

Institut für Anästhesiologie
Deutsches Herzzentrum München
Klinik für Anästhesiologie der Technischen Universität München
(Direktor: Univ.- Prof. Dr. P. Tassani-Prell)

Effekte und Nebenwirkungen der antifibrinolytischen Therapie bei kinderherzchirurgischen Eingriffen

Markus Wilhelm

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. Univ.-Prof. Dr. P. Tassani-Prell
2. Priv.-Doz. Dr. H. Fink

Die Dissertation wurde am 17.08.2009 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 18.11.2009 angenommen.

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	7
1.1	Epidemiologie der angeborenen Herzfehler	7
1.2	Behandlungsmethoden der angeborenen Herzfehler	9
1.3	Die verwendeten Antifibrinolytika	12
1.3.1	Aprotinin (Trasylo [®] , Bayer)	12
	Kurzprofil	12
	Effekte auf das Gerinnungs- und Fibrinolyse-System	13
	Effekte auf das Immunsystem	14
1.3.2	Tranexamsäure (Cyclokapron [®] , Pfizer)	16
	Kurzprofil	16
	Effekte auf das Gerinnungs- und Fibrinolyse-System	16
	Effekte auf das Immunsystem	18
1.4	Fragestellung	19
2	Methodik	20
2.1	Ethikvotum	20
2.2	Patienten	20
2.3	Anästhesiologisches Vorgehen / Monitoring	21
2.4	EKZ / Kardioplegie	22
2.5	Applikation der Antifibrinolytika	23
2.5.1	Aprotinin (Trasylo [®] ; Bayer)	23
2.5.2	Tranexamsäure (Cyclokapron [®] , Pfizer)	23
2.6	Messzeitpunkte und Datenerfassung	23
2.7	Statistische Auswertung	25
3	Ergebnisse	26
3.1	Präoperativer Status	26
3.1.1	Demographische Daten	26
3.1.2	Hämoglobin	27
3.1.3	Kreatinin	27
3.1.4	Thrombozyten	27
3.1.5	Intensiv- und Beatmungspflichtigkeit	28
3.1.6	Neurologische Vorerkrankungen	28
3.2	Intraoperative Daten	29
3.2.1	EKZ- und AoX-Dauer	29
3.2.2	Bilanz EK / FFP / TK intraoperativ	29
3.2.3	Die verschiedenen Operationsverfahren	30
	Fallzahlen der herzchirurgischen Eingriffe	30
	Risikoeinteilung der verschiedenen Operationsverfahren	31

3.3	Postoperative Daten	32
	3.3.1 Blutverlust	32
	3.3.2 Postoperativer Transfusionsbedarf	33
	3.3.3 Rethorakotomien	33
	3.3.4 Postoperatives Outcome	35
	Dauer der postoperativen Beatmung	35
	Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation	35
	Kardiale Komplikationen	35
	Renale Komplikationen	36
	Neurologische Komplikationen	36
	Mortalität	36
4	Diskussion	37
	4.1 Blutsparende Wirkung der untersuchten Antifibrinolytika	37
	4.2 Kardiale Komplikationen	40
	4.3 Renale Komplikationen	41
	4.4 Neurologische Komplikationen	44
	4.5 Mortalität	47
5	Zusammenfassung	49
6	Literaturverzeichnis	51
7	Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen	57
8	Danksagung	58

Alphabetisches Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ACT	Activated Clotting Time
AoV	Aortenklappenstenose
AoX	Aortenabklemmung
AP	Arteria pulmonalis
ASD	Atriumseptumdefekt
AVSD	Atrioventrikulärer Septumdefekt
BTA	Blalock-Taussig-Anastomose
CAVSD	Kompletter atrioventrikulärer Septumdefekt
CoA	Coarctatio aortae
CPB	Cardiopulmonaler Bypass
DHCA	Deep Hypothermic Circulatory Arrest
DIC	Disseminated intravascular coagulation
DIV	Double inlet left ventricle (singulärer Ventrikel)
DORV	Double outlet right ventricle
EK	Erythrozytenkonzentrat
EKG	Elektrokardiogramm
EKZ	Extrakorporale Zirkulation
FDA	US Food and Drug Administration
FFP	Fresh Frozen Plasma
GABA	γ -aminobutyric acid (gamma-Aminobuttersäure)
Hb	Hämoglobin
HLHS	Hypoplastisches Linksherzsyndrom
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HOCM	Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie
IE	Internationale Einheit
IL-1	Interleukin-1
IL-6	Interleukin-6
ISTA	Aortenisthmusstenose
KG	Körpergewicht
KIU	Kallikrein Inhibiting Unit
PAR-1	Protease-activated receptor-1
PaV	Pulmonalklappenstenose
PCPC	Partielle cavopulmonale Anastomose
PDA	Persistierender Ductus arteriosus
RACHS	Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery
RVOT	Right ventricular outflow tract
RV-PA	Right ventricular to pulmonary artery conduit
SIRS	Systemic inflammatory response syndrome
Suprav. AS	Supravalvuläre Aortenstenose
Tab.	Tabelle
TAC	Truncus arteriosus communis
TCPC	Totale cavopulmonale Anastomose
TGA	Transposition der großen Gefäße
TK	Thrombozytenkonzentrat
TNF-α	Tumor-Nekrose-Faktor α
TOF	Fallot-Tetralogie

t-PA	tissue-type plasminogen activator
TrA	Trikuspidalatresie
VCI	Vena cava inferior
VCS	Vena cava superior
VSD	Ventrikelseptumdefekt
vWF	von-Willebrand Faktor

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie der angeborenen Herzfehler

Jährlich kommen in Deutschland etwa 6000 Kinder mit einem angeborenen Herzfehler zur Welt. Damit gehören die kongenitalen Herzfehler zu den häufigsten angeborenen Malformationen bzw. Anlageanomalien beim Menschen. Ein geringes Überwiegen des männlichen Geschlechts konnte in mehreren Studien übereinstimmend festgestellt werden. Die Prävalenz bei Neugeborenen wird auf der Basis bisheriger, regional begrenzter Studien aus dem deutschen, europäischen und internationalen Raum mit einer Spannweite von 0,2 – 0,8 % angegeben (Schwedler 2006). Die Häufigkeit mit der einzelne Herzfehler auftreten, variiert sehr stark. Zur Veranschaulichung gibt die nachfolgende Tabelle einen Überblick.

Tab.1: Häufigkeit der angeborenen Herzfehler nach Angaben in der Literatur (Schwedler 2006)

VSD	Ventrikelseptumdefekt	31%
ASD	Atriumseptumdefekt	7%
PDA	Persistierender Ductus arteriosus	7 %
PaV	Pulmonalklappenstenose	7 %
ISTA	Aortenisthmusstenose	5 – 8 %
AoV	Aortenklappenstenose	3 – 6 %
TOF	Fallot-Tetralogie	5,5 %
AVSD	Atrioventrikulärer Septumdefekt	4,8 %
TGA	Transposition der großen Gefäße	4,5 %
HLHS	Hypoplastisches Linksherzsyndrom	3,8 %
PA+VSD	Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt	2,5 – 3,4 %
PA	Pulmonalatresie ohne Ventrikelseptumdefekt	2,4 %
TrA	Trikuspidalatresie	1 – 2 %
DIV	Double inlet left ventricle (singulärer Ventrikel)	1,5 %
DORV	Double outlet right ventricle	1,2 %
CCT	Angeboren-korrigierte Transposition der großen Gefäße	1%
TAC	Truncus arteriosus communis	0,5 – 1 %
HOCM	Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie	0,4%
Suprav. AS	Supravalvuläre Aortenstenose	0,4%

Die Bandbreite von angeborenen Herzfehlern reicht von sehr einfachen Herzfehlern, die das Herz-Kreislaufsystem wenig beeinträchtigen bis zu sehr schweren Herzfehlern, die unbehandelt frühzeitig zum Tode führen. Ohne eine Korrektur würden 40 % dieser Kinder das 5. Lebensjahr nicht erreichen. Dank des medizinischen Fortschritts in den Bereichen der Kinderkardiologie, Herzchirurgie und Anästhesie hat sich die Überlebensrate der Kinder mit angeborenem Herzfehler deutlich erhöht (siehe Abb.1). Heute erreichen erfreulicherweise über 90 % der Patienten das Erwachsenenalter.

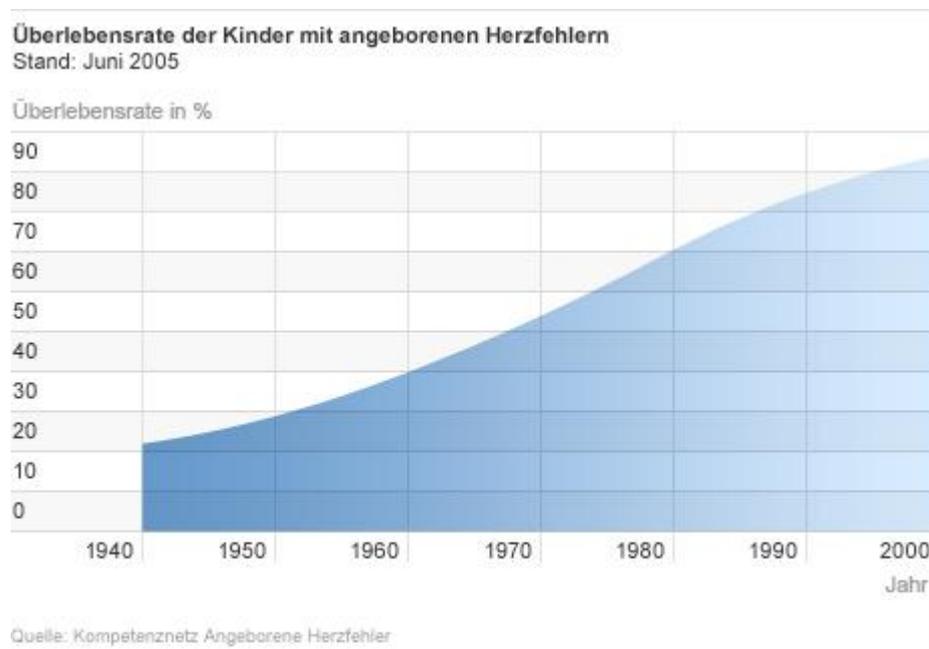
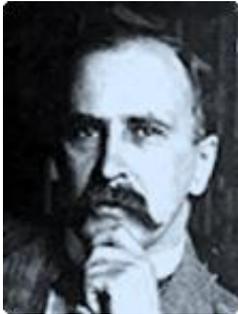


Abb.1: Entwicklung der Überlebensrate von Kindern mit angeborenen Herzfehlern

1.2 Behandlungsmethoden der angeborenen Herzfehler



„Für den allgemeinen Arzt sind angeborene Herzerkrankungen von extrem geringem Interesse. Die Fälle, die das Erwachsenenalter erreichen, sind äußerst selten.“

Sir William Osler (1849-1919)



„Chirurgen, die den Versuch machen, am Herzen zu operieren, können nicht mehr auf den Respekt von Kollegen hoffen.“

Theodor Billroth (1829-1894)

Die operativen und interventionellen Behandlungsmethoden haben sich in den letzten Jahrzehnten sprunghaft weiterentwickelt. Einer der größten Meilensteine war die Einführung der Herz-Lungen-Maschine im Jahre 1953 durch Gibbon, die es erstmals ermöglichte komplizierte Herzfehler am nicht-schlagenden Herzen zu operieren (Gibbon 1954). Das Grundprinzip dieses Verfahrens ist der sogenannte kardiopulmonale Bypass (siehe Abb.2). Während des intraoperativen Herzstillstandes, der mit Hilfe einer kaliumreichen Lösung induziert wird, übernimmt die HLM komplett die Funktion von Herz und Lunge. Dabei gelangt das venöse Blut des Patienten über eine Kanüle im rechten Vorhof (Etagenkanüle) oder über Kanülen in den beiden Hohlvenen (VCS, VCI - bei Kindern die Regel) in das Reservoir der Herz-Lungen-Maschine. Anschließend wird es über einen zwischengeschalteten Wärmeaustauscher geleitet und im Membranoxygenator mit Sauerstoff angereichert.

Eine Roller-Pumpe befördert das oxygenierte und gefilterte Blut über eine Kanüle zurück in die Aorta.

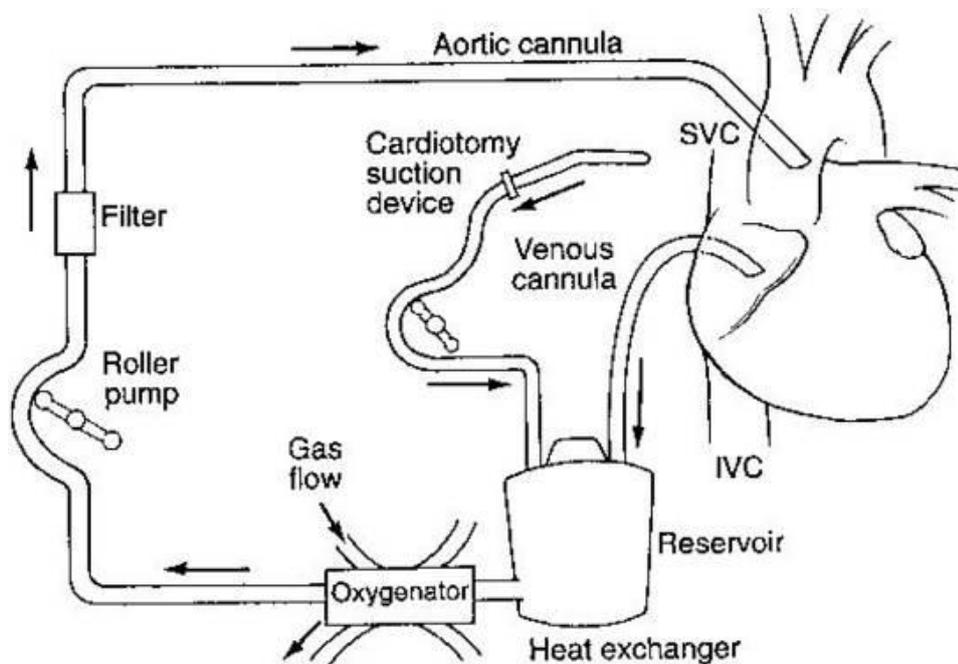


Abb.2: Schematischer Aufbau der Herz-Lungen-Maschine

Die Technik der extrakorporalen Zirkulation ist Voraussetzung für die meisten herzchirurgischen Operationen, birgt aber auch zahlreiche Risiken. Vor allem eine mögliche überschießende Immunreaktion des Körpers auf die Fremdoberfläche der HLM und die erhöhte perioperative Blutungsneigung erschweren den intra- und postoperativen Verlauf. Nicht selten kommt es durch Aktivierung und Verbrauch von Blutgerinnungsfaktoren und Thrombozyten im extrakorporalen Kreislauf zu Störungen der Hämostase.

Für den Patienten bedeuten Eingriffe in die Hämostase ein hohes Risiko bezüglich postoperativer Blutungen und des daraus resultierenden erhöhten Transfusionsbedarfs. Die Gabe von Blutprodukten und die in manchen Fällen notwendige chirurgische Re-Exploration bzw. Re-Thorakotomie steigern darüberhinaus das Morbiditäts- bzw. Mortalitätsrisiko erheblich (Hall 2002, Unsworth-White 1995). Postoperative Nachblutungen gehören zu den häufigsten Komplikationen nach herzchirurgischen Eingriffen überhaupt. Aus diesem Grund wird

seit Jahrzehnten auch medikamentös versucht die Blutgerinnung bei solchen Eingriffen zu stabilisieren.

Neben dem blutsparenden Effekt dieser Substanzen ist jedoch auch mit potentiellen Nebenwirkungen zu rechnen. Weit verbreitet ist der Einsatz von Antifibrinolytika, vor allem Aprotinin (Trasylo[®], Bayer) und Tranexamsäure (Cyclokapron[®], Pfizer).

ϵ -Aminokapronsäure (Amicar[®], Wyeth-Ayerst) gehört wie Tranexamsäure zur Gruppe der Lysinanaloga und wurde nicht untersucht.

b) Effekte auf das Gerinnungs- und Fibrinolyse-System

Aprotinin hat einen konservierenden Effekt auf Thrombozyten im extrakorporalen Kreislauf. Es schützt die Thrombozyten vor einer vorzeitigen Aktivierung durch Blockade des Thrombinrezeptors PAR1 und stabilisiert zusätzlich die Glycoproteine Ia und IIb/IIIa auf der Thrombozytenoberfläche (Landis 2001, Mahdy 2004, Lavee 1992). Fibrinogen bindet bei einer intakten Gerinnung an die Glycoproteine IIb/IIIa und ermöglicht so die Quervernetzung der Thrombozyten untereinander. Das Glycoprotein Ia dagegen ist für die Adhäsion der Thrombozyten an das Gefäßendothel von essentieller Bedeutung. Dieser Vorgang wird durch den Von-Willebrand Faktor (vWF) vermittelt. Schon 1987 merkte van Oeveren in einem Artikel an, dass die postoperativ verbesserte Hämostase unter Aprotinin primär durch den thrombozytenkonservierenden Effekt dieser Substanz verursacht zu sein scheint (van Oeveren 1987). Der Wirkungsmechanismus von Aprotinin ist jedoch nicht vollständig geklärt. Es wird angenommen, dass Aprotinin die Blutgerinnung durch Blockierung der Fibrinolyse und Erhalt der Thrombozytenfunktion stabilisiert.

Gleichzeitig vermindert Aprotinin die Thrombinentstehung und damit die Aktivierung der Blutgerinnungskaskade (Dietrich 1990). Aprotinin wirkt also gleichzeitig antifibrinolytisch und antithrombotisch (Royston 2006). Dies ist eigentlich nicht weiter verwunderlich, wenn man bedenkt, dass es sich sowohl bei Plasmin als auch bei den Enzymen der Blutgerinnungskaskade um Serinproteasen handelt. Aprotinin hemmt unspezifisch diese Serinproteasen, indem es reversible „Enzym-Inhibitor-Komplexe“ bildet und so deren Funktion zeitweise beeinträchtigt.

Klinische Verwendung findet Trasylol® vor allem zur Prophylaxe und Behandlung von hämorrhagischen und inflammatorischen Diathesen, die im Zusammenhang mit der Herz-Lungen-Maschine stehen.

c) Effekte auf das Immunsystem

Aprotinin moduliert die überschießende Immunantwort des Körpers auf biogene Materialien im extrakorporalen Kreislauf. Die biochemischen Zusammenhänge sind dabei überaus kompliziert. Die Aktivierung des Immunsystems im kardiopulmonalen Bypass erfolgt auf 3 eng miteinander verbundenen Wegen (Kinin-Kallikrein-, Koagulations-Fibrinolyse-, Komplementsystem). Es wurde nachgewiesen, dass dieser Prozess durch Plasmin und Kallikrein um ein Vielfaches verstärkt wird (Mojcik 2001). Aprotinin vermag die Konversion des Zymogens Plasminogen zur aktiven Protease Plasmin durch Inaktivierung von Kallikrein zu verhindern. Damit sind die beiden wichtigsten Enzyme funktionell abgeschaltet, was zu einer nahezu vollständigen Unterbrechung der überschießenden Aktivierungskaskade im Immunsystem führt. Eine solche pathologische Reaktion des Immunsystems wird auch als „systemic inflammatory response syndrome“ (SIRS) bezeichnet. Im schlimmsten Falle kann das durch die HLM induzierte „SIRS“ zu einem Multiorganversagen und Tod des Patienten führen. Die Inzidenz des „SIRS“ bzw. die Komplikationsrate bei herzchirurgischen Eingriffen am CPB war Anfang der 50er Jahre enorm hoch und spiegelte sich in einer Mortalität von 40% wider (Kirklin 1956). Es ist bekannt, dass die erforderliche Hemmdosis bei den einzelnen Proteasen unterschiedlich ist. Um z.B. Plasmin zu hemmen ist eine Konzentration von 50 KIU (kallikrein inhibitor units)/ml notwendig, während für Kallikrein 200 KIU/ml benötigt werden (Fritz 1983). Für Mojcik erscheint deshalb eine „high dose“ Aprotinigungabe die rationalste Vorgehensweise um das „systemic inflammatory response syndrome“ zu verhindern bzw. abzuschwächen (Mojcik 2001). Wie Hill nachweisen konnte, vermindert Aprotinin zusätzlich die CPB-assoziierte Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen (TNF- α , IL-1, IL-6) und hat eine hemmende Wirkung auf Leukozyten (Hill 1998).

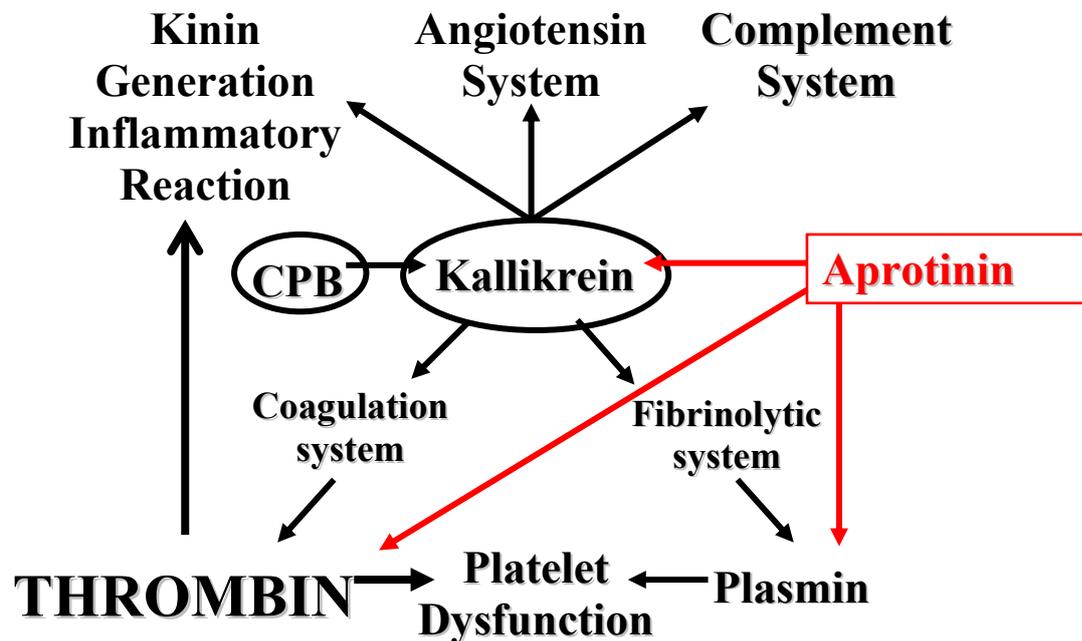


Abb.4: Wirkungsweise von Aprotinin

Am Deutschen Herzzentrum München wurde seit vielen Jahren Aprotinin als Standardtherapie bei allen herzchirurgischen Operationen mit Herz-Lungen-Maschine eingesetzt. Aufgrund der von der Publikation von Mangano ausgehenden Unklarheit bezüglich der Sicherheit dieser Substanz wurde der Einsatz von Aprotinin im Februar 2006 am Deutschen Herzzentrum München eingestellt (Mangano 2006). Ab diesem Zeitpunkt erhielten alle Patienten bei Operationen mit Einsatz der Herz-Lungen-Maschine das Antifibrinolytikum Tranexamsäure.

1.3.2 Tranexamsäure (Cyclokapron[®], Pfizer)

a) Kurzprofil

Tranexamsäure [4 -(aminomethyl)cyclohexancarboxylsäure] ist ein synthetisch hergestelltes Antifibrinolytikum, das der Aminosäure Lysin stark in seiner Struktur ähnelt (siehe Abb.5). Es gehört deshalb wie ϵ -Aminokapronsäure (Amicar[®], Wyeth Ayerst) zu der Gruppe der Lysinanaloga.

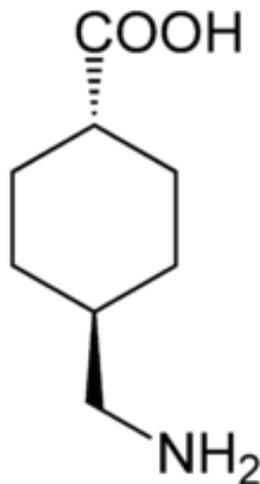


Abb.5: Chemische Struktur von Tranexamsäure

b) Effekte auf das Gerinnungs- und Fibrinolyse-System

Die Fibrinolyse setzt physiologischerweise im gleichen Moment wie die Thrombozyten- und Gerinnungsaktivierung ein und dient dem Umbau des Thrombus. Genauer gesagt ermöglicht Plasmin, das Hauptenzym der Fibrinolyse, den Abbau von unlöslichem Fibrin und schützt dadurch den Körper vor einer überschießenden Blutgerinnung mit potentiell fatalen Folgen.

Plasminogen ist das Zymogen von Plasmin und wird durch Bindung an die Fibrinoberfläche aktiviert. Tranexamsäure ist in der Lage den für diesen Vorgang essentiellen Lysinbindungsplatz am Plasminogen zu blockieren und verhindert auf diese Weise effektiv die Fibrinolyse (siehe Abb.6).

In niedriger Dosierung blockiert Tranexamsäure die Aktivierung von Plasminogen kompetitiv, in sehr hoher Dosierung wirkt Tranexamsäure dagegen als nicht-kompetitiver Plasmin-Inhibitor (Hoylaerts 1981, Mannucci 1998). Diese Wirkung ist in vitro etwa 10-mal stärker als bei ϵ -Aminokaprinsäure, obwohl beide einen sehr ähnlichen Wirkungsmechanismus haben.

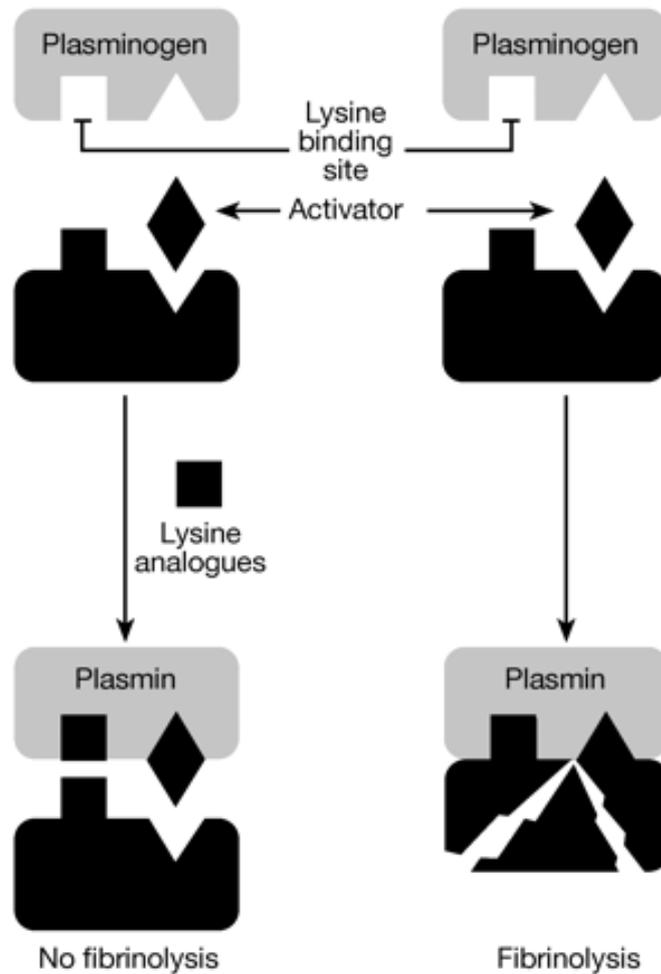


Abb.6: Wirkungsweise von Tranexamsäure

c) Effekte auf das Immunsystem

Es gibt Hinweise auf eine mögliche anti-inflammatorische Wirkung der Lysinanaloga (Casati 2004, Greilich 2003). So fand Greilich in einer 2003 veröffentlichten Vergleichsstudie zwischen Aprotinin und ϵ -Aminokapronsäure heraus, dass beide Substanzen ähnlich stark dazu in der Lage sind die Menge an zirkulierenden proinflammatorischen Interleukinen, insbesondere IL-6 und IL-8, zu reduzieren. Deren Anstieg wird während herzchirurgischer Eingriffe durch die Fremdoberfläche der Herz-Lungen-Maschine induziert und trägt wesentlich zu einer Erhöhung des Morbiditäts- und Mortalitätsrisikos bei (Hauser 1998). Es handelt sich bei Interleukin (IL)-6 und IL-8 um lösliche Proteine, die vor allem von aktivierten Monozyten, Gewebsmakrophagen und Endothelzellen sezerniert werden (Mojcik 2001). Sie gehören zu der Gruppe der sogenannten Zytokine, die als Mediatoren und Regulatoren des Immunsystems fungieren. In geringer lokaler Konzentration kommt es zur Entstehung einer örtlichen Entzündungsreaktion. Bei hämatogener Streuung lösen sie dagegen Fieber, eine gesteigerte Produktion von Akute-Phase-Proteinen und die Freisetzung bzw. Chemotaxis von Leukozyten aus. Tranexamsäure (Cyclokapron[®], Pfizer) scheint also neben seiner blutsparenden Wirkung auch einen abschwächenden Effekt auf die bei HLM-unterstützten Eingriffen häufig beobachtete generalisierte Entzündungsreaktion (SIRS) zu haben.

Tranexamsäure ist seit März 2006 das einzige Antifibrinolytikum, das am DHZ zur Stabilisierung der Blutgerinnung bei herzchirurgischen Eingriffen eingesetzt wird. Auch wenn die Wirksamkeit der Tranexamsäure hinsichtlich der Reduzierung der Blutungsneigung erwiesen ist, so liegen doch nur wenige kontrollierte Studien insbesondere zur Sicherheit dieser Substanz vor.

1.4 Fragestellung

Das heutige Wissen über die Effekte und Nebenwirkungen der antifibrinolytischen Therapie bei herzchirurgischen Eingriffen entstammt größtenteils aus Studien mit Erwachsenen und kann nicht ohne weiteres auf Kinder übertragen werden.

Hauptanlass für unsere Studie war die unzureichende und teils widersprüchliche Datenlage hinsichtlich der Anwendung von Antifibrinolytika bei kinderherzchirurgischen Eingriffen.

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Beurteilung des Nutzen-Risiko-Profiles von Aprotinin und Tranexamsäure, den beiden gebräuchlichsten Antifibrinolytika bei kinderherzchirurgischen Eingriffen. Untersucht wurde, neben Blutverlust und Transfusionsbedarf, vor allem die Inzidenz von kardialen, renalen und neurologischen Komplikationen sowie die Krankenhaus- und 1-Jahres-Mortalität.

2 METHODIK

2.1 Ethikvotum

Nach Zustimmung der Ethikkommission der TU München analysierten wir die Daten von 199 Kindern mit einem Körpergewicht von unter 20 kg, die im Zeitraum von September 2005 bis einschließlich Juni 2006 zur Palliation oder Korrektur von kongenitalen Herzfehlern am kardiopulmonalen Bypass im Deutschen Herzzentrum München operiert wurden (n=222).

2.2 Patienten

In der vorliegenden Studie wurden zwei Gruppen retrospektiv verglichen. Ein Patientenkollektiv (n=85) erhielt von September 2005 bis Januar 2006 Aprotinin (Trasylo[®], Bayer). Das Vergleichskollektiv (n=114) wurde von Februar 2006 bis Juni 2006 mit Tranexamsäure (Cyclokapron[®], Pfizer) behandelt. Die beiden Kollektive werden im folgenden als A-Gruppe (Aprotinin) bzw. T-Gruppe (Tranexamsäure) bezeichnet. Bis Januar 2006 bestand die antifibrinolytische Therapie bei allen Patienten aus einer perioperativen Gabe von Aprotinin. Danach wurde ausschließlich Tranexamsäure am DHZ verwendet. Als Ausschlusskriterium galt eine nicht länger als 6 Monate zurückliegende Exposition gegenüber Aprotinin. Es wurden also jene Patienten ausgeschlossen, die in der Aprotinin-Phase Tranexamsäure erhalten hatten, um eine mögliche anaphylaktische Reaktion auf Aprotinin zu vermeiden (siehe Abb.7). Diese treten insbesondere bei Unterschreitung eines Re-Expositionsintervalls von 6 Monaten auf.

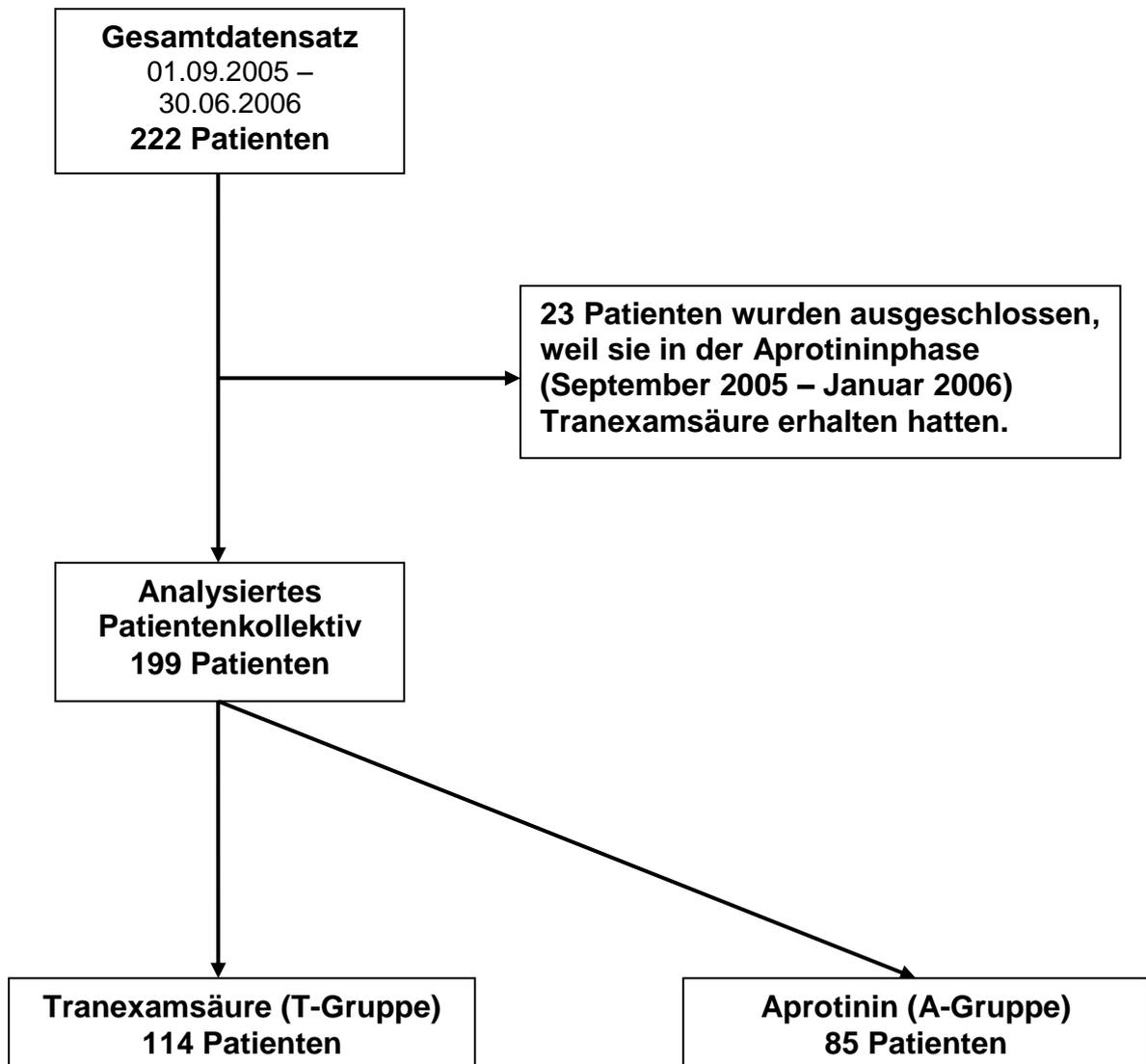


Abb.7: Studienübersicht

2.3 Anästhesiologisches Vorgehen / Monitoring

Präoperativ wurde die Gabe von kardial-wirksamen Medikamenten (β -Blocker, Nitrate, Antiarrhythmika) wie üblich fortgesetzt. Etwa 45 Minuten vor der Anästhesieeinleitung wurde den Kindern oral 0,66mg/kg KG Midazolam (Dormicum[®], Hoffmann-La Roche) und 2,5 mg/kg KG Ketamin (Ketanest S[®], Pfizer) als Prämedikation verabreicht.

Anschließend wurde eine intravenöse Anästhesie mit 1-4 µg/kg KG Sufentanil (Janssen-Cilag, Neuss), 0,1-0,5 µg/kg KG Midazolam (Dormicum[®], Hoffmann-La Roche) und 0,5-1,0 mg/kg KG Rocuronium (Esmeron[®], Organon Teknika) durchgeführt. Die Anästhesie wurde durch Bolusgaben der Anästhetika aufrechterhalten. Zur perioperativen Infektionsprophylaxe wurde Cefuroxim (Zinazef[®], Hoechst) zu Beginn sowie am Ende der Operation verabreicht. Zur intra- und postoperativen Überwachung gehörte, neben EKG und Pulsoxymetrie, eine engmaschige Kontrolle des arteriellen bzw. venösen Blutdrucks. Der arterielle Blutdruck wurde über die A.radialis gemessen, der venöse Blutdruck über einen zentralen Venenkatheter. Der angestrebte mittlere arterielle Blutdruck lag bei > 50 mmHg. Falls inotrope Unterstützung nötig war, erhielten die Patienten je nach Bedarf bzw. hämodynamischen Status neben höheren Dopamindosen auch Adrenalin, Noradrenalin und Milrinon. Ein Hämotokrit zwischen 30 % und 35 % galt bei nicht-zyanotischen Patienten als ausreichend.

2.4 EKZ / Kardioplegie

Das Priming bzw. die Vorfüllung der Herz-Lungen-Maschine (Stöckert, München) bestand aus einer Einheit Erythrozytenkonzentrat (250 ml), einer Einheit Fresh Frozen Plasma (250 ml), 100-250 ml Ringer Laktat, 3 ml/kg KG Mannit 20 % und 2,5 ml/kg KG Bikarbonat 4,2 %. Für die während der EKZ notwendigen Antikoagulation wurden 300 IE/kg KG Heparin appliziert. Der Zielwert der ACT-Gerinnungszeit (Activated Clotting Time) lag oberhalb von 480 Sekunden.

Nach Erreichen der für den jeweiligen Patienten in Bezug zur Körperoberfläche errechneten Flußrate und der vollständigen Übernahme des Körperkreislaufs durch die HLM, wurde die Aorta abgeklemmt. Danach wurde der Herzstillstand durch 4⁰C kalte kristalloide Kardioplegielösung induziert und darüberhinaus das Myokard lokal mit 4⁰C kalter Kochsalzlösung gekühlt. Nach der EKZ erfolgte bedarfsweise eine Antagonisierung von Heparin mit Protamin. Angestrebt wurde eine Normalisierung der ACT-Gerinnungszeit.

Das im extrakorporalen Kreislauf zurückgebliebene Blut wurde mit einem Autotransfusionsgerät (CellSaver5[®], Fa. Haemonetics, München) aufbereitet und retransfundiert.

2.5 Applikation der Antifibrinolytika

2.5.1 Aprotinin (Trasylo[®], Bayer)

Aprotinin wurde bei unseren Patienten in Anlehnung an das modifizierte Hammersmith-Protokoll verabreicht, das eine KG-adaptierte Dosierung vorsieht (Royston 1987, Dietrich 2006).

Tab.2: Applikationsweise von Aprotinin

Bolus zu Beginn der EKZ (i.v.)	50.000 IE /kg KG
Kontinuierliche intraoperative Infusion (i.v.)	10.000 IE /kg KG/ h
Priming der HLM	100.000 IE /100 ml

Wie in der Tab.2 ersichtlich, wurde Aprotinin als Bolus (50.000 IE/kg KG) i.v. vor Beginn der extrakorporalen Zirkulation und dann als kontinuierliche Infusion (10.000 IE/kg KG/h) bis zum Thoraxverschluß verabreicht. Dem Priming der Herz-Lungen-Maschine wurden 100.000 IE/100 ml zugesetzt.

2.5.2 Tranexamsäure (Cyclokapron[®], Pfizer)

Tranexamsäure wurde als Bolus (50 mg/kg KG) vor bzw. nach der extrakorporalen Zirkulation i.v. verabreicht und 100 g/100 ml wurden der Vorfüllung der Herz-Lungen-Maschine zugesetzt (siehe Tab.3).

Tab.3: Applikationsweise von Tranexamsäure

Bolus vor Beginn der EKZ (i.v.)	50 mg/kg KG
Bolus nach Ende der EKZ (i.v.)	50 mg/kg KG
Priming der HLM	100 mg/100 ml

2.6 Messzeitpunkte und Datenerfassung

Es wurden folgende Daten anhand von Prämedikationsprotokollen, Laborbefunden des Instituts für klinische Chemie, Operationsberichten, Narkoseprotokollen, Überwachungsbögen der Intensivstation und den Datenbanken des Instituts für Anästhesiologie bzw. der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie ermittelt, in eine EXCEL-Tabelle übertragen und unter Einhaltung der Datenschutzbestimmungen bearbeitet:

a) Demographische und präoperative Daten:

- Alter
- Geschlecht
- Größe
- Körpergewicht
- Kardiale Grunderkrankung
- Relevante Begleiterkrankungen (z.B. Trisomie 21)
- Laborwerte (Hämoglobin, Thrombozyten, Kreatinin)

Die Parameter wurden sowohl prä- als auch postoperativ erhoben.

b) Intraoperative Daten:

- Durchgeführte OP
- Dauer der extrakorporalen Zirkulation
- Aortenabklemmzeit
- Transfusionsbedarf (EK, TK, FFP)

Eine Indikation zur EK-Transfusion wurde bei zyanotischen Patienten mit einem Hb < 14g /dl und bei nicht-zyanotischen Patienten mit einem Hb < 10g/ dl als Hausstandard festgelegt.

c) Postoperative Daten:

- Rethorakotomien

Die Indikation zur Rethorakotomie wurde vom diensthabenden Oberarzt der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie gestellt.

- Blutverlust (nach 6, 12 und 24 Stunden)

Der postoperative Blutverlust wurde jeweils nach 6 h, 12 h und 24 h po aus den Fördermengen der Thoraxdrainagen (ml) ermittelt.

- Transfusionsbedarf (EK, FFP, TK)
- Beatmungsdauer
- Dauer des Intensivaufenthaltes
- Kardiale Komplikationen

Als postoperative Herz-Kreislauf-Insuffizienz im Sinne eines „Low-output“-Syndroms wurde eine postoperative Kreislaufunterstützung mit mindestens 0,1 µg/kg/min Adrenalin festgelegt.

- **Neurologische Komplikationen**
Neurologische Komplikationen wie z.B. neu aufgetretene Krampfanfälle, Hirnödeme oder intrakranielle Blutungen wurden primär klinisch diagnostiziert und nach Möglichkeit mittels CCT bzw. transkraniellem Ultraschall bestätigt.
- **Renale Komplikationen**
Eine postoperative Nierenschädigung wurde als 50-prozentiger Abfall der Kreatinin-clearance nach den modifizierten RIFLE-Kriterien definiert (Akcan-Arikan 2007). Die Kreatinin-clearance wurde dabei mittels der Schwartz-Formel berechnet (Schwartz 1987).
Ein akutes Nierenversagen wurde als neu aufgetretene Notwendigkeit einer Behandlung mittels Dialyse definiert.
- **Todesfälle (Krankenhaus- und 1-Jahres-Mortalität)**
Die Todesfälle während des Krankenhausaufenthaltes wurden erfasst. Um die 1-Jahres-Mortalitätsraten ermitteln zu können, wurden die Patienten zu Nachsorgeuntersuchungen 1 Jahr postoperativ einbestellt. Falls nötig, wurde der behandelnde Kardiologe telefonisch kontaktiert.

2.7 Statistische Auswertung

Kontinuierliche Parameter wurden mittels Mann-Whitney U-Test analysiert. Für kategoriale Parameter wurde entweder der Chi-square-Test oder der exakte Test nach Fisher verwendet. Für eine Power von 0,8 in der Chi-square Analyse ($\alpha = 0,05$, geschätzte Effektgröße = 0,2, d.f. = 1) wurde eine Patientenzahl von 197 berechnet (GPOWER für MS-DOS; Franz Faul & Edgar Erdfelder; Bonn). Unterschiede hinsichtlich der 1-Jahres-Mortalität zwischen den Behandlungsarmen wurden mittels des Mantel-Cox log rank Tests geprüft. Die Ergebnisse der zweiseitigen Tests galten bei einem p-Wert $< 0,05$ als signifikant. Die statistische Auswertung erfolgt mittels SPSS für Windows 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

3 Ergebnisse

3.1 Präoperativer Status

Die beiden untersuchten Kollektive waren bezüglich des präoperativen Status sehr ähnlich (siehe Tab.4).

Tab.4: Präoperativer Status

	Tranexamsäure (n = 114)	Aprotinin (n = 85)	P Wert
<i>Demographische Daten</i>			
Männliches Geschlecht	64 (56,1%)	47 (55,3%)	0,91
Alter (in Tagen)	124 (29-578)	172 (46-548)	0,43
Größe (cm)	62 (52-80)	65 (55-77)	0,67
Gewicht (kg)	5,4 (3,5-10)	5,8 (4-8,3)	0,64
<i>Präoperative Daten</i>			
Hämoglobin (g/dl)	13,9 ± 2,6	13,3 ± 2,2	0,23
Thrombozyten (10 ³ /µl)	348 ± 136	338 ± 120	0,56
Kreatinin (mg/dl)	0,39 ± 0,21	0,37 ± 0,21	0,37
Intensivpflichtigkeit	40 (35,1%)	26 (22,8%)	0,50
Beatmungspflichtigkeit	14 (12,3%)	8 (9,4%)	0,52
Neurologische Vorerkrankungen	21 (18,4%)	19 (22,4%)	0,49

- Werte sind als Absolutwert (Häufigkeit in Prozent), Durchschnittswert ± Standardabweichung oder Medianwert (25.-75. Perzentile) angegeben -

3.1.1 Demographische Daten

Das mediane Alter war mit 124 Tagen in der T-Gruppe und 172 Tagen in der A-Gruppe gut vergleichbar (siehe Tab.4 und Abb.8). Der jüngste Patient war 5 Tage alt, der älteste 2785 Tage (7,6 Jahre). Hinsichtlich der Geschlechtsverteilung, des Körpergewichts und der Körpergröße gab es ebenfalls keine Unterschiede.

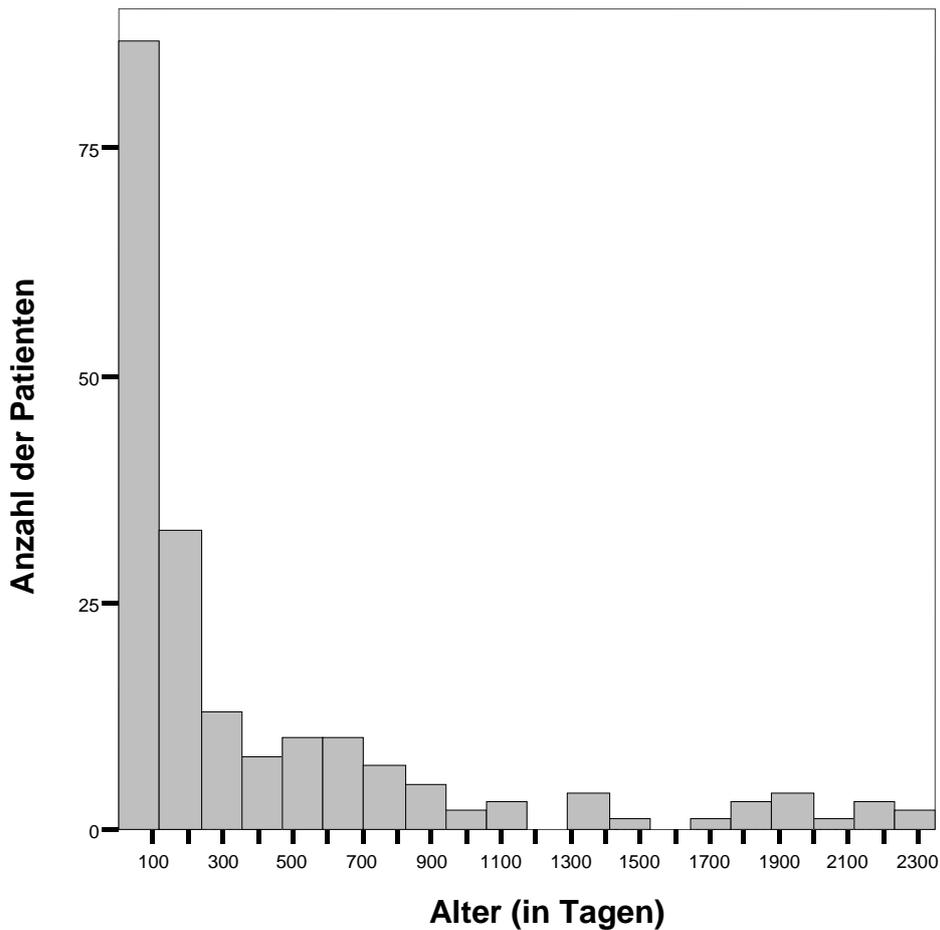


Abb.8: Altersverteilung im Gesamtkollektiv

3.1.2 Hämoglobin

Die durchschnittliche präoperative Hämoglobinkonzentration betrug 13,9 g/dl in der T-Gruppe und 13,3 g/dl in der A-Gruppe.

3.1.3 Kreatinin

In beiden Gruppen wurden präoperativ mit 0,4 mg/dl exakt gleiche Kreatininkonzentrationen ermittelt. Der Maximalwert betrug 1,2 mg/dl.

3.1.4 Thrombozyten

Auch bei den durchschnittlichen Thrombozytenkonzentrationen bestanden mit 347.850/µl in der T-Gruppe und 337.790/µl in der A-Gruppe keine Unterschiede. Der Maximalwert betrug 777.000/µl, der Minimalwert 14000/µl.

3.1.5 Intensiv- und Beatmungspflichtigkeit

Insgesamt waren 66 Patienten präoperativ intensivpflichtig, wovon 40 Patienten Tranexamsäure und 26 Patienten Aprotinin erhielten.

22 Patienten mussten präoperativ beatmet werden. Dies entspricht einem Anteil von 11 % am Gesamtkollektiv. Bei 15 dieser beatmeten Patienten wurde ein dringlicher Eingriff und bei den verbleibenden 7 Patienten ein elektiver Eingriff durchgeführt.

3.1.6 Neurologische Vorerkrankungen

Bei der Aufnahmeuntersuchung waren 40 Patienten neurologisch auffällig. Dies entspricht 20,1 % der Patienten. 6 Patienten hatten eine Chromosomenaberration im Sinne einer Microdeletion 22q/11 und 18 Patienten litten an einem Morbus Down (Trisomie 21). Weitere 5 Patienten waren psychomotorisch retardiert, wovon 2 zusätzlich präoperativ intrazerebrale Blutungen erlitten hatten. Eine Krampfanfallsanamnese bestand bei 3 Patienten. Weitere 11 Patienten wurden bei der präoperativen Statuserhebung als auffällig eingestuft.

3.2 Intraoperative Daten

Wie in Tab.5 ersichtlich, waren die beiden untersuchten Kollektive auch bezüglich der intraoperativen Daten sehr ähnlich.

Tab.5: Intraoperative Daten

	Tranexamsäure (n = 114)	Aprotinin (n = 85)	P Wert
Re-Operation	44 (38,6%)	36 (42,4%)	0,59
Notfalloperation	30 (26,3%)	18 (21,2%)	0,40
RACHS - Kategorie	2,9 ± 1,1	2,9 ± 1,2	0,70
EKZ-Dauer (min)	89 ± 42	95 ± 52	0,63
AoX-Dauer (min)	54 ± 25	58 ± 47	0,99
DHCA	18 (15,8%)	12 (14,1%)	0,74
Bilanz EK (Einheiten)	1,18±0,56	1,21±0,51	0,72
Bilanz_FFP (Einheiten)	1,82±0,76	1,74±0,60	0,40
Bilanz_TK (Einheiten)	0,13±0,36	0,08±0,28	0,30

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

3.2.1 EKZ- und AoX-Dauer

Die Extrakorporale Zirkulationszeit lag in beiden Gruppen bei durchschnittlich 89 min (T-Gruppe) bzw. 95 min (A-Gruppe). Die längste EKZ wurde mit 291 min während einer Unifokalisierungs-OP gemessen. Die Dauer der Aortenabklemmung betrug im Durchschnitt 54 min in der T-Gruppe und 58 min in der A-Gruppe.

3.2.2 Bilanz EK/FFP/TK intraoperativ

Intraoperativ erhielten in der T-Gruppe 93,9 % der Patienten ein Erythrozytenkonzentrat, 93,0 % „Fresh Frozen Plasma“ und 12,3 % ein Thrombozytenkonzentrat. Der Anteil an Patienten aus der A-Gruppe war mit 96,5 % EK, 95,3 % FFP und 8,2 % TK gut vergleichbar. Hinsichtlich des Mengenverbrauchs an Blutprodukten gab es ebenfalls keine Unterschiede (Tab.6).

Tab.6: Intraoperativer Transfusionsbedarf

	Tranexamsäure (n = 114)	Aprotinin (n = 85)	P Wert
EK (Einheiten)	1,2 ± 0,6	1,2 ± 0,5	0,70
FFP (Einheiten)	1,8 ± 0,8	1,7 ± 0,6	0,31
Thrombozyten (Einheiten)	0,13 ± 0,36	0,08 ± 0,28	0,35

- Werte sind als Durchschnittswert ± Standardabweichung angegeben -

3.2.3 Die verschiedenen Operationsverfahren

Die nachfolgende Tabelle (Tab.7) gibt einen Überblick über die Fallzahlen bzw. die Häufigkeitsverteilung der verschiedenen herzchirurgischen Eingriffe.

Tab.7: Fallzahlen der herzchirurgischen Eingriffe

	Tranexamsäure (n = 114)	Aprotinin (n = 85)
VSD- / ASD-Verschluss	23 (20,2%)	14 (16,5%)
Eingriffe an A.pulmonalis (RVOT, RV-PA, BTA)	16 (14,0%)	22 (25,8%)
Aortenchirurgische Eingriffe (CoA, AP-Shunt)	13 (11,4%)	3 (3,6%)
Arterielle Switch Operation	12 (10,5%)	7 (8,2%)
TCPC	12 (10,5%)	7 (8,2%)
PCPC	10 (8,8%)	3 (3,6%)
CAVSD-Korrektur	8 (7,0%)	6 (7,1%)
Norwood-Operation	7 (6,1%)	4 (4,7%)
Fallot-Korrektur	6 (5,3%)	7 (8,2%)
Klappenersatz	3 (2,6%)	2 (2,3%)
Ross-Konno-Operation	2 (1,8%)	1 (1,2%)
Sonstige	2 (1,8%)	9 (10,6%)

- Werte sind als Absolutwert (Häufigkeit in Prozent) angegeben -

Zur besseren Vergleichbarkeit wurden die unterschiedlichen Operationsverfahren in einem Scoresystem beschrieben (Tab.8). Je nach Risiko des Eingriffs, wurden die Patienten der beiden Gruppen in 6 Kategorien eingeteilt (I = niedrigstes Risiko; VI = höchstes Risiko). Hinsichtlich des OP-Risikos (RACHS, Notfall- bzw. Re-Operation) gab es keine Unterschiede zwischen den untersuchten Kollektiven (Tab.5 und Tab.8).

Tab.8: Risikoeinteilung der verschiedenen Operationsverfahren
(„RACHS1 - Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery“ nach Jenkins)

OP-Risiko	Tranexamsäure (n = 114)	Aprotinin (n = 85)
I	5 (4,4 %)	7 (8,2 %)
II	38 (33,3 %)	24 (28,2 %)
III	54 (47,4 %)	36 (42,4 %)
IV	10 (8,8 %)	12 (14,1 %)
V	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
VI	7 (6,1 %)	6 (7,1 %)

- Werte sind als Absolutwert (Häufigkeit in Prozent) angegeben -

3.3 Postoperative Daten

3.3.1 Blutverlust

In der T-Gruppe lag der mediane postoperative Blutverlust nach 6 h bei 70 ml, nach 12 h bei 100 ml und nach 24 h bei 130 ml. Die korrespondierenden Werte aus der A-Gruppe betragen 55 ml nach 6 h, 80 ml nach 12 h und 110 ml nach 24 h.

Wie in Abb.9 zu sehen ist, war der Blutverlust in der T-Gruppe 6 h postoperativ signifikant höher als in der Vergleichsgruppe.

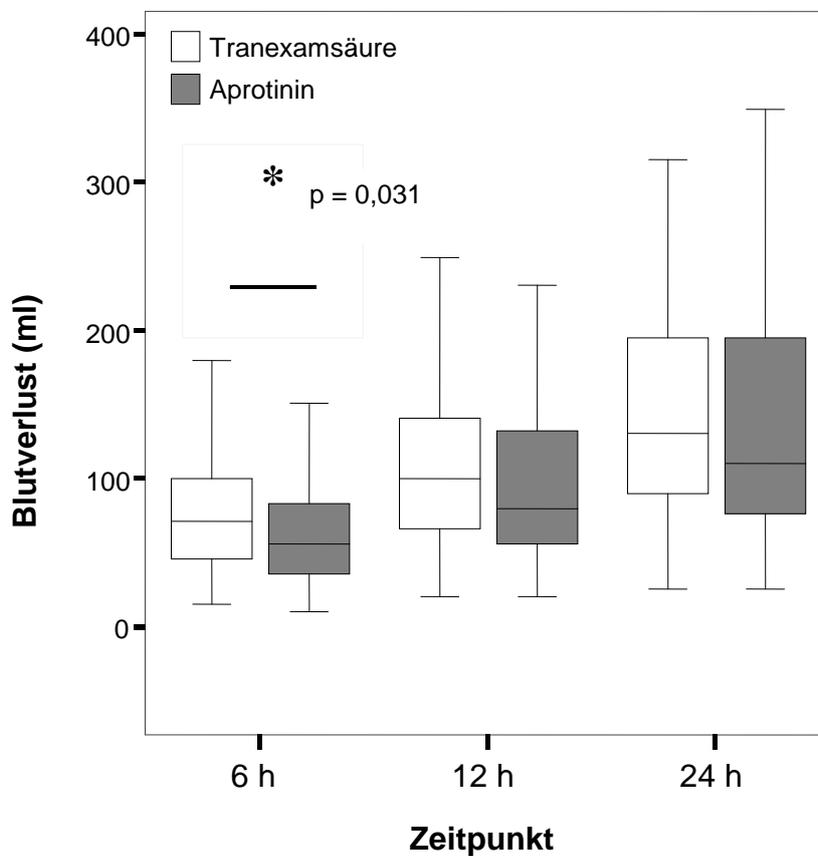


Abb.9: Postoperativer Blutverlust nach 6 h, 12 h und 24 h
- Boxen repräsentieren die Medianwerte der 25.-75. Perzentile, Whiskers die Extremwerte -
(6 h = 6 Stunden postoperativ; 12 h = 12 Stunden postoperativ; 24 h = 24 Stunden postoperativ)

3.3.2 Postoperativer Transfusionsbedarf

In der T-Gruppe war der postoperative Verbrauch von EK signifikant erhöht. Dagegen gab es zwischen den beiden Kollektiven keine Unterschiede hinsichtlich des Verbrauchs von FFP und TK (siehe Tab.9).

Tab.9: Postoperativer Verbrauch von Blutprodukten

	Tranexamsäure (n = 114)	Aprotinin (n = 85)	P Wert
EK (Einheiten)	0,3 ± 0,6	0,1 ± 0,4	0,036
FFP (Einheiten)	0,9 ± 0,8	1,2 ± 1,1	0,064
TK (Einheiten)	0,06 ± 0,28	0,02 ± 0,15	0,31

- Werte sind als Durchschnittswert ± Standardabweichung angegeben -

3.3.3 Rethorakotomien

Insgesamt wurden 13 Patienten rethorakotomiert, was einem Anteil von 11% am Gesamtkollektiv entspricht. Wie in Abb.10 und Abb.11 zu sehen ist, entstammte der Großteil der Fälle aus der T-Gruppe (11 Fälle, 9,6 %) während auf die A-Gruppe relativ wenige Fälle entfielen (2 Fälle, 2,4 %). Der Unterschied war signifikant.

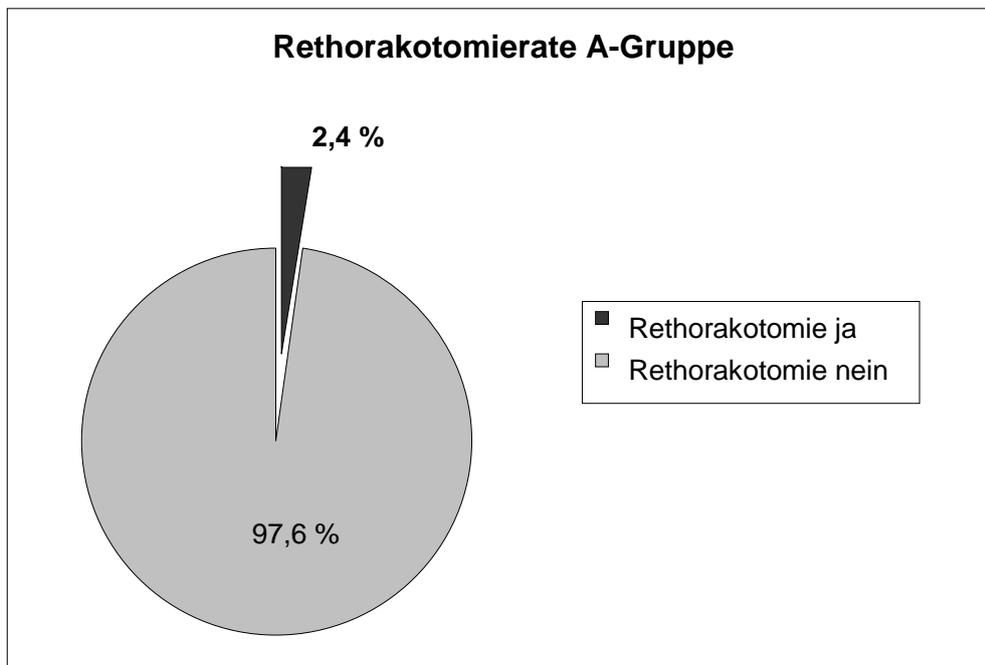


Abb.10: Rethorakotomierate A-Gruppe

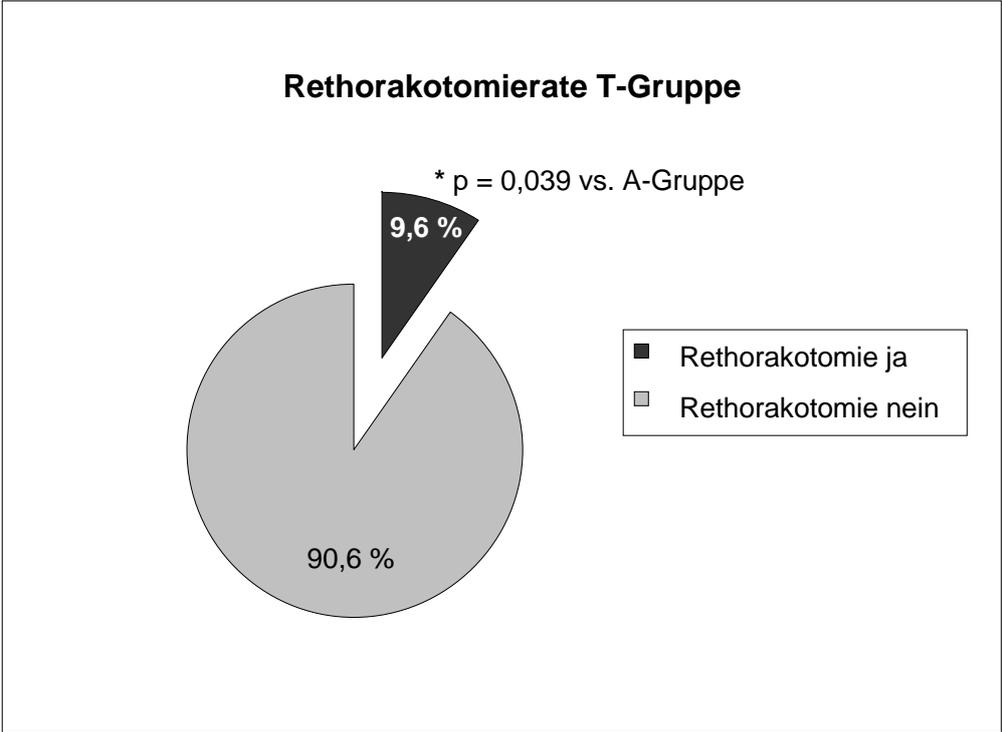


Abb.11: Rethorakotomierate T-Gruppe

3.3.4 Postoperatives Outcome

Zwischen den beiden Kollektiven gab es keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des postoperativen Outcomes (siehe Tab.10).

Tab.10 : Postoperative Daten

	Tranexamsäure (n = 114)	Aprotinin (n = 85)	P Wert
Beatmungsdauer (h)	23 (10-81)	38 (14-92)	0,13
Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation (d)	7 (4-13)	8 (5-12)	0,44
“Low cardiac output” – Syndrom	14 (12,3%)	11 (12,9%)	0,89
Niereninsuffizienz	11 (9,6%)	9 (10,6%)	0,83
Akutes Nierenversagen	2 (1,8%)	0	0,51
Krampfanfall	4 (3,5%)	0	0,14
Andere neurologische Komplikationen	3 (2,6%)	4 (4,7%)	0,46
Krankenhausmortalität	3 (2,6%)	3 (3,5%)	0,70
1-Jahres-Mortalität	6 (5,2%)	4 (4,7%)	0,88

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

a) Dauer der postoperativen Beatmung

Der Medianwert der postoperativen Beatmungsdauer betrug 23 h in der T-Gruppe und 38 h in der A-Gruppe (siehe Tab.10).

b) Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation

Durchschnittlich wurden die Patienten in beiden Gruppen 10 Tage auf der Intensivstation behandelt. Die mediane Aufenthaltsdauer war mit 8 Tagen in der A-Gruppe und 7 Tagen in der T-Gruppe sehr gut vergleichbar.

c) Kardiale Komplikationen

12,3 % der Patienten aus der T-Gruppe und 12,9 % aus der A-Gruppe litten an einer postoperativen Herz-Kreislauf-Insuffizienz im Sinne eines „Low-output“-Syndroms.

d) Renale Komplikationen

2 Patienten entwickelten postoperativ ein akutes Nierenversagen, das mittels Peritonealdialyse behandelt werden musste. Die präoperativen Kreatininwerte waren unauffällig und beide hatten intraoperativ Tranexamsäure erhalten.

Eine Niereninsuffizienz nach den RIFLE-Kriterien (Akcan-Arikan 2007) konnte postoperativ bei 11 Patienten aus der T-Gruppe und 9 Patienten aus A-Gruppe festgestellt werden.

Tab.11: Kreatininwerte im Verlauf

	Tranexamsäure (n = 114)	Aprotinin (n = 85)	P Wert
Kreatinin 1.Tag po (mg/dl)	0,47±0,22	0,45±0,21	0,64
ΔKreatinin po–prä (mg/dl)	0,08±0,20	0,09±0,16	0,87
Kreatinin max po (mg/dl)	0,56±0,36	0,54±0,27	0,82
ΔKreatinin max po–prä (mg/dl)	0,17±0,29	0,17±0,20	0,86

- Werte sind als Durchschnittswert ± Standardabweichung angegeben -
(Δ = Differenz; po = postoperativ; prä = präoperativ; max po = postoperativer Maximalwert)

e) Neurologische Komplikationen

Bei 4 Patienten aus der T-Gruppe traten postoperativ erstmals Krampfanfälle auf. In der A-Gruppe wurde dagegen kein einziger Fall dokumentiert. Die ungleiche Verteilung war nicht signifikant ($p = 0,137$).

Andere neurologische Komplikationen wie z.B. Hirnödeme oder intrakranielle Blutungen waren mit 3 Fällen in der T-Gruppe und 4 Fällen in der A-Gruppe gleichmäßig verteilt.

f) Mortalität

Es gab keine Unterschiede hinsichtlich der Krankenhaus- und 1-Jahres-Mortalität. In beiden Gruppen verstarben jeweils 3 Patienten während des Klinikaufenthalts (siehe Tab.10). Innerhalb eines Jahres nach dem operativen Eingriff verstarben weitere 3 Patienten aus der T-Gruppe und 1 weiterer Patient aus der A-Gruppe. Damit lag die 1-Jahres-Mortalitätsrate bei 4,7 % (A-Gruppe) bzw. 5,2 % (T-Gruppe).

4 DISKUSSION

4.1 Blutsparende Wirkung der untersuchten Antifibrinolytika

Die blutsparende Wirkung von Aprotinin gilt bei Erwachsenen als gesichert und wurde schon in mehreren Publikationen (Royston 1987) und Metaanalysen (Laupacis 1997, Fergusson 2005/2008, Sedrakyan 2004, Henry 2007) beschrieben. In Vergleichsstudien mit Tranexamsäure und ϵ -Aminokapronsäure war Aprotinin in der Reduzierung des perioperativen Blutverlustes meist den anderen Antifibrinolytika überlegen, jedoch nicht immer (Karkouti 2006, Munoz 1999). Neueste große Metaanalysen gehen von einem vergleichbaren blutsparenden Effekt dieser Medikamente aus (Henry 2007, Fergusson 2008, Mangano 2006). Einzig bei komplexen herzchirurgischen Eingriffen mit hohem erwartetem Blutverlust scheint die Gabe von Aprotinin gerechtfertigt und angebracht.

Leider stehen ähnlich große Vergleichsstudien bei Kindern noch aus. Unsere Ergebnisse lassen aber vermuten, dass die blutsparende Wirkung von Aprotinin bei kinderherzchirurgischen Eingriffen bedeutend stärker ist als die von Tranexamsäure. Insbesondere in den ersten postoperativen Stunden zeigte sich unter Aprotinin ein um 40 % geringerer Blutverlust gegenüber Tranexamsäure.

Dieser signifikante Unterschied war auf die ersten 6 h nach Thoraxverschluß begrenzt und konnte nach weiteren 6 h bzw. 18 h nicht mehr nachgewiesen werden. Unsere Daten stehen damit nicht im Einklang mit einer erst 2006 veröffentlichten Metaanalyse zur Wirksamkeit von Aprotinin bei kinderherzchirurgischen Eingriffen, die 12 Studien mit insgesamt 626 Kindern umfasste (Arnold 2006). Der Autor ist darin der Auffassung, dass Aprotinin weder einen signifikanten Einfluß auf die Transfusionsmenge noch auf das Drainagevolumen bzw. den Blutverlust hat. Nur der Anteil an transfundierten Kindern (Vollblut oder EK) wurde unter Aprotinin um 33 % gesenkt. Die Kontrollgruppe wurde meist nicht therapiert oder erhielt ein Placebo. Ein transfusionssenkender Effekt durch Aprotinin ließ sich auch in unserem Patientenkollektiv nachweisen, dieser blieb jedoch auf die EK-Bilanz nach 24 h beschränkt (siehe Tab.9). Auffällig war außerdem, dass der höchste Mengenverbrauch - mindestens 2 EK, 3 FFP, 1 TK - in 6 von 7 Fällen (85,7 %) bei Patienten aus der T-Gruppe gemessen wurde.

Aktuellen Studien zufolge scheint das Risiko einer Bluttransfusion zumindest bei Erwachsenen unabhängig vom verabreichten Antifibrinolytikum zu sein (Henry 2007). Die Frage zur Wirksamkeit von Aprotinin bei kinderherzchirurgischen Eingriffen bleibt aber weiter umstritten, da die meisten randomisierten klinischen Studien bei Kindern methodische Schwächen aufweisen und darüberhinaus gegensätzliche Ergebnisse liefern (Arnold 2006). Ein Hauptgrund dafür könnten die unterschiedlichen Dosierungsprotokolle von Aprotinin in den verschiedenen Studien gewesen sein.

Aprotinin hemmt erst in relativ hoher Dosierung effektiv die Fibrinolyse und hat zusätzlich einen direkten protektiven Effekt auf Thrombozyten (Landis 2001). Diese Wirkung wird durch eine selektive Blockade des Thrombinrezeptors auf der Thrombozytenoberfläche ermöglicht. Interessanterweise erfolgt die Aktivierung und Signaltransduktion des Thrombinrezeptors durch einen proteolytischen Mechanismus, weshalb er auch als „Protease-activated receptor 1“ (= PAR1) bezeichnet wird (Vu 1991). Aprotinin ist also in der Lage die Thrombin-induzierte Aktivierung und Aggregation der Thrombozyten zu unterbinden und sie dadurch vor einem vorzeitigen Verbrauch im extrakorporalen Kreislauf zu bewahren. Die von uns gewählte Dosierung nach dem modifizierten Hammersmith-Protokoll sieht eine vergleichsweise hohe Dosierung von Aprotinin bei Kindern vor (Royston 1987, Dietrich 2006).

In unserer Studie spiegelte sich die häufig postulierte Überlegenheit von Aprotinin hinsichtlich des blutsparenden Effekts auch in der Rethorakotomierate wider. Während in der A-Gruppe nur 2 Patienten (2,4 %) rethorakotomiert werden mußten, so waren in der T-Gruppe 11 Rethorakotomien (9,6 %) nötig (siehe Abb.13). Der Unterschied war signifikant. Diese Ergebnisse könnten auch von einer unsererseits zu niedrig gewählten Dosierung von Tranexamsäure verursacht worden sein. In zu niedriger Dosierung ist Tranexamsäure aufgrund seiner kompetitiven Wirkungsweise nicht im Stande die Transformation von Plasminogen zu Plasmin komplett zu unterbinden. Dies hat zur Folge, dass Plasmin durch Kontaktaktivierung auf der Fibrinoberfläche in geringen Mengen entsteht. Möglicherweise spielen auch körpereigene Plasminogenaktivatoren eine Rolle. Genannt seien an dieser Stelle Gewebeaktivatoren der Fibrinolyse wie t-PA oder Urokinase. Das gebildete Plasmin spaltet nicht nur unlösliches Fibrin, sondern ist auch in der Lage Thrombozyten partiell zu aktivieren (Soslau 1991). Geschieht diese Aktivierung während der EKZ ist postoperativ mit einer eingeschränkten Funktion der Thrombozyten zu rechnen.

Nach Meinung von Hoylaerts und Mannucci blockiert Tranexamsäure in ausreichender Dosierung dagegen Plasmin auf nicht-kompetitive Weise (Hoylaerts 1981, Mannucci 1998). Die nun vollständige Inaktivierung von Plasmin verhindert sehr effektiv die Fibrinolyse und gleichzeitig auch eine Plasmin-induzierte Aktivierung der Thrombozyten.

Anscheinend spielt aber neben der richtigen Dosierung der Antifibrinolytika auch das Patientenalter eine wichtige Rolle hinsichtlich perioperativer Blutungskomplikationen. So fand Williams 1999 in einer Studie mit 548 Kindern heraus, dass das Alter der Kinder einer der bedeutendsten Faktoren bezüglich Blutverlust und Transfusionsrisiko bei HLM-unterstützten Eingriffen ist (Williams 1999). Kinder, die jünger als 1 Jahr alt waren, schienen für hämorrhagische Diathesen prädisponiert zu sein.

Kern beobachtete bei Neugeborenen nach Beginn der EKZ eine 50-prozentige Abnahme an zirkulierenden Blutgerinnungsfaktoren und eine Reduktion der Thrombozyten um 70% (Kern 1992). Weder die Tiefe der Hypothermie, noch die Länge der extrakorporalen Zirkulation hatten einen zusätzlichen Effekt auf die Blutgerinnungsparameter. Daraus schlussfolgerte er, dass das Gerinnungssystem der Neugeborenen vor allem durch das „Priming“-Volumen der HLM erheblich beeinträchtigt wird. In der Literatur überwiegt die Meinung, dass die Hämodilution Kinder weit schwerer trifft als Erwachsene. Die Ursache hierfür scheint das im Verhältnis zum Blutvolumen des Kindes 4-fach größere Primingvolumen der HLM zu sein mit den entsprechenden teils schwerwiegenden Folgen (Oliver 2004).

4.2 Kardiale Komplikationen

Aprotinin steht im Verdacht die Inzidenz von Myokardinfarkten bei Erwachsenen nach koronaren Bypassoperationen zu erhöhen und so maßgeblich zu einer gesteigerten Morbidität beizutragen (Mangano 2006/2007). Patienten, die sich einer Bypassoperation am Herzen unterziehen müssen, leiden in aller Regel an einer atherosklerotischen Veränderung ihres Gefäßsystems im Sinne einer koronaren Herzerkrankung. Im Gegensatz dazu besteht bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern meist weniger ein degeneratives als vielmehr ein strukturelles kardiales Problem. Neben dem operativen Eingriff an sich haben die kindlichen Herzen aufgrund ihrer kardialen Dysmorphien häufig myokardiale Funktionsstörungen. Darüberhinaus kann es im Rahmen eines HLM-induzierten „systemic inflammatory response syndroms“ (= SIRS) durch Zentralisation zu einer koronaren Minderperfusion kommen. Aus diesem Grund sind die Ergebnisse der Mangano-Studie nicht ohne weiteres auf Kinder übertragbar.

Myokardinfarkte wurden in unserem Patientenkollektiv nicht beobachtet. Dagegen war das Auftreten einer postoperativen Herz-Kreislauf-Insuffizienz im Sinne eines „Low-output“-Syndroms mit 12,3 % in der T-Gruppe und 12,9% in der A-Gruppe recht häufig. Ätiologisch kommen hierfür zahlreiche Faktoren in Frage.

Für Tranexamsäure beobachtete Tsementzis bei Patienten mit Subarachnoidalblutungen zerebrale Vasospasmen nach topischer kortikaler Applikation (Tsementzis 1992). Eine vasokonstriktorische Wirkung der Substanz konnte auch bei systemischer Applikation nachgewiesen werden (Iplikcioglu 2003). Fraglich ist jedoch, ob diese Befunde auf die kardiale Mikrozirkulation übertragbar sind.

Im Gegensatz dazu gibt es bei Aprotinin Anhaltspunkte für eine protektive Wirkung auf das kardiovaskuläre System bei kinderherzchirurgischen Eingriffen. In einer randomisierten, placebo-kontrollierten Studie mit 37 Kindern war die Gabe von Aprotinin mit einer signifikant geringeren inotropen Unterstützung im frühen postoperativen Verlauf assoziiert (Wippermann 1999).

Aufgrund der gleichmäßigen Verteilung kardialer Komplikationen innerhalb unseres Gesamtkollektivs und zu geringer Fallzahlen kann der Einfluss der perioperativen antifibrinolytischen Therapie auf die Herzfunktion nach Herzoperationen bei angeborenen Herzfehlern nicht abschließend beurteilt werden.

4.3 Renale Komplikationen

Aprotinin steht schon seit mehr als 20 Jahren im Verdacht eine nierenschädigende Wirkung zu haben und auch die FDA hatte während des Zulassungsprozesses von Aprotinin im Jahre 1993 von dieser Nebenwirkung Kenntnis (US Food and Drug Administration 1993). Trotzdem fokussierten sich die allermeisten Studien auf die Wirksamkeit von Aprotinin und schenken dem Sicherheitsprofil dieser Substanz nur wenig Beachtung (Fergusson 2005). Erst durch die Publikationen von Mangano und Karkouti wurde die Debatte um diese Frage erneut entfacht (Mangano 2006, Karkouti 2006).

Mangano veröffentlichte 2006 eine retrospektive Studie mit 4374 Erwachsenen. Darin war die Anwendung von Aprotinin bei Bypassoperationen am Herzen mit einem erhöhten Risiko für schwere Nierenfunktionsstörungen bis hin zum Nierenversagen assoziiert. Karkouti berichtete im selben Jahr ebenfalls über eine postoperativ verschlechterte Nierenfunktion bei bereits vorgeschädigter Niere nach Aprotinigungabe. Er untersuchte dazu in einer retrospektiven Vergleichsstudie 898 Hochrisikopatienten bei herzchirurgischen Eingriffen, die entweder Aprotinin oder Tranexamsäure erhalten hatten.

Kritiker bemängeln sowohl bei Mangano als auch bei Karkouti das mangelhafte Studiendesign, das eine Korrektur der ungleichen Risikoverteilung zwischen den Gruppen mit Hilfe des sogenannten „propensity scores“ nötig machte. Zusätzlich besteht die Gefahr, dass nicht alle Risikofaktoren erfasst wurden (Hogue 2006, Levy 2006). Die Frage einer möglichen Nephrotoxizität von Aprotinin bleibt aber weiter umstritten. In der erst kürzlich publizierten „Cochrane“-Metaanalyse konnten die Autoren ein erhöhtes Risiko für Nierenversagen zumindest nicht nachweisen (Henry 2007). Im Einklang hierzu stehen die Ergebnisse von Royston, der in einer retrospektiven Analyse von 5 prospektiven, randomisierten und placebo-kontrollierten Studien mit 1723 Erwachsenen exakt gleiche Häufigkeitsraten für postoperative Nierenfunktionsstörungen in der Aprotinin- und Placebogruppe fand (Royston 2006). Es sollte allerdings erwähnt werden, dass diese Daten bei Auswertung bereits mehr als 10 Jahre alt waren und dem Zulassungsprozess von Aprotinin in den USA dienten.

Leider finden sich in der Literatur nur wenige aktuelle Kohortenstudien mit Kindern, die der Nierenfunktion nach herzchirurgischen Eingriffen besondere Beachtung

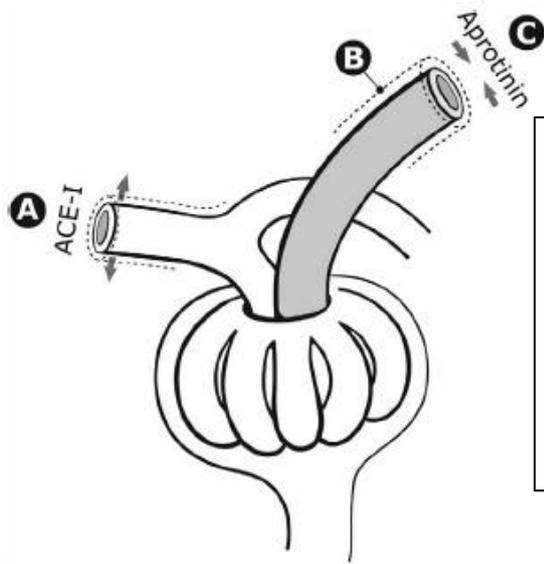
schenken. Szekely fand zwar in einer retrospektiven Studie mit 657 Kindern Hinweise für ein erhöhtes Dialyse-Risiko unter Aprotinin (Szekely 2008), dieser Unterschied konnte aber nach Risikostratifizierung durch den „propensity score“ nicht mehr nachgewiesen werden.

Auch unsere Daten lassen vermuten, dass die Anwendung von Aprotinin nicht mit einer erhöhten Inzidenz an Nierenfunktionsstörungen assoziiert ist (siehe Tab.10).

Bei 11 Patienten aus der T-Gruppe und 9 Patienten aus der A-Gruppe konnte postoperativ eine Niereninsuffizienz festgestellt werden. Weitere 2 Patienten aus der T-Gruppe entwickelten postoperativ ein akutes Nierenversagen, das mittels Peritonealdialyse behandelt werden musste. Kein einziger vergleichbarer Fall entfiel auf die A-Gruppe.

Einige Autoren wie Hörl vermuten, dass Aprotinin durch seine hemmende Wirkung auf vasoaktive Prostaglandine und Kallikrein eine Vasokonstriktion der afferenten Arteriole im Glomerulum verursachen könnte (Hörl 2000). Dies würde zumindest eine postoperativ eingeschränkte Nierenfunktion mit konsekutivem Anstieg des Kreatininspiegels kausal erklären.

Kincaid steht im Einklang mit dieser Hypothese. Er untersuchte in einer retrospektiven Studie den zuvor postulierten synergistischen Effekt von Aprotinin und ACE-Inhibitoren auf die Nierenfunktion (Kincaid 2005). Man geht davon aus, dass beide Medikamente die glomeruläre Filtrationsrate auf unterschiedlichen Wegen reduzieren und dadurch die exkretorische Funktion der Nieren beeinträchtigen. Während Aprotinin einen kontrahierenden Effekt auf die afferente Arteriole, also das zuführende Gefäß des Glomerulums hat, wirken die ACE-Inhibitoren vasodilatierend auf die efferente Arteriole des Glomerulums (siehe Abb.12). Tatsächlich beobachtete Kincaid bei gleichzeitiger Verabreichung dieser Medikamente eine erhöhte Inzidenz an postoperativen Nierenfunktionsstörungen und rät deshalb von einer kombinierten Therapie bei herzchirurgischen Eingriffen ab. Andere Autoren gehen sogar davon aus, dass Aprotinin durch Verminderung des renalen Perfusionsdrucks direkt zu tubulären Nekrosen führen kann (Feindt 1995).



Proposed mechanism for combined effects of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and aprotinin on glomerular function.

(A) The ACE inhibitors (ACE-I) promote vasodilation (outward arrows) of the efferent arteriole of the glomerulus.

(B) Compensatory response is vasodilation of the afferent arteriole, which preserves glomerular perfusion pressure.

(C) Aprotinin can mediate vasoconstriction (inward arrows) of the afferent arteriole, which reduces glomerular perfusion pressure and reduces renal excretory function.

Abb.12: Effekte von Aprotinin und ACE-Inhibitoren auf die Nierenfunktion (Kincaid 2005)

Aprotinin hat eine hohe Affinität zur Niere und wird komplett renal eliminiert. Nach freier Filtration im Glomerulum, bindet Aprotinin selektiv an den Bürstensaum des proximalen Tubulus. Danach erfolgt die Aufnahme ins Zytoplasma, wo es durch renale Lysosomen verzögert abgebaut wird (Westaby 1993). Man ging deshalb zunächst von einem direkt toxischen Effekt von Aprotinin auf das Tubulusepithel aus. Bis heute ist unklar, inwiefern sich die Höhe der Dosierung von Aprotinin auf die Inzidenz von postoperativen Nierenfunktionsstörungen auswirkt. Dietrich fand in einer Studie mit 8281 Erwachsenen heraus, dass die Inzidenz von Nierenfunktionsstörungen unabhängig von der verabreichten Aprotinin-Dosis zu sein scheint (Dietrich 2006). Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse der Mangano-Studie (Mangano 2006). Dort wurde bei Patienten, die sich einer Bypassoperation am Herzen unterzogen hatten, eine dosisabhängige Verdoppelung bis Verdreifachung des Risikos für ein dialysepflichtiges Nierenversagen im postoperativen Verlauf beobachtet.

4.4 Neurologische Komplikationen

a) Krampfanfälle

Tranexamsäure ist für seine epileptogenen Effekte im ZNS bekannt. Schon in den frühen 1980er Jahren konnten Yamaura und Pellegrini im Tierversuch nachweisen, dass die topische kortikale Applikation von Tranexamsäure zu Krampfanfällen führt (Yamaura 1980, Pellegrini 1982). Dies konnte auch bei intravenöser und intrathekaler Verabreichungsweise beobachtet und bestätigt werden. Es wird vermutet, dass Tranexamsäure durch inhibitorische Effekte auf GABAerge Rezeptoren eine leichtere Erregung bzw. Depolarisation der Nervenzellen ermöglicht und auf diese Weise die Krampfbereitschaft erhöht (Furtmüller 2002).

Unsere Ergebnisse stehen im Einklang mit diesen Beobachtungen. Insgesamt traten Krampfanfälle bei 4 Patienten postoperativ zum ersten Mal auf. Alle Fälle entstammten der T-Gruppe und der Unterschied war nicht signifikant. Möglicherweise lag dies an einer zu geringen Fallzahl. Eine ähnliche Tendenz konnte in einer erst kürzlich veröffentlichten Studie mit 1188 Erwachsenen nachgewiesen werden. Darin war die Gabe von Tranexamsäure mit einer signifikant erhöhten Inzidenz an postoperativen Krampfanfällen im Vergleich zur Kontrollgruppe assoziiert (Martin 2008). Diese Ergebnisse sollten vor allem bei Kindern im Hinblick auf eine potentiell verzögerte psychomotorische Entwicklung besorgniserregend sein. Möglicherweise sind Krampfanfälle nach herzchirurgischen Eingriffen Frühzeichen einer Hirnschädigung und deshalb mit einer schlechteren neurologischen Langzeitprognose assoziiert (Rappaport 1998).

Es bleibt aber aufgrund unzureichender Datenlage bei Erwachsenen und Kindern unklar, ob die Krampfanfälle von Tranexamsäure direkt ausgelöst wurden oder Aprotinin durch seinen möglichen neuroprotektiven Effekt das Vergleichskollektiv vor Krampfanfällen bewahrte (Royston 2006, Murkin 2001, Harmon 2004, Levi 1999).

b) Andere neurologische Komplikationen
(Intrakranielle Blutungen; Hirnödeme; Schlaganfälle)

Auch an dieser Stelle müssen die Ergebnisse von Mangano erwähnt werden (Mangano 2006). Er beobachtete in seiner retrospektiven Vergleichsstudie mit mehr als 4000 Patienten nicht nur eine erhöhte Inzidenz von Myokardinfarkten und Nierenversagen unter Aprotinin, sondern auch eine Zunahme von neurologischen Komplikationen um 181 %. Es handelte sich dabei meist um ischämische zerebrale Insulte. Dies erscheint vor dem Hintergrund, dass die Mangano-Studie ausschließlich Patienten mit koronarer Bypassoperation umfasste, nicht abwegig. Es kann davon ausgegangen werden, dass bei diesem Patientenkollektiv eine generalisierte atherosklerotische Veränderung des Gefäßsystems vorlag.

Die Atherosklerose ist ein Hauptrisikofaktor für die Entstehung von Thrombosen bzw. Thrombembolien und prädisponiert solche Patienten geradezu für ischämische Ereignisse. Ein in dieser Hinsicht kritischer Moment während herzchirurgischer Operationen ist das Abklemmen der Aorta kurz vor Beginn der extrakorporalen Zirkulation. Bei diesem Vorgang können sich leicht atherosklerotische Plaques lösen, die dann potentiell zu Verschlüssen im arteriellen System führen.

Welchen Einfluß Aprotinin auf das neurologische Outcome dieser Hochrisiko-Patienten hatte, ist umstritten.

Im Tierversuch konnte eine Verbindung zwischen Aprotinin und intravaskulären Thrombosen nachgewiesen werden (Samama 1994), für die es auch beim Menschen Anhaltspunkte gibt (Saffitz 1993, Penkoske 1995). Bei Untersuchungen von Verstorbenen, die Aprotinin erhalten hatten, wurden in einer Vielzahl von Gefäßen fibrinvernetzte Thromben gefunden. Darunter waren auch Verschlüsse von parenchymversorgenden Arterien, womit ein möglicher kausaler Zusammenhang zwischen Aprotinin und ischämischen Insulten hergestellt wäre (Sundt 1993).

Im Gegensatz dazu steht die Metaanalyse von Sedrakyán, der die Effekte von Aprotinin bei koronaren Bypassoperationen in 35 Studien untersuchte. Darin war die Gabe von Aprotinin mit einem signifikant reduzierten Risiko für Schlaganfälle assoziiert (Sedrakyán 2004).

Theoretisch könnten die in unserer Studie unter Aprotinin beobachteten Hirnödeme und intrakraniellen Blutungen sekundär nach einem zerebralen ischämischen Insult entstanden sein. Derartige neurologische Komplikationen waren jedoch in beiden

Behandlungsarmen gleichmäßig verteilt (siehe Tab.10). Ein kausaler Zusammenhang erscheint deshalb unwahrscheinlich.

Außerdem muss berücksichtigt werden, dass bei Operationen am offenen Herzen auch immer die Gefahr von Luftembolien besteht. Diese können potentiell durch Verlegung von parenchymversorgenden Arterien ebenso zu neurologischen Komplikationen führen.

Darüberhinaus müssen auch mögliche Folgen des Einsatzes der HLM bedacht werden. Es ist bekannt, dass die Fremdoberfläche des extrakorporalen Kreislaufs über Aktivierung des Immunsystems zu sepsisähnlichen Zuständen führen kann. Eine gefürchtete Komplikation im Rahmen eines septischen Schocks ist die sogenannte disseminierte intravasale Gerinnung (DIC). Dabei kommt es zur Bildung multipler Mikrothromben in der Endstrombahn und im schlimmsten Falle zu einem Multiorganversagen.

In unserer Studie konnte kein einziger Fall eines zerebralen ischämischen Insults sicher nachgewiesen werden. Möglicherweise besteht bei Kindern eine höhere Toleranz gegenüber einzelnen kleineren Gefäßverschlüssen aufgrund ihres (noch) gesunden, gut kollateralisierten Gefäßsystems.

4.5 Mortalität

Im Oktober 2007 wurde das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) darüber informiert, dass die in Kanada seit 2001 durchgeführte BART Studie (Fergusson 2008) vorzeitig beendet wurde, weil bei einer geplanten Zwischenauswertung die Mortalität in der mit Aprotinin behandelten Patientengruppe im Vergleich zu Patienten, die mit Tranexam- oder Aminokapronsäure behandelt wurden, erhöht war.

Die BART-Studie ist eine vom kanadischen Gesundheitsministerium geförderte randomisierte, kontrollierte klinische Studie an herzchirurgisch behandelten Hochrisikopatienten. Die Patienten wurden randomisiert einem der drei Behandlungsarme (Aprotinin/ Tranexamsäure/ Aminokapronsäure) zugeordnet. Mit der Studie sollte gezeigt werden, dass das absolute Risiko für massive postoperative Blutungen um 3 % und für die Notwendigkeit von Bluttransfusionen um 10 % bei der Behandlung mit Aprotinin gegenüber den Vergleichsgruppen geringer ist. Sekundäre Endpunkte waren u. a. die Gesamtmortalität sowie die Inzidenz von renalen, kardialen und neurologischen Komplikationen. Im Rahmen der Studie wurden regelmäßige Zwischenauswertungen durch das „Data Safety Monitoring Board“ (DSMB) vorgenommen. Nach der letzten regulären Zwischenauswertung entschieden sich die Mitglieder des DSMB aufgrund der erhöhten Mortalitätsrate im Aprotinin-Arm gegenüber Tranexamsäure (relatives Risiko 1,5; $p=0,06$) und ϵ -Aminokapronsäure (relatives Risiko 1,5; $p=0,08$) zu einem vorzeitigen Abbruch der Studie. Kurze Zeit später erfolgte weltweit ein vorübergehender Zulassungsstopp für Aprotinin, der bis zur kompletten Auswertung der BART-Studie andauern soll. Bis dahin ist weder der Verkauf noch die Anwendung von Aprotinin erlaubt.

Vor der BART-Studie gab es bereits ernsthafte Hinweise für ein erhöhtes Mortalitätsrisiko unter Aprotinin. Mangano berichtete sowohl im kurz- als auch langfristigen postoperativen Verlauf über eine signifikant erhöhte Mortalität im Patientenkollektiv, das Aprotinin erhalten hatte, im Vergleich mit den Patientenkollektiven, die mit Alternativpräparaten behandelt wurden. Im sogenannten „5-Jahres-Follow Up“ von Mangano war das Mortalitätsrisiko unter Aprotinin um circa 60% höher als in der Kontrollgruppe. Die Verabreichung von Tranexam- und Aminokapronsäure war hingegen nicht mit einer erhöhten postoperativen Mortalitätsrate assoziiert (Mangano 2006/2007).

In der Literatur gibt es auch entgegengesetzte Meinungen, die davon ausgehen, dass Aprotinin einen mortalitätssenkenden Effekt hat. So berichtete Levi in einer Metaanalyse mit 72 Studien und 8409 Patienten, dass die Anwendung von Aprotinin mit einer Halbierung des Mortalitätsrisikos assoziiert war (Levi 1999). Die Vergleichskollektive wurden mit einem Placebo behandelt.

In anderen großen Metaanalysen (Henry 2007, Munoz 1999, Sedrakyan 2004) konnte dagegen für Aprotinin kein Effekt auf die Mortalität nachgewiesen werden. Unsere Daten stehen mit diesen Ergebnissen im Einklang. Insgesamt starben 10 Patienten, wovon 6 Patienten Tranexamsäure (5,2 %) und 4 Patienten Aprotinin (4,7 %) intraoperativ erhalten hatten. Damit liegen die Mortalitätsraten am DHZ unter dem deutschen Durchschnittswert. Inwiefern die verwendeten Antifibrinolytika dieses gute Ergebnis beeinflusst haben, ist ungewiss.

5 Zusammenfassung

Jährlich kommen in Deutschland etwa 6000 Kinder mit einem angeborenen Herzfehler zur Welt. Ohne eine operative Korrektur würden 40% dieser Kinder das 5. Lebensjahr nicht erreichen. Die weitaus meisten Operationen müssen unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine durchgeführt werden. Die dabei zugrunde liegende Technik der extrakorporalen Zirkulation ermöglicht Eingriffe am nicht schlagenden Herzen, birgt aber auch zahlreiche Risiken. Vor allem eine mögliche überschießende Immunreaktion des Körpers auf die Fremdoberfläche der Herz-Lungen-Maschine sowie Störungen der Hämostase erschweren den intra- und postoperativen Verlauf. Aus diesem Grund wird seit Jahrzehnten auch medikamentös versucht Blutgerinnung und Immunsystem bei solchen Eingriffen zu stabilisieren. Weit verbreitet ist der Einsatz von Antifibrinolytika. Neben den positiven Effekten dieser Substanzen ist jedoch auch mit potentiellen Nebenwirkungen zu rechnen.

Ziel der vorliegenden Studie war die Beurteilung des Nutzen-Risiko-Profiles von Aprotinin und Tranexamsäure, den beiden gebräuchlichsten Antifibrinolytika bei kinderherzchirurgischen Eingriffen. Zu diesem Zweck wurden die Daten von 199 Kindern mit einem Körpergewicht von unter 20 kg, die zwischen September 2005 und Juni 2006 zur Palliation oder Korrektur von kongenitalen Herzfehlern am kardiopulmonalen Bypass im Deutschen Herzzentrum München operiert wurden, analysiert. In den ersten fünf Monaten wurden alle Patienten mit Aprotinin behandelt, in den folgenden fünf Monaten erfolgte ein Wechsel zu Tranexamsäure. Untersucht wurde, neben Blutverlust und Transfusionsbedarf, vor allem die Inzidenz von kardialen, renalen und neurologischen Komplikationen sowie die Krankenhaus- und 1-Jahres-Mortalität.

Die jeweils konsequente Behandlung aller Patienten mit einer der beiden Substanzen ermöglichte es zwei völlig unselektionierte Patientenkollektive zu untersuchen. Die anästhesiologische und chirurgische Therapie wurde dabei abgesehen vom eingesetzten Antifibrinolytikum nicht verändert. Somit war eine Risikostratifizierung mit statistischen Mitteln nicht erforderlich.

Zwischen den beiden Kollektiven gab es weder bei den demographischen noch bei den prä- und intraoperativen Parametern Unterschiede.

Postoperativ war die Gabe von Aprotinin mit einem signifikant geringeren Blutverlust und Transfusionsbedarf assoziiert. Die Überlegenheit von Aprotinin hinsichtlich des blutsparenden Effekts spiegelte sich auch in der Rethorakotomierate wider. Während in der Aprotinigruppe nur 2 Patienten (2,4 %) rethorakotomiert werden mussten, so waren in der Tranexamsäuregruppe 11 Rethorakotomien (9,6 %) nötig. Der Unterschied war signifikant.

Dagegen bestanden keine Unterschiede bezüglich des postoperativen Outcomes. Signifikante Hinweise zur Sicherheit dieser Medikamente wurden nicht gefunden. Tendenziell zeigte sich jedoch ein erhöhtes Auftreten von postoperativen Krampfanfällen nach Anwendung von Tranexamsäure, die Fallzahl blieb aber mit 4 Fällen sehr gering.

Unseren Ergebnissen zufolge birgt die Therapie mit Aprotinin keine zusätzlichen Risiken und ist in ihrer Wirksamkeit der Behandlung mit Tranexamsäure überlegen. Tranexamsäure ist mit gewissen Einschränkungen eine vertretbare Alternative zu Aprotinin.

Für eine endgültige Beurteilung des Nutzen-Risiko-Profiles der beiden untersuchten Antifibrinolytika sind anschließende Untersuchungen erforderlich. Eine weitere Vergleichsstudie mit Aprotinin ist nicht möglich, da Aprotinin inzwischen vom Markt genommen wurde. Dagegen wäre eine Vergleichsstudie mit Tranexam- und Aminokaprinsäure bei kinderherzchirurgischen Eingriffen durchaus wünschenswert und realisierbar. Aminokaprinsäure ist bereits an vielen Kliniken als Alternativpräparat für Aprotinin im sogenannten „off-label use“ im Einsatz, obwohl über das Sicherheitsprofil dieser Substanz nahezu nichts bekannt ist. Bis weitere Erkenntnisse über die verwendeten Antifibrinolytika vorliegen, sollte die Relation zwischen Nutzen und Risiko individuell abgewogen und die Indikation zur Gabe dieser Medikamente kritisch gestellt werden.

.6 Literaturverzeichnis

1. Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, Washburn KK, Jefferson LS, Goldstein SL. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int.* 2007 May;71(10):1028-35.
2. Arnold DM, Fergusson DA, Chan AK, Cook RJ, Fraser GA, Lim W, Blajchman MA, Cook DJ. Avoiding Transfusions in Children Undergoing Cardiac Surgery: A Meta-Analysis of Randomized Trials of Aprotinin, *Anesth Analg* 2006; 102:731–7.
3. Casati V, Della Valle P, Benussi S, Franco A, Gerli C, Baili P, Alfieri O, D'Angelo A. Effects of tranexamic acid on postoperative bleeding and related hematochemical variables in coronary surgery: Comparison between on-pump and off-pump techniques: *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004; 128:83-91.
4. 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.* 2006; 103(5):1074-81.
5. Dietrich W, Ebell A, Busley R, Boulesteix AL. Aprotinin and anaphylaxis: analysis of 12,403 exposures to aprotinin in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2007 Oct; 84(4):1144-50.
6. Dietrich W, Spannagl M, Jochum M, Wendt P, Schramm W, Barankay A, Sebening F, Richter JA. Influence of high-dose aprotinin treatment on blood loss and coagulation pattern in patients undergoing myocardial revascularization. *Anesthesiology* 1990;73:1119–26.
7. Feindt PR, Walcher S, Volkmer I, Keller HE, Straub U, Huwer H, Seyfert UT, Petzold T, Gams E. Effects of high-dose aprotinin on renal function in aortocoronary bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 1995 Oct;60(4):1076-80.
8. Fergusson D, Glass KC, Hutton B, Shapiro S. Randomized controlled trials of aprotinin in cardiac surgery: could clinical equipoise have stopped the bleeding? *Clin Trials* 2005; 2(3):218-29.
9. Fergusson DA, Hébert PC, Mazer CD, Fremes S, MacAdams C, Murkin JM, Teoh K, Duke PC, Arellano R, Blajchman MA, Bussi eres JS, C ot e D, Karski J, Martineau R, Robblee JA, Rodger M, Wells G, Clinch J, Pretorius R; BART Investigators. A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2008 May 29;358(22):2319-31.

10. Fritz H, Wunderer G, Jochum M. Biochemistry and applications of aprotinin, the kallikrein inhibitor from bovine organs. *Arzneim Forsch/Drug Res* 1983; 33: 479-494.
11. Furtmüller R, Schlag MG, Berger M, Hopf R, Huck S, Sieghart W, Redl H. Tranexamic acid, a widely used antifibrinolytic agent, causes convulsions by a gamma-aminobutyric acid(A) receptor antagonistic effect. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002; 301:168–173.
12. Gibbon JH. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minnesota Medicine* 1954; März 171-180.
13. Greilich PE, Brouse CF, Whitten CW, Chi L, Dimaio JM, Jessen ME. Antifibrinolytic therapy during cardiopulmonary bypass reduces inflammatory cytokine levels: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of ϵ -aminocaproic acid and aprotinin. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:1498-503.
14. Hall TS, Sines JC, Spotnitz AJ. Hemorrhage related reexploration following open-heart surgery: The impact of pre-operative and post-operative coagulation testing. *Cardiovasc Surg* 2002;10:146-153.
15. Harmon DC, Ghori KG, Eustace NP. Aprotinin decreases the incidence of cognitive deficit following CABG and cardiopulmonary bypass: A pilot randomized controlled study. *Can J Anaesth* 2004;51:1002-1009.
16. Hauser GJ, Ben-Ari J, Colvin MP, Dalton HJ, Hertzog JH, Bearb M. Interleukin-6 levels in serum and lung lavage fluid of children undergoing open heart surgery correlate with postoperative morbidity. *Intensive Care Med* 1998;24:481–486.
17. Henry DA, Carless P, Moxey A, O'connell D, Stokes B, McClelland B, Laupacis A, Fergusson D. Antifibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Oct 17;(4):CD001886. Review.
18. Hill GE. Cardiopulmonary bypass-induced inflammation: is it important? *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1998 Apr;12(2 Suppl 1):21-5.
19. Hogue CW, London MJ. Aprotinin use during cardiac surgery: a new or continuing controversy? *Anesth Analg.* 2006 Nov;103(5):1067-70.
20. Hörl WH. Aprotinin and renal function in patients undergoing cardiac surgery *Br J Anaesth.* 2000 Jan;84(1):3-5
21. Hoylaerts M, Lijnen HR, Collen D. Studies on the mechanism of the antifibrinolytic action of tranexamic acid. *Biochim Biophys Acta* 1981;673: 75-85.

22. Iplikcioglu A, Berkman MZ. The effect of short-term antifibrinolytic therapy on experimental vasospasm. *Surg Neurol*. 2003;59(1):10-6.
23. Jenkins KJ. Risk adjustment for congenital heart surgery: the RACHS-1 method. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu*. 2004; 7: 180-4.
24. Karkouti K, Beattie WS, Dattilo KM, McCluskey SA, Ghannam M, Hamdy A, Wijeyesundera DN, Fedorko L, Yau TM. A propensity score case-control comparison of aprotinin and tranexamic acid in high-transfusion-risk cardiac surgery. *Transfusion*. 2006 Mar;46(3):327-38.
25. Kern FH, Morana NJ, Sears JJ, Hickey PR. Coagulation defects in neonates during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 1992 Sep;54(3):541-6.
26. Kincaid EH, Ashburn DA, Hoyle JR, Reichert MG, Hammon JW, Kon ND. Does the Combination of Aprotinin and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Cause Renal Failure After Cardiac Surgery *Ann Thorac Surg* 2005;80:1388 –93.
27. Kirklin JW, Donald DE, Harshbarger HG. Studies in extracorporeal circulation. Applicability of Gibbon-type pump-oxygenator to human intracardiac surgery: 40 cases. *Ann Surg* 1956;144:2-8.
28. Kraut H, Frey ER, Werle E. Über die Inaktivierung des Kallikreins. *Hoppe-Seyler's Z Physiol Chem* 1930; 192:1-21.
29. Kunitz M, Northrop JH. Isolation from beef pancreas of crystalline trypsinogen, trypsin, trypsin inhibitor, and an inhibitor trypsin compound. *J Gen Physiol* 1936; 19: 991-1007.
30. Landis RC, Haskard DO, Taylor KM. New antiinflammatory and platelet-preserving effects of aprotinin. *Ann Thorac Surg*. 2001 Nov;72(5):S1808-13.
31. Laupacis A, Fergusson D. Drugs to minimize perioperative blood loss in cardiac surgery: meta-analyses using perioperative blood transfusion as the outcome. The International Study of Peri-operative Transfusion (ISPOT) Investigators. *Anesth Analg* 1997;85:1258–67.
32. Lavee J, Savion N, Smolinsky A, Goor DA, Mohr R. Platelet protection by aprotinin in cardiopulmonary bypass: electron microscopic study. *Ann Thorac Surg*. 1992;53(3):477-81.
33. Levi M, Cromheecke ME, de Jonge E, Prins MH, de Mol BJ, Briët E, Büller HR. Pharmacological strategies to decrease excessive blood loss in cardiac surgery: a meta-analysis of clinically relevant endpoints. *Lancet* 1999;354(9194):1940-7.

34. Levy JH. Aprotinin versus tranexamic acid: the controversy continues. *Transfusion*. 2006 Mar;46(3):319-20.
35. Mahdy AM, Webster NR. Perioperative systemic haemostatic agents. *Br J Anaesth* 2004;93:842—58.
36. Mangano DT, Tudor IC, Dietzel C. The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2006 Jan 26;354(4):353-65.
37. Mangano DT, Miao Y, Vuylsteke A, Tudor IC, Juneja R, Filipescu D, Hoefft A, Fontes ML, Hillel Z, Ott E, Titov T, Dietzel C, Levin J, Investigators of The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group, Ischemia Research and Education Foundation. Mortality associated with aprotinin during 5 years following coronary artery bypass graft surgery. *JAMA* 2007;297(5):471—479.
38. Mannucci PM. Hemostatic drugs. *N Engl J Med* 1998;339: 245-53.
39. Martin K, Wiesner G, Breuer T, Lange R, Tassani P. The risks of aprotinin and tranexamic acid in cardiac surgery: a one-year follow-up of 1188 consecutive patients. *Anesth Analg*. 2008 Dec;107(6):1783-90.
40. Mojcik CF, Levy JH. Aprotinin and the systemic inflammatory response after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 2001;71(2):745-54.
41. Munoz JJ, Birkmeyer NJ, Birkmeyer JD, O'Connor GT, Dacey LJ. Is epsilon-aminocaproic acid as effective as aprotinin in reducing bleeding with cardiac surgery?: a meta-analysis. *Circulation* 1999; 99: 81—9.
42. Murkin JM. Attenuation of neurologic injury during cardiac surgery. *Ann Thorac Surgery* 2001;72:1838-1844.
43. Oliver CW, Fass DN, Nuttall GA, Dearani JA, Schrader LM, Schroeder DR, Ereth MH, Puga FJ. Variability of plasma aprotinin concentrations in pediatric patients undergoing cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127:1670-7.
44. Pellegrini A, Giaretta D, Chemello R, Zanotto L, Testa G. (Feline generalized epilepsy induced by tranexamic acid (AMCA). *Epilepsia* 1982 Feb;23(1):35-45.
45. Penkoske PA, Entwistle LM, Marchak BE, Seal RF, Gibb W. Aprotinin in children undergoing repair of congenital heart defects. *Ann Thorac Surg* 1995;60(6 Suppl):529-532.
46. Rappaport LA, Wypij D, Bellinger DC, Helmers SL, Holmes GL, Barnes PD, Wernovsky G, Kuban KC, Jonas RA, Newburger JW. Relation of seizures after cardiac surgery in early infancy to neurodevelopmental outcome. Boston Circulatory Arrest Study Group. *Circulation*. 1998 Mar 3;97(8):773-9.

47. Royston D, Bidstrup BP, Taylor KM, Sapsford RN. Effect of aprotinin on the need for blood transfusion after repeat open heart surgery. *Lancet* 1987; 2:1289-1291.
48. Royston D, Levy JH, Fitch J, Dietrich W, Body SC, Murkin JM, Spiess BD, Nadel A. Full-dose aprotinin use in coronary artery bypass graft surgery: an analysis of perioperative pharmacotherapy and patient outcomes. *Anesth Analg*. 2006; 103: 1082-8.
49. Saffitz JE, Stahl DJ, Sundt TM, Wareing TH, Kouchoukos NT. Disseminated intravascular coagulation after administration of aprotinin in combination with deep hypothermic circulatory arrest. *Am J Cardiol*. 1993;72:1080-1082.
50. Samama CM, Mazoyer E, Bruneval P. Aprotinin could promote arterial thrombosis in pigs: a prospective randomized, blind study. *Thromb Haemost* 1994;71:663-9.
51. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am*. 1987 Jun;34(3):571-90.
52. Sedrakyan A, Treasure T, Elefteriades JA. Effects of aprotinin on clinical outcomes in coronary artery bypass graft surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004 Sep;128(3):442-8.
53. Schwedler G., Lindinger A., Hense H.-W. PAN-Studie (2006): „Prävalenz angeborener Herzfehler bei Neugeborenen in Deutschland“ (<http://www.gnpi.de/pdf/PAN-Studie.pdf>) Stand: 04.12.07.
54. Soslau G, Horrow J, Brodsky I. Effect of tranexamic acid on platelet ADP during extracorporeal circulation. *Am J Hematol*. 1991 Oct;38(2):113-9.
55. Sundt TM III, Kouchoukos NT, Saffitz JE, Murphy SF, Wareing TH, Stahl DJ. Renal dysfunction and intravascular coagulation with aprotinin and hypothermic circulatory arrest. *Ann Thorac Surg* 1993;55:1418-24.
56. Székely A, Sági E, Breuer T, Kertai MD, Bodor G, Vargha P, Szatmári A. Aprotinin and renal dysfunction after pediatric cardiac surgery. *Paediatr Anaesth*. 2008; 18(2):151-9.
57. Tsementzis SA, Meyer CH, Hitchcock ER. Cerebral blood flow in patients with a subarachnoid haemorrhage during treatment with tranexamic acid. *Neurochirurgia* 1992;35:74–78.

58. Unsworth-White MJ, Herriot A, Valencia O. Resternotomy for bleeding after cardiac operation: A marker for increased morbidity and mortality. *Ann Thorac Surg* 1995;59:664-667.
59. US Food and Drug Administration. Approval of aprotinin, press release 93-48, December 30, 1993.(<http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/NEW00453.html>) Stand: 04.12.07.
60. Van Oeveren W, Jansen NJ, Bidstrup BP, Royston D, Westaby S, Neuhof H, Wildevuur CR. Effects of aprotinin on hemostatic mechanisms during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 1987;44(6):640-5.
61. Vu TK, Hung DT, Wheaton VI, Coughlin SR. Molecular cloning of a functional thrombin receptor reveals a novel proteolytic mechanism of receptor activation. *Cell* 1991;64: 1057-68.
62. Westaby S. Aprotinin in perspective. *Ann Thorac Surg* 1993; 55: 1033-1041.
63. Williams GD, Bratton SL, Ramamoorthy C. Factors associated with blood loss and blood product transfusion: A multivariate analysis in children after open-heart surgery. *Anesth Analg* 1999;89:57-64.
64. Wippermann CF, Schmid FX, Eberle B. Reduced inotropic support after aprotinin therapy during pediatric cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1999;67: 173–6.
65. Yamaura A, Nakamura T, Makino H, Hagihara Y. Cerebral complication of antifibrinolytic therapy in the treatment of ruptured intracranial aneurysm. Animal experiment and a review of literature. *Eur Neurol*. 1980;19(2):77-84.

7 Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen

- Abb.1 Entwicklung der Überlebensrate von Kindern mit angeborenen Herzfehlern
- Abb.2 Schematischer Aufbau der Herz-Lungen-Maschine
- Abb.3 Aminosäuresequenz von Aprotinin
- Abb.4 Wirkungsweise von Aprotinin
- Abb.5 Chemische Struktur von Tranexamsäure
- Abb.6 Wirkungsweise von Tranexamsäure
- Abb.7 Studienübersicht
- Abb.8 Altersverteilung im Gesamtkollektiv
- Abb.9 Postoperativer Blutverlust nach 6 h, 12 h und 24 h
- Abb.10 Rethorakotomierate A-Gruppe
- Abb.11 Rethorakotomierate T-Gruppe
- Abb.12 Effekte von Aprotinin und ACE-Inhibitoren auf die Nierenfunktion
-
- Tab.1 Häufigkeit der angeborenen Herzfehler nach Angaben in der Literatur
- Tab.2 Applikationsweise von Aprotinin
- Tab.3 Applikationsweise von Tranexamsäure
- Tab.4 Präoperativer Status
- Tab.5 Intraoperative Daten
- Tab.6 Intraoperativer Transfusionsbedarf
- Tab.7 Fallzahlen der herzchirurgischen Eingriffe
- Tab.8 Risikoeinteilung der verschiedenen Operationsverfahren („RACHS1 - Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery“ nach Jenkins)
- Tab.9 Postoperativer Verbrauch von Blutprodukten
- Tab.10 Postoperative Daten
- Tab.11 Kreatininwerte im Verlauf

8 DANKSAGUNG

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. Peter Tassani-Prell, Direktor des Instituts für Anästhesiologie am Deutschen Herzzentrum München, für die Überlassung des Themas und für die Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Herrn OA Dr. Klaus Martin gebührt größter Dank für die hervorragende persönliche Betreuung. Er hat sich in besonderer Weise der Arbeit angenommen und durch seine große Erfahrung sowie freundschaftliche Beratung die Fertigstellung in dieser Form ermöglicht.

Herrn Dr. Tamás Breuer danke ich herzlich für die vielen Ratschläge, mit denen er diese Arbeit sehr bereicherte.

Herrn PD Dr. Wiesner für die anregenden Diskussionen bei der Interpretation der Ergebnisse.

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

Herrn Prof. Dr. John Hess, Direktor der Klinik für Kinderkardiologie und angeborene Herzfehler am Deutschen Herzzentrum München, für die Überlassung der Akten und für die Unterstützung bei der Auswertung.

Schließlich danke ich an dieser Stelle meinen Eltern für das Verständnis und die Geduld, die sie für mein Studium aufbrachten.