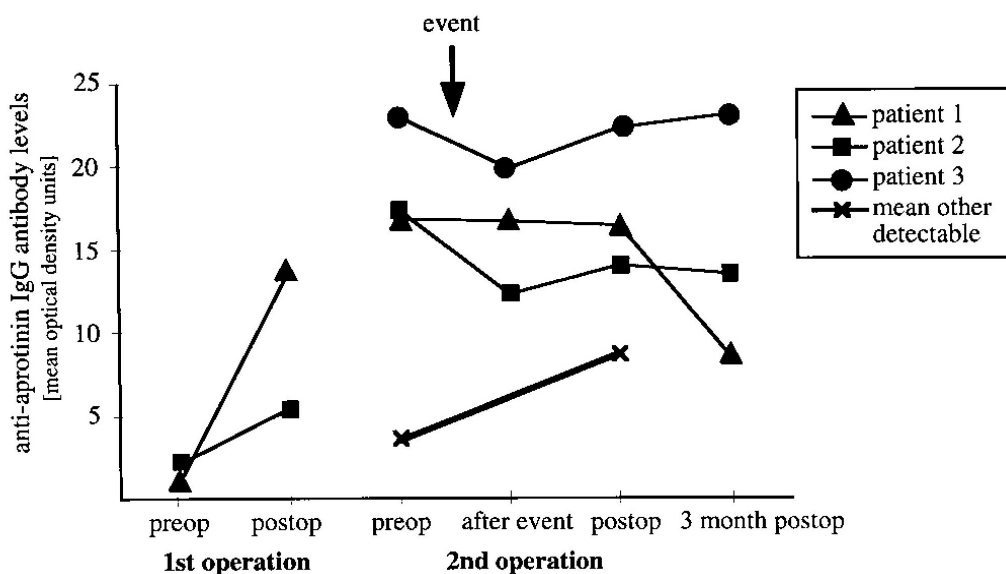


Abbildung 13 verdeutlicht nochmals den zeitabhängigen Antikörperverlauf nach Aprotininexposition. Bei Patient 1 und 2 wurde noch die erste komplikationslose Operation in der Darstellung miterfasst. Zum Vergleich der Antikörperkonzentrationen der Patienten mit allergischer Reaktion (= Patient 1 bis 3) mit dem der nicht-reagierenden Patienten wurde die IgG-Konzentration derselben (als Kreuz markiert) miterfasst.

Abbildung 13: IgG-Antikörperverlauf und Aprotininreexposition (Dietrich, W., 2001, S. 69)



Dem negativ prädiktiven Wert einer nicht messbaren Anti-Aprotinin-IgG-Antikörperkonzentration messen auch Beierlein und Kollegen nach einer ausführlichen Literaturrecherche eine gute diagnostische Bedeutung zu. Sie konnten in ihrer Recherche feststellen, dass kein Patient allergisch auf Aprotinin reagierte, der keine Anti-Aprotinin-Antikörper nachweisbar hatte (vgl. Abbildung 14) (Beierlein, W., 2005).

Abbildung 14: Evaluation von Aprotininspezifischen IgG vor Aprotininreexposition (Beierlein, W., 2005, S. 744)

	Aprotinin Exposures ^a , n			% (95% Confidence Interval)		Predictive Value	
	Total	IgG-Positive	Anaphylaxis	Sensitivity	Specificity	Positive	Negative
Dietrich and colleagues 2001 [80]	121	18	3	100 (29.2–100)	87.3 (80.1–92.1)	16.7 (3.6–41.4)	100 (97.4–100)
Scheule and colleagues 2000 [21]	448	15	1	100 (0–100)	96.9 (95.3–98.5)	6.7 (0.2–32.0)	100 (99.3–100)
Cumulative ^b	569	33	4	100 (39.8–100)	94.9 (92.7–96.4)	12.1 (3.4–28.2)	100 (99.3–100)

^a For reconstruction of the corresponding two-by-two frequency table consider that there was no patient with anaphylaxis in absence of aprotinin-specific IgG; ^b Cumulation limited by different group characteristics: all of Dietrich's patients had at least one documented former exposure, whereas Scheule's group comprised 244 patients with no, 194 with possible, and 10 with documented former aprotinin exposure.

IgG = immunoglobulin G.

Im Gegensatz dazu diskutiert Scheule (Scheule, A. M., 2000) eine größere Bedeutung von Anti-Aprotinin-IgE-Antikörpern im Rahmen anaphylaktischer Reaktionen auf Aprotinin. In der Gruppe der untersuchten Patienten (n = 520) wurde bei 14 von 15 Patienten mit Nachweis von Anti-Aprotinin-IgG-Antikörpern keine allergische Reaktion dokumentiert. Nur bei einer Patientin, die sowohl Anti-Aprotinin-IgE-Antikörper als auch Anti-Aprotinin-IgG-Antikörper zeigte, fand im Rahmen einer Aprotininreexposition innerhalb von 3 Monaten eine schwere allergische Reaktion statt. Aufgrund seiner Daten ist für Scheule das Vorhandensein von Anti-Aprotinin-IgE-Antikörpern suggestiv für die Möglichkeit/Gefahr einer allergischen Reaktion. Wobei zu erwähnen ist, dass diese Patientin auch sehr hohe Anti-Aprotinin-IgG-Antikörper aufwies und die Reexposition in einem - wie auch aus unseren Daten hervorgeht - riskantem Zeitraum stattgefunden hat.

Auch Wüthrich (Wüthrich, B., 1992) berichtet im Rahmen eines Fallberichtes über eine IgE-vermittelte anaphylaktische Reaktion auf Aprotinin. Ein 3-jähriger Junge wurde im Abstand von 2 Monaten zweimalig Aprotinin exponiert und reagierte im Rahmen der zweiten Exposition mit einer moderaten allergischen Reaktion. Bei diesem Jungen konnte nach der ersten Exposition Anti-Aprotinin-IgE-Antikörper mittels RAST mit 3,4 U/ml nachgewiesen werden. Nach stattgehabtem allergischen Ereignis war in den Proben die

Antikörperkonzentration gesunken (0,4 U/ml), weshalb von dem Autor ein Antikörperverbrauch während der allergischen Reaktion und fehlende Neubildung bei Ausbleiben des Antigens vermutet wird.

Diese verschiedenen Arbeiten zeigen, dass noch Bedarf an weiterer Klärung des immunologischen Geschehens im Rahmen aprotininvermittelter Hypersensitivitätsreaktionen besteht. Insbesondere auch im Hinblick auf die Entwicklung geeigneter praktikabler Testsysteme für Anti-Aprotinin-IgE und -IgG im Sinne eines verbesserten Screenings von gefährdeten Patienten (d.h. Patienten mit einer vorangegangenen großen Operation und Patienten mit gesicherter vorheriger Aprotininexposition). Diese Notwendigkeit einer geeigneten Testmethode wird auch noch dadurch gestützt, dass Expositionstests wie z.B. der Pricktest, der normalerweise als Screeningmethode für IgE-vermittelte allergische Reaktionen für andere perioperativ verwendete Medikamente gebräuchlich ist (Mertes, P. M., 2004; Fisher, M., 1994), wegen mangelnder Aussagekraft in der Anwendung für Aprotinin nicht zu empfehlen ist (Dietrich, W., 2001).

5.4 Allergische Reaktionen auf andere anästhesiologische Medikamente

Auch wenn der Schwerpunkt der Datenanalyse auf allergischen Reaktionen nach Aprotiniegabe lag, zeigte sich, dass auch allergische Reaktionen auf andere Medikamente stattfanden. Es konnten 28 Reaktionen auf andere Medikamente als Aprotinin dokumentiert werden: ursächlich waren in 5 Fällen Protamin, in weiteren 5 Fällen Antibiotika und in einem Fall kolloidale Volumenersatzmittel. In 12 Fällen konnte das auslösende Agens nicht identifiziert werden. Bei diesen Patienten konnte Aprotinin als Auslöser der allergischen Reaktion durch den zeitlichen Ablauf der Reaktion ausgeschlossen werden. Klinisch unterschieden sich diese Reaktionen in ihrem Schweregrad von denen auf Aprotinin, in der Regel waren sie nur leicht bis moderat.

Unter den anderen anästhesiologisch gebräuchlichen Medikamenten, die allergische Reaktionen auslösen können, sind insbesondere - und zwar nach wie vor zu 50 bis 70% - Muskelrelaxantien zu finden, gefolgt von Latex mit 12 - 17%, dann Antibiotika mit ca. 15%. Diese Zahlen sind in verschiedenen Studien und Übersichtsarbeiten übereinstimmend (Laxenaire, M. C., 2001; Hepner, D. L., 2003; Mertes, P. M., 2003; Axon, A. D., 2004).

Abbildung 15 zeigt den Anteil perioperativ gebräuchlicher Substanzen an allergischen Reaktionen und die Zu- bzw. Abnahme über die Jahre in Frankreich.

Abbildung 15: Perioperative Substanzen und allergische Reaktionen über die Jahre in Frankreich (Mertes, P. M., 2003, S. 539)

	1984-1989 (n = 821), %	1990-1991 (n = 813), %	1992-June 1994 (n = 1030), %	July 1994-1996 (n = 734), %	1997-1998 (n = 486), %	1999-2000 (n = 518), %
NMBAs	81.0	70.2	59.2	61.6	69.2	58.2
Latex	0.5	12.5	19.0	16.6	12.1	16.7
Hypnotics	11.0	5.6	8.0	5.1	3.7	3.4
Opioids	3.0	1.7	3.5	2.7	1.4	1.3
Colloids	0.5	4.6	5.0	3.1	2.7	4.0
Antibiotics	2.0	2.6	3.1	8.3	8.0	15.1
Others	2.0	2.8	2.2	2.6	2.9	1.3
Total	100	100	100	100	100	100

Results from six consecutive surveys.

n = number of substances responsible, NMBA = neuromuscular blocking agent.

Die allgemeine Inzidenz von anaphylaktischen Reaktionen während anästhesiologischer Prozeduren wird in Australien von Fisher (Fisher, M. M., 1993) auf 1: 10000 bis zu 1: 20000 geschätzt, in Frankreich von Laxenaire (Laxenaire, M. C., 1999) auf 1:13000 in einer Analyse der Jahre 1994 - 1996.

Betrachtet man in einer Subanalyse die hauptsächlich als Auslöser allergischer Reaktionen in Frage kommenden Medikamente, so sind als erstes die Muskelrelaxantien zu nennen. Sie verursachen 50 - 70% aller allergischen Reaktionen auf anästhesiologische Medikamente (Laxenaire, M. C., 2001; Hepner, D. L., 2003; Mertes, P. M., 2003; Axon, A. D., 2004). Sie gehören in der Anästhesiologie zu den wichtigsten Histaminliberatoren. Beinahe alle Muskelrelaxantien besitzen zwei quartäre Ammoniumverbindungen, so dass die Divalenz der Moleküle mehrere Brückenbildungen zwischen IgE-Antikörpern und den basophilen Granulozyten ermöglicht und so zu einer starken Histaminfreisetzung mit teils schweren allergischen Reaktionen führen kann (Theissen, J. L., 1995).

Da quartäre Ammoniumverbindungen häufig Bestandteile von Medikamenten und anderen biologisch aktiven Molekülen sind, kommen sie als Sensibilisierungsmechanismus gegen Muskelrelaxantien in Frage (Fisher, M., 1994; Axon, A. D., 2004). Gemessen am Marktanteil der involvierten Muskelrelaxantien sind Succinylcholin und Rocuronium, gefolgt von Vecuronium und Pancuronium die häufigsten Auslöser für anaphylaktische Reaktionen (Laxenaire, M. C., 2001). Des Weiteren gibt es Kreuzreaktionen zwischen den einzelnen

Muskelrelaxantien, die häufigsten bestehen zwischen Suxamethonium und Decamethonium, Suxamethonium und Gallamin, D-Tubocurarin und Alcuronium sowie Vecuronium und Pancurorium (Fisher, M., 1994). Aus epidemiologischen Erhebungen geht hervor, dass Frauen signifikant häufiger betroffen sind (Theissen, J. L., 1995; Laxenaire, M. C., 2001).

Gefolgt werden die Muskelrelaxantien von Latex als Auslöser von 12 - 17% der perioperativ dokumentierten allergischen Reaktionen (Laxenaire, M. C., 2001; Hepner, D. L., 2003; Mertes, P. M., 2003; Axon, A. D., 2004). Trotz erhöhter Wachsamkeit der Anästhesisten, potentielle Patienten mit einer Latexallergie (Kinder mit Spina bifida, Kinder mit mehreren Operationen, Mitarbeiter des Gesundheitswesens) zu erkennen und in einer Latex freien Umgebung zu arbeiten, ist im Lauf der Jahre die Anzahl der allergischen Reaktionen stabil geblieben (16,6% im Jahr 1996, 16,9% im Jahr 2000) (Mertes, P. M., 2003). Im Sinne von Kreuzreaktionen findet man bei Personen mit einer Latexallergie gelegentlich eine Unverträglichkeit auf gewisse Lebensmittel (z.B. Banane, Kiwi, Mango, Avocado) (Ross, B. D., 1992).

Als dritte große Gruppe kommen die Antibiotika in Frage. Auffällig ist eine deutliche Zunahme der anaphylaktischen Reaktionen auf Antibiotika: von 2,8% der Hypersensitivitätsreaktionen in den Jahren 1990/1991 auf 15,1% von 1999/2000 (Mertes, P. M., 2003). Der Hauptanteil liegt bei den intravenösen Penicillinen, gefolgt von den Cephalosporinen, dann Vancomycin (Mertes, P. M., 2003).

Die Inzidenz allergischer Reaktionen auf kolloidale Volumenersatzmittel scheint im Lauf der Zeit zugenommen haben. 1980 lag der Anteil an allergischen Reaktionen bei 0,03% (Isbister, J. P., 1980). Dagegen waren Kolloide in Untersuchungen von Laxenaire und Mertes im Beobachtungszeitraum von 1997 - 1998 zu 2,7% und von 1999 - 2000 zu 4% an adversen Reaktionen beteiligt (Mertes, P. M., 2003; Laxenaire, M. C., 2001). Führend unter den kolloidalen Volumenersatzmitteln sind Gelatinpräparate, gefolgt von Dextranen und HAES (Mertes, P. M., 2004).

Als seltenere Ursachen kommen intravenöse Hypnotika in Frage. Sie lösten in den Jahren 1997/1998 3,7% der allergischen Reaktionen in Frankreich aus (Mertes, P. M., 2003). Die intravenösen Hypnotika sind zu unterscheiden in:

- Barbiturate: Die Barbiturate unterscheiden sich in wenig Histamin freisetzende wie Pentobarbital und Methohexital und in stark Histamin freisetzende wie Thiopental.

- Etomidate: Etomidate zeigt eine klinisch nicht relevante Histamin liberierende Wirkung. Da es eine sehr hohe Osmolarität hat, führt es bei Injektion zu einer Zerstörung von Endothel- und Mastzellen und führt somit zu einer Histaminfreisetzung und Thrombophlebitis. Aufgelöst in einer Lipidemulsion zeigt es nicht mehr diese Phänomene und gilt als sicheres Anästhetikum.
- Propofol (2,6-Diisopropylphenol): Nach Auftreten von Hypersensitivitätsreaktionen auf das Lösungsmedium (Cremophor) von Propofol wurde die Zusammensetzung verändert. Aktuell ist Propofol in einer Lipidemulsion aus Sojabohnenöl, Glycerol und Lecithin (aus Hühnereiweiß) gelöst. Reaktionen können jedoch nach wie vor stattfinden, in Frage kommt hierfür die Isopropylgruppe, da Isopropyl auch in dermatologischen Produkten verwendet wird. Vermutet wird eine Inzidenz anaphylaktoider Reaktionen auf Propofol in 1:15000 Narkosen und anaphylaktischer Reaktionen in 1: 45000 Narkosen.
- Benzodiazepine: Die Benzodiazepine haben nur begrenzt Histamin freisetzende Wirkung. Reaktionen auf Diazepam und Flunitrazepam werden dem Lösungsvermittler Propylenglycol oder der Benzoessäure zugeschrieben. Als sicheres Benzodiazepin wird Midazolam genannt.
- Ketamin: Reaktionen auf Ketamin sind sehr selten und meist mild mit Hautsymptomen. Ketamin kann bei Allergikern eine Histaminfreisetzung bewirken. Es gilt trotzdem als sicheres Anästhetikum, das auch bei Risikopatienten verwendet werden kann. (Hepner, D. L., 2003; Baldo, B. A., 1991; Laxenaire, M. C., 1993; Doenicke, A., 1993).

Analgetika sind selten ursächlich für allergische Reaktionen. Opiate und Opioide sind zu 1,3% an den allergischen Reaktionen beteiligt. Morphin hat eine ausgeprägte Histamin freisetzende Wirkung und ist somit für anaphylaktoide Reaktionen verantwortlich. Es gibt jedoch auch Berichte über IgE-vermittelte Reaktionen (Hepner, D. L., 2003). Auf Acetylsalicylsäure werden anaphylaktoide Reaktionen mit Hauptmanifestationsort Atemwege beschrieben. Als Ursache wird eine direkte Freisetzung von Histamin aus Mastzellen als auch eine Störung im Zyklooxygenasestoffwechsel der Arachidonsäure mit vermehrter Leukotrienbildung diskutiert (Theissen, J. L., 1995).

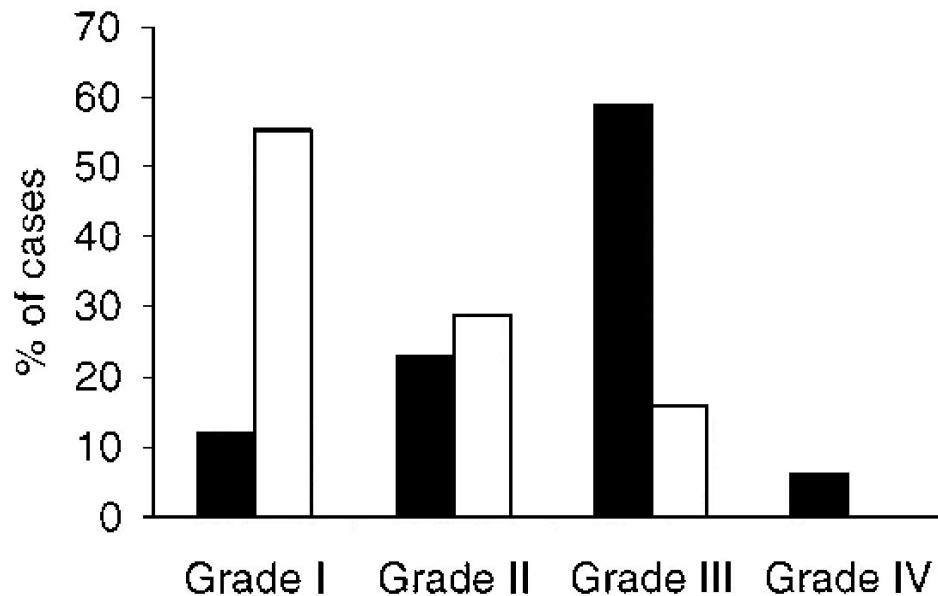
Auch Protamin ist zu erwähnen. Hergestellt wird es aus einem Spermaextrakt des Lachses und wird zur Antagonisierung von Heparin verwendet. Es kann IgE- und IgG-vermittelte Immunreaktionen hervorrufen. Da Protamin Bestandteil von Verzögerungsinsulinen ist (Neutral Protamin Hagedorn = NPH Insulin, Protamin Zink Insulin), haben diabetische Patienten, die mit diesen Insulinen behandelt werden, durch eine Sensibilisierung ein erhöhtes Risiko für anaphylaktische Reaktionen. Unabhängig davon kann es dosisabhängig, sowie bei schneller intravenöser Applikation zu einer nichtimmunologisch vermittelten Reaktion führen (Hepner, D. L., 2003).

Mertes (Mertes, P. M., 2003) und Laxenaire (Laxenaire, M. C., 2001) analysierten während je über 2 Jahre angelegten Umfragen über anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen während anästhesiologischer Prozeduren in Frankreich den Schweregrad der stattgehabten Reaktionen. Dabei differenzierten sie zwischen anaphylaktischen und anaphylaktoiden Reaktionen auf perioperativ gegebene Medikamente. Bezogen auf die klinische Zuordnung in 4 Schweregrade (siehe Punkt 1.2.3, S. 14), die von ihnen vorgenommen wurde, geht aus ihren epidemiologischen Studien in den Jahren 1997 - 1999 und 1999 - 2000 hervor, dass anaphylaktoide Reaktionen im Vergleich zu einer klassischen anaphylaktischen Reaktion im Schweregrad eher milder ablaufen (vgl. Abbildung 16).

Wie in Abbildung 16 graphisch dargestellt entsprachen in den Jahren 1999 - 2000 insgesamt 88,1% der anaphylaktischen Reaktionen Grad II - IV, wovon wiederum 65,1% lebensbedrohlich im Sinne Grad III / IV waren. Die anaphylaktoiden Reaktionen hingegen waren zu 55,3% Grad I zuzuordnen (Mertes, P. M., 2003).

Dies entspricht den Daten der Jahre 1997 - 1998, in denen die anaphylaktischen Reaktionen zu 90% Grad II - IV und 49% der anaphylaktoiden Reaktionen Grad I entsprachen (Laxenaire, M. C., 2001).

Abbildung 16: Vergleich der Schweregrade zwischen anaphylaktischen und anaphylaktoiden Reaktionen in Frankreich 1999 - 2000 (Mertes, P. M., 2003, S. 540)



In dieser Abbildung werden die anaphylaktischen Reaktionen durch die schwarzen Balken dargestellt, die anaphylaktoiden Reaktionen durch die weissen Balken. Die Schweregrade beziehen sich auf die unter Punkt 1.2.3 aufgeführte Einteilung, die von Mertes und Laxenaire vorgenommen wurde. Dies illustriert gut, dass „echte“ anaphylaktische Reaktionen in der Regel schwerer als anaphylaktoide Reaktionen verlaufen.

Mertes und Laxenaire konnten durch eine Analyse ihrer vorliegenden Daten spezielle Risikogruppen für allergische Reaktionen identifizieren (Mertes, P. M., 2003; Mertes, P. M., 2004; Laxenaire, M. C., 2001). In ihrem Patientengut prädominierten weibliche Patientinnen gegenüber männlichen Patienten sowohl bei den anaphylaktischen als auch bei den anaphylaktoiden Reaktionen. Atopien, Nahrungsmittelunverträglichkeiten insbesondere auf spezielle Früchte (z.B. Banane, Kiwi, Mango) und Asthma kommen insbesondere bei einer Latexexposition als Risikofaktor in Betracht. Die Annahme, dass das bei Muskelrelaxantien ähnlich sei, bestätigte sich in den erhobenen Zahlen jedoch nicht.

Bezogen auf die Teilnehmer des von Fisher und Baldo zitierten internationalen Symposiums 1978 ist es wichtig die Patienten bzw. die Situationen mit Verdacht auf eine Hypersensitivitätsreaktion genauer mittels spezifischer Laboruntersuchungen zu evaluieren,

um eine Einordnung der Reaktion in anaphylaktisch oder anaphylaktoid treffen zu können. (Fisher, M., 1994).

Als Testmöglichkeiten kommen hierfür in Frage:

Hauttests: Unter diese Tests fallen der Pricktest (englisch: Stichtest) und der Intrakutantest. Bei Ersterem wird das auf die Haut aufgetropfte Antigen mit einer Nadel oder Kanüle an die Grenze des Stratum papillare eingebracht, beim Zweiten wird ein Antigen intrakutan injiziert. Dadurch kann bei einer sensibilisierten Person eine lokale Reaktion hervorgerufen werden. Teilweise wird als Positivkontrolle eine durch eine Histamininjektion - und als Negativkontrolle eine durch physiologische Kochsalzlösung - ausgelöste kutane Reaktion verwendet. Zur Anwendung in der Diagnostik medikamentöser Allergien sind sie nur bedingt aussagekräftig, da nicht an makromolekulare Carrier gebundene niedermolekulare Medikamente nach Passage der Haut sehr schnell im Organismus verteilt werden und sich somit eventuell keine lokale immunologische Reaktion entwickeln kann. Die Sensitivität des Tests lässt sich durch Kopplung der Medikamente an Albuminkomplexe erhöhen (Berg, P. A., 1988). Wichtig ist, dass eine definierte Menge einer verdünnten Lösung eines Medikaments, die alleine keine Reaktion durch eine lokale Histaminfreisetzung bei gesunden Kontrollpersonen auslöst, verwendet wird. Kritisch ist eine mögliche Sensibilisierung der untersuchten Person zu sehen. Wegen schwieriger Interpretation der Testergebnisse - laut Fisher und Baldo produziert der Intrakutantest eher falsch positive und der Pricktest eher falsch negative Ergebnisse - sind die prospektive präoperative Durchführung von Hauttests und die gewonnenen Ergebnisse kritisch zu sehen (Fisher, M., 1994). Geeignet sind sie retrospektiv nach einer anaphylaktischen Reaktion zur Analyse des auslösenden Agens, dies in Kombination mit einer IgE-RIA-Bestimmung. Wichtig ist die Durchführung dieser Tests durch erfahrenes Personal, das mit den Standardprozeduren und den zu verwendenden Verdünnungen eines jeden Medikaments vertraut ist (Mertes, P. M., 2004; Axon, A. D., 2004).

Spezifische IgE-Antikörper: Nachweis von spezifischen zirkulierenden IgE-Antikörpern mittels RIA. Mit dieser Methode werden nur die zirkulierenden Antikörper gemessen. Dabei nimmt man an, dass ihre Menge die mastzellgebundene IgE-Konzentration widerspiegelt. Dies kann jedoch zu falsch negativen Ergebnissen führen. Dieser Test kann nach einer anaphylaktischen Reaktion zur weiteren Diagnostik eingesetzt werden. Die Blutentnahmen können zu verschiedenen Zeitpunkten nach fraglicher Reaktion erfolgen. Dabei muss eine gewisse Antikörperdynamik bedacht werden. Problem ist, dass kommerziell erhältliche

spezifische Tests nicht für alle anästhesiologisch verwendeten Medikamente vorliegen. In besonderen Fällen kann das Ergebnis durch einen RIA-Inhibitionstest bestätigt werden (Fisher, M., 1994; Laxenaire, M. C., 2001).

Mastzelltryptase: Dies ist ein Enzym, das nur von aktivierten Mastzellen, aber nicht von basophilen Granulozyten, freigesetzt wird und 1 - 4 Stunden nach einer anaphylaktischen Reaktion im Serum nachweisbar ist. In Untersuchungen bei Fisher und Baldo konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen erhöhten Mastzelltryptasekonzentrationen und IgE-vermittelten immunologischen Reaktionen nachgewiesen werden (Fisher, M. M., 1998). Es kann auch postmortem zur Diagnosesicherung helfen. In einer retrospektiven Studie über anaphylaktische und anaphylaktoide Zwischenfälle während anästhesiologischer Prozeduren 1999 - 2000 in Frankreich konnten Mertes et al dieser Untersuchung eine Sensitivität von 64%, eine Spezifität von 89,3%, einen positiven prädiktiven Wert von 92,6% und einen negativen prädiktiven Wert von 54,3% zuordnen (Mertes, P. M., 2003).

Histaminkonzentration im Plasma: Deutlich erhöhte Histaminplasmakonzentrationen machen ein allergisches Geschehen wahrscheinlich. Problematisch an dieser Untersuchungsmethode ist, dass die Blutabnahme innerhalb von 10 Minuten nach fraglicher allergischer Reaktion - eine Zeit in der die Stabilisierung des Patienten vorrangig ist - erfolgen muss. Des Weiteren weist diese Untersuchung bei Mertes et al in ihrer retrospektiven Analyse eine niedrige Spezifität von 51% auf (Mertes, P. M., 2003).

BD (Basophil Degranulation) und HRL (Histamin Release from Leucocytes): Dies sind Untersuchungsmethoden, in denen direkt zellgebundenes IgE nachgewiesen wird. Problematisch ist, dass nur eine Zellpopulation untersucht wird, und dass sie selten bei Patienten mit negativem Hauttest positiv sind. Auch sind die Tests nicht überall erhältlich, so dass ihnen kein Stellenwert in der praktischen Analyse einer allergischen Reaktion zukommt. Vielmehr sind sie der Forschung und in speziellen Fällen bei Diskrepanzen der Ergebnisse von RIA und Hauttest der weiteren Diagnostik dienlich (Fisher, M., 1994).

5.5 Einschränkungen bei der Auswertung der Daten

Bedingt durch das klinische Setting und das Studiendesign unterliegt die Analyse der Daten gewissen Unwägbarkeiten. Diese Untersuchung wertet retrospektiv einen institutions-spezifischen Datensatz aus. Die Diagnose einer allergischen Reaktion basierte allein auf der klinischen Einschätzung des anwesenden Anästhesisten und wurde in der Regel nicht durch spezifische Untersuchungen auf Anti-Aprotininantikörper oder Mastzelltryptase als Parameter einer allergischen Reaktion bestätigt.

Insbesondere leichte (bzw. fragliche) aber auch moderate allergische Reaktionen können schwierig zu identifizieren sein. Die Patienten sind in der Regel vollständig von Operationstüchern abgedeckt, dadurch sind Hautmanifestationen nicht sofort zu erkennen. Änderungen in der Hämodynamik können auch Ursache der chirurgischen Manipulation am Herzen sein. Gerade geringe Änderungen der Hämodynamik im Rahmen milder allergischer Reaktionen können übersehen werden. Im gegenteiligen Fall können auch Veränderungen der Kreislaufparameter, die operationstechnisch bedingt sind, im Zweifel als allergische Reaktionen fehlinterpretiert werden. Nichtsdestoweniger sind schwere Reaktionen gut zu erkennen: die Patienten sind vasoplegisch und trotz Vasopressorgabe ist es schwierig einen adäquaten Perfusionsdruck an der HLM aufrechtzuerhalten.

Ein weiterer Faktor, der die Diagnose bzw. die Zuordnung einer Reaktion auf ein bestimmtes Medikament erschwert, ist die Tatsache, dass in der Regel mehrere potentiell allergene Medikamente im Rahmen der Operationen verabreicht werden. Meist ist es der zeitliche Ablauf der allergischen Reaktion, der hilft, das ursächliche Medikament zu identifizieren.

5.6 Anwendung der Ergebnisse im klinischen Alltag

Aufgrund der inzwischen weiten Verbreitung des Aprotinin kann jede größere Voroperation eine Aprotininexposition bedeuten. In Anbetracht der erhöhten Gefahr einer allergischen Reaktion bei Reexposition empfehlen wir eine sorgfältige Dokumentation aller Aprotiningaben. Ebenso sollte eine mögliche vorherige Exposition - insbesondere auch durch Fibrinkleber - genau evaluiert werden. Sollten keine Informationen einzuholen sein, ist jede größere, auch nicht herzchirurgische Voroperation als potentielle Aprotininexposition zu sehen.

Des Weiteren sollte die Gabe von Aprotinin nur im Rahmen von operativen Eingriffen unter Verwendung der Herz-Lungen-Maschine bzw. dann erfolgen, wenn die Möglichkeit einer extrakorporalen Zirkulation am Krankenhaus existiert. In der Herzchirurgie sind die Patienten mit zu Reinterventionen neigenden Herzfehlern bzw. herzchirurgischen Eingriffen zu identifizieren.

Erfolgt eine intraoperative Aprotiningabe in der Herzchirurgie, sollte die Gabe von Aprotinin - auch der Testdosis - erst dann erfolgen, wenn der Chirurg zur Kanülierung der Aorta und dem möglichen schnellen Anschluss der HLM im Falle einer schweren allergischen Reaktion bereit ist. Auch das Priming der HLM mit Aprotinin sollte erst erfolgen, wenn die Testdosis von 1×10^4 KIU ohne Zwischenfall vertragen wurde.

Die Gabe einer Testdosis Aprotinin von 1×10^4 KIU ist sinnvoll. Zum einen entspricht es im Falle einer allergischen Reaktion zumindest nur einer geringen Menge des allergischen Agens im Körper des Patienten, zum anderen wird der zuständige Anästhesist durch die implizite Bedeutung sensibilisiert und zeigt eine erhöhte Wachsamkeit gegenüber Anzeichen einer allergischen Reaktion.

Ebenso sollte eine Begleitmedikation mit intravenös verabreichten Antihistaminika (H1- und H2-Blocker) gewichtsadaptiert vorgenommen werden, ergänzend auch eine intravenöse Gabe eines Steroids.

Ist im Rahmen einer notwendigen Reoperation innerhalb der ersten 3 postoperativen Tage eine Aprotiningabe gewünscht, ist dies nach klinischer Abwägung bei hohem Blutungsrisiko möglich.

Im Gegensatz dazu ist eine Aprotininreexposition innerhalb der ersten 6 Monate, besonders innerhalb Tag 3 - 30 nach vorangegangener Exposition absolut kontraindiziert und sollte auch danach erst nach sorgfältiger klinischer Prüfung und entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen wieder eingesetzt werden.

Bei potentiell gefährdeten Patienten kann bei gewünschter Aprotiningabe nach Ablauf dieser Zeit eine Anti-Aprotinin-IgG-Testung unter Umständen helfen, eine Risikoabwägung durchzuführen.

5.7 Aprotinin in der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion

Nachdem sich Aprotinin in den vergangenen 10 Jahren als ein Routinepräparat in der Herzchirurgie, insbesondere bei Patienten mit verstärkter Blutungsneigung, durchgesetzt hatte (Henry, D. A., 2003), ist es im vergangenen Jahr hinsichtlich seiner Sicherheit und auch Wirksamkeit im Vergleich zu anderen Inhibitoren der Fibrinolyse wieder in die Diskussion gekommen. In zwei Studien wurde ein negativer Einfluss von Aprotinin speziell auf die Nierenfunktion postuliert: Karkouti (Karkouti, K., 2006) fand in einer retrospektiven Analyse einen verstärkten postoperativen Kreatininanstieg unter Aprotinin bei Patienten, die schon präoperativ eine eingeschränkte Nierenfunktion hatten. Bei seiner Analyse verglich er ca. 500 mit Aprotinin behandelte Patienten mit unbehandelten Patienten, die aus einer etwa 10000 Patienten umfassenden Vergleichsgruppe im Sinne einer matched pair Analyse zugeordnet wurden. Diese Zuordnung fand über ein propensity scoring statt. In dieser Analyse wurde kein Einfluss auf postoperatives Nierenversagen, Schlaganfall, Herzinfarkt oder Tod gefunden. In einer weiteren retrospektiven Analyse von ca. 5000 kardiochirurgischen Patienten, die weltweit aus unterschiedlichen Zentren rekrutiert wurden, wurde ein negativer Einfluss auf die postoperative Nierenfunktion, sowie bei komplexeren Eingriffen, eine höhere Inzidenz von Nierenversagen, Herzinfarkt und Schlaganfall, aber kein Einfluss auf die Mortalität gefunden (Mangano, D. T., 2006). Diese beiden Arbeiten wurden intensiv in der Literatur diskutiert (Ferraris, V. A., 2006; Levy, J. H., 2006; McBride, W. T., 2006). Diese Diskussion führte im September 2006 zu einer Anhörung bei der FDA (<http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/aprotinin/default.htm>). In einer Nutzen-Risiko-Abwägung wurde der Nutzen von Aprotinin deutlich höher als das Risiko eingeschätzt.

Die Diskussion über mögliche prothrombotische Risiken durch Aprotinin ist alt und wurde in den 90er Jahren sehr intensiv geführt (Bidstrup, B. P., 1993; Cosgrove, D. M., 1992; Westaby, S., 1998). Ein wesentlicher Einfluss auf die Frühverschlussrate von Venengrafts konnte aber nicht gefunden werden (Bidstrup, B. P., 1993; Alderman, E. L., 1998). Im Gegenteil wurde sogar ein positiver Effekt unter Aprotinin auf die Rate perioperativer Schlaganfälle gesehen (Levy, J. H., 1995). Da Aprotinin aktiv in der Niere metabolisiert wird, wird schon lange ein transients Einfluss auf die Nierenfunktion diskutiert (Blauhut, B., 1991; Lemmer, J. H., Jr., 1996; McBride, W. T., 2006). Ein Anstieg des postoperativen Kreatinins wurde in einigen Arbeiten beschrieben (Brown, J. R., 2006; D`Ambra, M. N., 2006), weshalb bei eingeschränkter Nierenfunktion heute zu einer vorsichtigen Dosierung des Medikamentes

geraten wird (Dietrich, W., 2006). In wie weit die Ergebnisse von Mangano (Mangano, D. T., 2006) die klinische Wirklichkeit widerspiegeln, müssen zukünftige Studien ergeben. Dies insbesondere unter dem Aspekt, dass eine Analyse derselben Datenbank, die Mangano analysierte, ein gegenteiliges Ergebnis brachte, nämlich keinen Einfluss von Aprotinin auf die postoperative Nierenfunktion (Aronson, S., 2007). Es könnte sehr wohl möglich sein, dass die Verteilung der Patienten auf verschiedene Zentren und Länder mit Patienten unterschiedlicher Risiken und Mortalitätsraten (Ott, E., 2007) die Ergebnisse von Mangano beeinflusst haben können.

Wie auch in dieser Dissertationsarbeit ausgeführt, werden heute die Antigenität und der tierische Ursprung des Präparates bzw. die Triggerung anaphylaktischer Reaktionen als Hauptrisiko der Aprotininanwendung gesehen. Die Tatsache, dass es sich um ein tierisches Protein handelt, wird sicher in Zukunft zur Entwicklung kleinmolekularer synthetischer unspezifischer Serinproteaseninhibitoren führen.

6 Zusammenfassung

Anhand der Daten von 12403 Operationen, die von 1995 bis 2003 unter Verwendung von Aprotinin am Deutschen Herzzentrum München durchgeführt wurden, wurde die Inzidenz allergischer Reaktionen auf Aprotinin bei Erstexposition und Reexposition untersucht.

Von den 12403 Aprotininexpositionen waren 11602 Erstexpositionen. In 801 Fällen wurden Patienten aufgrund vorausgegangener Exposition während einer früheren Operation reexponiert. In einer genauen Betrachtung zeigte sich, dass sich die 801 Reexpositionen auf insgesamt 697 Patienten verteilen, die teils mehrfach exponiert wurden.

Bei Aprotininerstexposition reagierten 11 der insgesamt 11602 Patienten auf die Aprotinigungabe, das entspricht einer Inzidenz von 0,1%. Dabei war keine einzige schwere anaphylaktische Reaktion zu verzeichnen.

Im Rahmen der Aprotininreexpositionen kam es in 12 Fällen zu einer Hypersensitivitätsreaktion. Darunter waren 5 schwere, 5 moderate und 2 fragliche Reaktionen zu finden. Erwähnenswert ist, dass bei Aprotininreexposition ein signifikantes zeitabhängiges Risiko für eine allergische Reaktion besteht. Dieses Risiko ist innerhalb Tag 4 - 30 und dann Tag 31 - 180 nach vorangegangener Exposition am höchsten. Die Inzidenz allergischer Reaktionen bei Reexposition betrug zwischen dem 4. und 30. Tag nach vorheriger Exposition 7,4%, sowie innerhalb des ersten halben Jahres nach Ablauf des ersten Monats 4,1%. Nach 6 Monaten nahm sie weiter signifikant ab, die Inzidenz lag bei 1,9% während des zweiten Halbjahres und bei 0,4% nach dem ersten Jahr.

Postuliert man eine Antikörper vermittelte Reaktion im Rahmen eines anaphylaktischen Geschehens, so ist es sehr unwahrscheinlich, dass bei den Patienten, die innerhalb der ersten drei Tage reexponiert werden, aufgrund noch nicht stattgehabter Antikörperbildung eine anaphylaktische Reaktion stattfindet. Im Rahmen von 42 Reexpositionen, die innerhalb der ersten drei Tage stattfanden, wurde in unserem Patientengut keine allergische Reaktion erfasst.

Das Risiko einer allergischen Reaktion auf Aprotinin bei Erstgabe ist sehr niedrig und die Gabe von Aprotinin im Rahmen herzchirurgischer Eingriffe unter Verwendung der Herz-Lungen-Maschine zur Reduzierung des Blutverlustes möglich. Allerdings müssen sich die zuständigen Ärzte bewusst sein, dass der/die Patient/in eventuell im Rahmen früherer

Operationen Aprotinin erhalten hat oder während anderer Situationen mit aprotininhaltigem Fibrinkleber behandelt wurde. Nach unseren Ergebnissen ist eine Aprotininreexposition in den ersten 6 Monaten absolut kontraindiziert und kann danach bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung unter Einhaltung von Vorsichtsmaßnahmen durchgeführt werden.

Sowohl aufgrund dieser Ergebnisse, als auch wegen der unter Punkt 5.7 aufgeführten aktuellen Diskussion um Aprotinin, die zur Anhörung bei der FDA im September 2006 führte, überarbeitete die Firma Bayer die Indikationsstellung für Aprotinin. Seit Dezember 2006 ist laut Beipackzettel eine Aprotininreexposition innerhalb der ersten 12 Monate nach vorangegangener Exposition kontraindiziert und ist nach Ablauf dieser Zeit bei Patienten mit deutlich erhöhtem Blutungsrisiko nach Risiko-Nutzen-Abwägung möglich. Desweiteren wird, sofern möglich, eine Anti-Aprotinin-IgG-Testung empfohlen.

Die Tatsache, dass auch topisch appliziertes Aprotinin im Rahmen von Fibrinkleberinstallation eine Immunantwort ähnlich der einer intravenösen Exposition induzieren kann (Scheule, A. M., 1999), beleuchtet die Wichtigkeit der Entwicklung nicht-aptrotininhaltiger Fibrinkleber zur Anwendung in nicht-invasiven Disziplinen wie z. B. der HNO-Medizin und der internistischen Gastroenterologie.

Um in Zukunft die Möglichkeit einer präoperativen Risikostratifizierung bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine allergische Reaktion zu haben, sollte ein Schwerpunkt weiterer Forschung die Untersuchung der immunologischen Antwort im Rahmen von Aprotininexpositionen sein. Langfristig wäre die Entwicklung eines kleinmolekularen, synthetischen Proteaseninhibitors zu wünschen.

Da es bisher keine klinisch praktikablen Tests zur Untersuchung von Risikopatienten bei geplanter Reexposition gibt, könnte es sinnvoll sein, einen solchen Test zur Untersuchung von identifizierten Risikopatienten zu entwickeln. Nimmt man die gute diagnostische Bedeutung des negativ prädiktiven Wertes einer nicht messbaren Anti-Aprotinin-IgG-Antikörperkonzentration als Maß (Beierlein, W., 2005), dann wäre ein Bedside-IgG-Test eine mögliche Entwicklung.

7 Literaturnachweis

Alderman, E. L., Levy, J. H., Rich, J. B., Nili, M., Vidne, B., Schaff, H., Uretzky, G., Pettersson, G., Thiis, J. J., Hantler, C. B., Chaitman, B., Nadel, A.: Analyses of coronary graft patency after aprotinin use: Results from the international multicenter aprotinin graft patency experience (IMAGE) trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 5 (1998) 716-729

Almodovár, L. F., Lima, P.: Fatal anaphylactoid reaction after primary exposure to aprotinin. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* (2005) 16-17

Aronson, S., Fontes, M. L., Miao, Y., Mangano, D. T.: Risk index for perioperative renal dysfunction/failure: critical dependence on pulse pressure hypertension. *Circulation* 6 (2007) 733-742

Axon, A. D., Hunter, J. M.: Editorial III: Anaphylaxis and anaesthesia--all clear now? *Br J Anaesth* 4 (2004) 501-504

Baldo, B. A., Fisher, M. M., Harle, D. G.: Allergy to thiopentone. *Clin. Rev. Allergy* 9 (1991) 295-308

Bayo, M., Ferrandiz, M., Casas, J. I., Genove, M., Villar-Landeira, J. M.: [Allergic reaction following the administration of aprotinin in mitral valve replacement]. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2 (1994) 123-124

Beierlein, W., Scheule, A. M., Antoniadis, G., Braun, C., Schosser, R.: An immediate, allergic skin reaction to aprotinin after reexposure to fibrin sealant. *Transfusion* 3 (2000) 302-305

Beierlein, W., Scheule, A. M., Dietrich, W., Ziemer, G.: Forty years of clinical aprotinin use: a review of 124 hypersensitivity reactions. *Ann Thorac Surg* 2 (2005) 741-748

Berg, P. A., Daniel, P. T., Holzschuh, J., Brattig, N.: Medikamentöse Allergien, Diagnose und Immunpathogenese. *Dtsch. med. Wschr.*(1988) 65-73

Beuchelt, H.: Trasylol, ein Proteinase-Inhibitor, in Experiment und klinischer Anwendung. *Med Chem*(1963) 763-768

Bidstrup, B. P., Underwood, S. R., Sapsford, R. N.: Effect of aprotinin (Trasylol) on aorta-coronary bypass graft patency. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1 (1993) 147-153

Blauhut, B., Gross, C., Necek, S., Doran, J. E., Spath, P., Lundsgaard-Hansen, P.: Effects of high-dose aprotinin on blood loss, platelet function, fibrinolysis, complement, and renal function after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 6 (1991) 958-967

Blauhut, B., Gross, C., Necek, S., Doran, J. E., Spath, P., Lundsgaardhansen, P.: Effects of high-dose aprotinin on blood loss, platelet function, fibrinolysis, complement, and renal function after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 6 (1991) 958-967

- Brown, J. R., Cochran, R. P., Dacey, L. J.: Perioperative increases in serum creatinine are predictive of increased 90-day mortality after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation*(2006) 409-413
- Brown, J. R., Cochran, R. P., Dacey, L. J., Ross, C. S., Kunzelman, K. S., Dunton, R. F., Braxton, J. H., Charlesworth, D. C., Clough, R. A., Helm, R. E., Leavitt, B. J., Mackenzie, T. A., O'Connor, G. T.: Perioperative increases in serum creatinine are predictive of increased 90-day mortality after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 1 Suppl (2006) I409-413
- Capdevila, X., Calvet, Y., Biboulet, P., Biron, C., Rubenovitch, J., dAthis, F.: Aprotinin decreases blood loss and homologous transfusions in patients undergoing major orthopedic surgery. *Anesthesiology* 1 (1998) 50-57
- Ceriana, P., Maurelli, M., Locatelli, A., Bianchi, T., Maccario, R., De Amici, M.: Anaphylactic reaction to aprotinin. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 4 (1995) 477-478
- Cohen, D. M., Norberto, J., Cartabuke, R., Ryu, G.: Severe anaphylactic reaction after primary exposure to aprotinin. *Ann Thorac Surg* 3 (1999) 837-838
- Cosgrove, D. M., Heric, B., Lytle, B. W., Taylor, P. C., Novoa, R., Golding, L., Stewart, R. W., Mccarthy, P. M., Loop, F. D.: Aprotinin therapy for reoperative myocardial revascularization - a placebo-controlled study. *Ann Thorac Surg* 6 (1992) 1031-1038
- Cottineau, C., Moreau, X., Drouet, M., De Brux, J. L., Brenet, O., Delhumeau, A.: [Anaphylactic shock during the use of high doses of aprotinin in cardiac surgery]. *Ann Fr Anesth Reanim* 6 (1993) 590-593
- D`Ambra, M. N.: Aprotinin in cardiac surgery. *N Engl J Med* 354 (2006) 1953-1957
- Dewachter, P., Mouton, C., Masson, C., Gueant, J. L., Haberer, J. P.: Anaphylactic reaction to aprotinin during cardiac surgery. *Anaesthesia* 12 (1993) 1110-1111
- Diefenbach, C., Abel, M., Limpers, B., Lynch, J., Ruskowski, H., Jugert, F. K., Buzello, W.: Fatal anaphylactic shock after aprotinin reexposure in cardiac surgery. *Anesth Analg* 4 (1995) 830-831
- Dietrich, W.: Incidence of hypersensitivity reactions. *Ann Thorac Surg* 6 Suppl (1998) 74-76
- Dietrich, W., Busley, R., Kriner, M.: High-dose aprotinin in cardiac surgery: is high-dose high enough? An analysis of 8281 cardiac surgical patients treated with aprotinin. *Anesth Analg* 5 (2006) 1074-1081
- Dietrich, W., Spannagl, M., Jochum, M.: Influence of high-dose aprotinin treatment on blood loss and coagulation patterns in patients undergoing myocardial revascularisation. *Anesthesiology*(1990) 1119-1126
- Dietrich, W., Spath, P., Ebell, A., Richter, J. A.: Prevalence of anaphylactic reactions to aprotinin: analysis of two hundred forty-eight reexposures to aprotinin in heart operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1 (1997) 194-201

Dietrich, W., Spath, P., Zuhlsdorf, M., Dalichau, H., Kirchhoff, P. G., Kuppe, H., Preiss, D. U., Mayer, G.: Anaphylactic reactions to aprotinin reexposure in cardiac surgery: relation to antiaprotinin immunoglobulin G and E antibodies. *Anesthesiology* 1 (2001) 64-71; discussion 65A-66A

Doenicke, A., Lorenz, W., Hoernecke, R.: Histamine release after injection of benzodiazepines and of etomidate. A problem associated with the solvent propylenglycol. *Ann Fr Anesth Reanim* 12 (1993) 166-169

Fergusson, D., Glass, K. C., Hutton, B., Shapiro, S.: Randomized controlled trials of aprotinin in cardiac surgery: could clinical equipoise have stopped the bleeding? *Clin Trials* 3 (2005) 218-229; discussion 229-232

Ferraris, V. A., Bridges, C. R., Anderson, R. P.: Aprotinin in cardiac surgery. *N Engl J Med* 18 (2006) 1953-1957

Fisher, M.: Anaphylaxis to anaesthetic drugs. *Novartis Found Symp*(2004) 193-202; discussion 202-110, 276-185

Fisher, M., Baldo, B. A.: Anaphylaxis during anaesthesia: current aspects of diagnosis and prevention. *Eur J Anaesthesiol* 4 (1994) 263-284

Fisher, M. M., Baldo, B. A.: The Incidence and clinical features of anaphylactic reactions during anesthesia in Australia. *Ann Fr Anesth Reanim*(1993) 97-104

Fisher, M. M., Baldo, B. A.: Mast cell tryptase in anaesthetic anaphylactoid reactions. *Br J Anaesth* 1 (1998) 26-29

Francis, J. L., Francis, D. A., Palmer, J. D.: Aprotinin reduces blood loss during surgery for meningioma. *Thromb Haemost*(1995) 984

Freeman, J. G., Turner, G. A., Venables, C. W., Latner, A. L.: Serial use of aprotinin and incidence of allergic reactions. *Curr Med Res Opin* 8 (1983) 559-561

Frumento, R. J., O'Malley, C. M., Bennett-Guerrero, E.: Stroke after cardiac surgery: a retrospective analysis of the effect of aprotinin dosing regimens. *Ann Thorac Surg* 2 (2003) 479-483; discussion 483-474

Havel, M., Grabenwoger, F., Schneider, J., Laufer, G., Wollenek, G., Owen, A., Simon, P., Teufelsbauer, H., Wolner, E.: Aprotinin does not decrease early graft patency after coronary artery bypass grafting despite reducing postoperative bleeding and use of donated blood. *J Thorac Cardiovasc Surg* 3 (1994) 807-810

Hayashida, N., Isomura, T., Sato, T., Maruyama, H., Kosuga, K., Aoyagi, S.: Effects of minimal-dose aprotinin on coronary artery bypass grafting [see comments]. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2 (1997) 261-269

Henry DA, Moxey AJ, Carless PA, O'Connell D, McClelland B, Henderson KM, S. K., Laupacis A, D, F.: Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion (Cochrane Review). *The Cochrane Library* 4 (2003)

Henry, D. A., Moxey, A. J., Carless, P. A., O'Connell, D., McClelland, B., Henderson, K. M., Sly, K., Laupacis, A., Fergusson, D.: Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion (Cochrane Review). *The Cochrane Library* 4 (2003)

Hepner, D. L., Castells, M. C.: Anaphylaxis during the perioperative period. *Anesth Analg* 5 (2003) 1381-1395

Herynkopf, F., Lucchese, F., Pereira, E., Kalil, R., Prates, P., Nesralla, I. A.: Aprotinin in children undergoing correction of congenital heart defects - a double-blind pilot study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 3 (1994) 517-521

Imrie, C. W., Benjamin, I. S., Ferguson, J. C., McCay, A. J., Mackenzie, I., O'Neill, J.: A single-centre double-blind trial of Trasylol therapy in primary acute pancreatitis. *Br J Surg*(1978) 337-341

Isbister, J. P., Fisher, M. M.: Adverse effects of plasma volume expanders. *Anaesth Intensive Care* 8 (1980) 145-151

Jaquiss, R. D., Ghanayem, N. S., Zacharisen, M. C., Mussatto, K. A., Tweddell, J. S., Litwin, S. B.: Safety of aprotinin use and re-use in pediatric cardiothoracic surgery. *Circulation* 12 Suppl 1 (2002) I90-94

Karkouti, K., Beattie, W. S., Dattilo, K. M., McCluskey, S. A., Ghannam, M., Hamdy, A., Wijeyesundera, D. N., Fedorko, L., Yau, T. M.: A propensity score case-control comparison of aprotinin and tranexamic acid in high-transfusion-risk cardiac surgery. *Transfusion* 3 (2006) 327-338

Kassell, B.: Naturally occurring activators and inhibitors: Bovine trypsin-kallikrein inhibitor (Kunitz inhibitor, basic pancreatic trypsin inhibitor, polyvalent inhibitor from bovine organs). *Methods Enzymol*(1970) 844-852

Kätzel, R., Keuper, H., Wiedemann, B., Brethner, L., Voigt, B.: Effekte der intraoperativen Aprotininapplikation auf perioperative Hämostase- und Fibrinolyseveränderungen und ihre Auswirkungen auf Blutverlust und Transfusionsbedarf bei lungenchirurgischen Eingriffen. *Infusionsther Transfusionsmed*(1998) 236-245

Kesten, S., de Hoyas, A., Chaparro, C., Westney, G., Winton, T., Maurer, J. R.: Aprotinin reduces blood loss in lung transplant recipients. *Ann-Thorac-Surg* 4 (1995) 877-879

Kon, N. F., Masumo, H., Nakajima, S., Tozawa, R., Kimura, M., Maeda, S.: Anaphylactic reaction to aprotinin following topical use of biological tissue sealant. *Masui* 10 (1994) 1606-1610

Kunitz, M., Northrop, J. H.: Isolation from beef pancreas of crystalline trypsinogen, trypsin, a trypsin inhibitor and an inhibitor trypsin compound. *J Gen Physiol*(1936) 991-1007

LaFerla, G. A., Murray, W. R.: Anaphylactic reaction to aprotinin despite negative ocular sensitivity tests. *Br Med J (Clin Res Ed)* 6453 (1984) 1176-1177

- Landis, R. C., Asimakopoulos, G., Poullis, M., Haskard, D. O., Taylor, K. M.: The antithrombotic and antiinflammatory mechanisms of action of aprotinin. *Ann Thorac Surg* 6 (2001) 2169-2175
- Lass, M., Welz, A., Kochs, M., Mayer, G., Schwandt, M., Hannekum, A.: Aprotinin in elective primary bypass surgery - graft patency and clinical efficacy. *Eur J Cardio-Thorac Surg* 4 (1995) 206-210
- Laxenaire, M. C.: Drugs and other agents involved in anaphylactic shock during anaesthesia. *Ann Fr Anesth Reanim* 12 (1993) 91-97
- Laxenaire, M. C.: Epidemiology of anesthetic anaphylactoid reactions. Fourth multicenter survey (July 1994-December 1996). *Ann Fr Anesth Reanim* 7 (1999) 796-809
- Laxenaire, M. C., Dewachter, P., Pecquet, C.: Allergic risk of aprotinin. *Ann Fr Anesth Reanim* 2 (2000) 96-104
- Laxenaire, M. C., Mertes, P. M.: Anaphylaxis during anaesthesia. Results of a two-year survey in France. *Br J Anaesth* 4 (2001) 549-558
- Lemmer, J. H., Jr., Metzdorff, M. T., Krause, A. H., Okies, J. E., Molloy, T. A., Hill, J. G., Long, W. B., Winkler, T. R., Page, U. S.: Aprotinin use in patients with dialysis-dependent renal failure undergoing cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1 (1996) 192-194
- Levy, J. H., Pifarre, R., Schaff, H. V., Horrow, J. C., Albus, R., Spiess, B., Rosengart, T. K., Murray, J., Clark, R. E., Smith, P., Nadel, A., Bonney, S. L., Kleinfield, R.: A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of aprotinin for reducing blood loss and the requirement for donor-blood transfusion in patients undergoing repeat coronary artery bypass grafting. *Circulation* 8 (1995) 2236-2244
- Levy, J. H., Ramsay, J. G., Guyton, R. A.: Aprotinin in cardiac surgery. *N Engl J Med* 18 (2006) 1953-1957
- Mangano, D. T., Tudor, I. C., Dietzel, C.: The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. *N Engl J Med* 4 (2006) 353-365
- Martinelli, L., Maurelli, M., Vigano, M.: Aprotinin in staged heart transplantation: anaphylactic potential of repeated exposure. *Ann Thorac Surg* 4 (1996) 1288-1289
- McBride, W. T., Allen, J. S. D., Armstrong, M. A.: Aprotinin and renal function at cardiac surgery. *European Journal of Anaesthesiology* 3 (2006) 261
- Merk, H. F., Jugert, F. K.: Immunological response in 303 Patients after Cardiac Surgery with First-time Exposure to Aprotinin (Trasylol): Immunoblot Analysis of Specific IGE and IGG Antibodies. *Skin Pharmacol*(1995) 273-274
- Mertes, P. M., Laxenaire, M. C.: Allergy and anaphylaxis in anaesthesia. *Minerva Anesthesiol* 5 (2004) 285-291

Mertes, P. M., Laxenaire, M. C., Alla, F.: Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anesthesia in France in 1999-2000. *Anesthesiology* 3 (2003) 536-545

Mossinger, H., Dietrich, W., Braun, S., Jochum, M., Meisner, H., Richter, J. A.: High-dose aprotinin reduces activation of hemostasis, allogeneic blood requirement and duration of postoperative ventilation in pediatric cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*(2002)

Orsel, I., Guillaume, A., Feiss, P.: Anaphylactic shock caused by fibrin glue. *Ann Fr Anesth Reanim* 3 (1997) 292-293

Oswald, A. M., Joly, L. M., Gury, C., Disdet, M., Leduc, V., Kanny, G.: Fatal intraoperative anaphylaxis related to aprotinin after local application of fibrin glue. *Anesthesiology* 3 (2003) 762-763

Ott, E., Mazer, C. D., Tudor, I. C., Shore-Lesserson, L., Snyder-Ramos, S. A., Finegan, B. A., Mohnle, P., Hantler, C. B., Bottiger, B. W., Latimer, R. D., Browner, W. S., Levin, J., Mangano, D. T.: Coronary artery bypass graft surgery--care globalization: the impact of national care on fatal and nonfatal outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 5 (2007) 1242-1251

Palmer, J. D., Francis, D. A., Roath, O. S., Francis, J. L., Iannotti, F.: Hyperfibrinolysis during intracranial surgery: effect of high dose aprotinin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1 (1995) 104-106

Patrassi, G. M., Viero, M., Sartori, M. T., Desilvestro, G., Rossaro, L., Burra, P., Nolli, M. L., Piccinni, P., Bassi, N.: Aprotinin efficacy on intraoperative bleeding and transfusion requirements in orthotopic liver transplantation. *Transfusion* 6 (1994) 507-511

Pecquet, C., Autegarden, J. E., Kural-Menasche, S., Perez, G., Menasche, P., Sanson-LePors, M. J., Abuaf, N., Leynadier, F.: Anaphylactic reactions to aprotinin: intradermal diagnostic tests. *Ann Fr Anesth Reanim* 10 (2000) 755-757

Peters, D. C., Noble, S.: Aprotinin - An update of its pharmacology and therapeutic use in open heart surgery and coronary artery bypass surgery. *Drugs* 2 (1999) 233-260

Pfannschmidt, J., Steeg, D., Jugert, F.: Routine intraoperative application of high-dose aprotinin in open heart surgery in adults: antibody formation after first exposure. *Curr Med Res Opin* 5 (1995) 282-284

Proud, G., Chamberlain, J.: Letter: Anaphylactic reaction to aprotinin. *Lancet* 7975 (1976) 48-49

Rich, J. B.: The efficacy and safety of aprotinin use in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 5 (1998) S6-S11

Robert, S., Wagner, B. K., Boulanger, M., Richer, M.: Aprotinin. *Ann Pharmacother* 4 (1996) 372-380

Ross, B. D., McCullough, J., Ownby, D. R.: Partial cross-reactivity between latex and banana allergens. *J. Allergy Clin. Immunol.* 90 (1992) 409-410

- Royston, D.: The serineantiproteinas aprotinin (TrasyloTM):A novel approach to reducing postoperative bleeding. *Blood Coag. Fibrinolysis*(1989) 55-60
- Royston, D., Taylor, K. M., Bidstrup, B. P., Sapsford, R. N.: Effect of aprotinin on need for blood transfusion after repeat open-heart surgery. *Lancet*(1987) 1289-1291
- Ruskowski, H., Joos, A., Kiefer, H., Soeperwater, R., Wendt, G., Merk, H.: Untersuchungen zur Antigenität von TrasyloTM in der offenen Herzchirurgie. *Thorac Cardiovasc Surg*(1993) 142
- Ryckwaert, Y., Barthelet, Y., Bonnet-Boyer, M. C., Rochette, A., Capdevila, X., d'Athis, F.: Anaphylactic shock after a test-dose of aprotinin in pediatric orthopedic surgery. *Ann Fr Anesth Reanim* 8 (1999) 904-908
- Scheule, A. M., Beierlein, W., Arnold, S., Eckstein, F. S., Albes, J. M., Ziemer, G.: The significance of preformed aprotinin-specific antibodies in cardiosurgical patients. *Anesth Analg* 2 (2000) 262-266
- Scheule, A. M., Beierlein, W., Lorenz, H., Ziemer, G.: Repeated anaphylactic reactions to aprotinin in fibrin sealant. *Gastrointest Endosc* 1 (1998) 83-85
- Scheule, A. M., Beierlein, W., Wendel, H. P., Eckstein, F. S., Heinemann, M. K., Ziemer, G.: Fibrin sealant, aprotinin, and immune response in children undergoing operations for congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 4 (1998) 883-889
- Scheule, A. M., Beierlein, W., Wendel, H. P., Jurmann, M. J., Eckstein, F. S., Ziemer, G.: Aprotinin in fibrin tissue adhesives induces specific antibody response and increases antibody response of high-dose intravenous application. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2 (1999) 348-353
- Scheule, A. M., Jurmann, M. J., Wendel, H. P., Haberle, L., Eckstein, F. S., Ziemer, G.: Anaphylactic shock after aprotinin reexposure: time course of aprotinin-specific antibodies. *Ann Thorac Surg* 1 (1997) 242-244
- Schulze, K., Graeter, T., Schaps, D., Hausen, B.: Severe anaphylactic shock due to repeated application of aprotinin in patients following intrathoracic aortic replacement. *Eur J Cardiothorac Surg* 9 (1993) 495-496
- Sedrakyan, A., Treasure, T., Elefteriades, J. A.: Effect of aprotinin on clinical outcomes in coronary artery bypass grafting surgery: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Thorac Cardiovasc Surg*(2004) 442-448
- Theissen, J. L., Zahn, P., Theissen, U., Brehler, R.: Allergische und pseudoallergische Reaktionen in der Anästhesie
Teil I: Pathogenese, Risikofaktoern, Substanzen. *Anästhesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther.*(1995) 3-12
- Valentine, S., Williamson, P., Sutton, D.: Reduction of acute haemorrhage with aprotinin. *Anaesthesia* 5 (1993) 405-406

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

Vandermeer, J., Hillege, H. L., Ascoop, C. A. P. L., Dunselman, P. H. J. M., Mulder, B. J. M., Vanommen, G. V. A., Pfisterer, M., Vangilst, W. H., Lie, K. I.: Aprotinin in aortocoronary bypass surgery: increased risk of vein-graft occlusion and myocardial infarction? supportive evidence from a retrospective study. *Thromb Haemost* 1 (1996) 1-3

Verstraete, M.: Clinical application of inhibitors of fibrinolysis. *Drugs*(1985) 236-261

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

Westaby, S., Katsumata, T.: Aprotinin and vein graft occlusion - The controversy continues. *J Thorac Cardiovasc Surg* 5 (1998) 731-733

Wüthrich, B., Schmid, P., Schmid, E. R., Tornic, M., Johansson, S. G.: IgE-mediated anaphylactic reaction to aprotinin during anaesthesia. *Lancet* 8812 (1992) 173-174

Yanagihara, Y., Shida, T.: Immunological studies on patients who received aprotinin therapy. *Jpn J Allergol*(1985) 899-904

8 Dankvermerk

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Wulf Dietrich für die Überlassung des Themas, für die Zeit, die er sich für Gespräche und die Klärung von Fragen und Problemen nahm, und für die Ruhe und Konstruktivität, mit der er diese Dissertation in der Durchführung unterstützte.

Meiner Familie und meinen Freunden danke ich für die mentale Unterstützung während der Erstellung dieser Doktorarbeit.