

## Aprotinin – wirksam, aber gefährlich?

**U. Schirmer, W. Dietrich, A. Hoefft, J-U. Lüth, W. Lehmacher und F. Stüber**

für den wissenschaftlichen Arbeitskreis Kardioanästhesie der DGAI

Die Wirksamkeit von Aprotinin zur Reduzierung perioperativer Blutverluste und perioperativer Fremdbluttransfusionen in der Herzchirurgie ist in etwa 80 klinischen Studien und mehreren Meta-Analysen gezeigt worden. In vielen deutschen Kliniken wird Aprotinin mit dieser Indikation eingesetzt und ist seit Jahren fester Bestandteil fremdblutsparender Maßnahmen, vor allem in der Herzchirurgie, aber auch bei anderen Operationen mit größeren Blutverlusten.

In einer Vielzahl der Studien zur Wirksamkeit sind auch Nebenwirkungen untersucht worden, es ergaben sich jedoch bislang keine Zweifel an der Sicherheit des Aprotinineinsatzes. Mögliche Wirkungen auf die Nierenfunktion sind lange bekannt, werden im Beipackzettel beschrieben und bei der Indikationsstellung und Dosierung berücksichtigt. Ihnen wurde aber bisher unter Abschätzung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses ein vertretbares Risiko beigemessen. Auch frühe postoperative Bypassverschlüsse und andere thrombotische Komplikationen als Folge einer Hyperkoagulabilität sind untersucht und in den meisten Studien als nicht vorhanden oder als klinisch nicht relevant eingeschätzt worden. Wenige Studien wurden direkt zur Sicherheit durchgeführt, d.h. mit den primären Endpunkten Nierenfunktionsstörung, Bypassverschluss, Myokardinfarkt oder zerebrale Komplikationen. Die bisherigen Studien zeigten, abgesehen von der Möglichkeit allergischer Reaktionen, keine alarmierenden Nebenwirkungen.

Genau diese Endpunkte untersuchten Mangano et al. [1] in einer Publikation im Januarheft des „New England Journal of Medicine“. Bei dieser Beobachtungsstudie wurden prospektiv gesammelte Daten ausgewertet, die im Rahmen der Epidemiologie II Studie (EPI II) von der McSPI Gruppe (Multicenter Study Group of Perioperative Ischemia) in den Jahren 1996 bis 2000 aus insgesamt 69 Kliniken weltweit zusammengetragen worden sind. Es war nicht das primäre Ziel dieser Datensammlung, die Wirkungen und Nebenwirkungen von Antifibrinolytika zu untersuchen, sondern es sollte die Inzidenz und Ursache perioperativ auftretender Myokardischämien untersucht werden. Mangano et al. kamen zu einem nach der bisherigen Datenlage überraschenden Ergebnis. Im Vergleich zu drei Gruppen ohne Aprotinin, mit Tranexamsäure bzw. mit  $\epsilon$ -Aminocapronsäure fanden die Autoren dosisabhängige Nebenwirkungen: Bei den Patienten mit hoher Aprotinindosierung sahen sie eine Verdoppelung des Risikos für eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz, eine Risikoerhöhung für einen Herzinfarkt oder ein Herzversagen um 55% sowie eine 181%ige Risikoerhöhung für einen Schlaganfall oder eine Enzephalopathie. Daraus schließen die Autoren, dass die weitere Gabe von Aprotinin „unklug“ (not pru-

dent) und die alternative Gabe von Tranexamsäure oder  $\epsilon$ -Aminocapronsäure sicher sei. Diese strikte und dezidierte Schlußfolgerung überrascht insofern, als die Analyse prospektiv erhobener großer, allerdings nicht randomisierter Beobachtungsstudien gemeinhin zur Generierung von Hypothesen, aber nicht für beweisende Schlußfolgerungen zur Wirksamkeit von Medikamenten herangezogen wird. Der Stellenwert prospektiver Beobachtungsstudien wird in zwei Editorials zu dieser Arbeit kommentiert [2,3].

Es ist nun verständlich, dass diese Publikation eines renommierten Wissenschaftlers in einer der hochrangigsten Medizin-Zeitschriften Wellen geschlagen hat. In Deutschland griff die Presse diese Information in publikumswirksamer Form auf (Der Spiegel, Süddeutsche Zeitung), die Börse reagierte mit nachgebendem Kurs (der Umsatz allein in den USA soll für 2006 mit 600 Mio \$ veranschlagt sein), die Herstellerfirma des Präparates nahm Kontakt mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) auf, in den USA hat die FDA die Publikation mit einer Stellungnahme kommentiert, sah aber zum jetzigen Zeitpunkt keinen Grund, die Indikationsstellung von Aprotinin zu ändern.

Beim wissenschaftlichen Arbeitskreis Kardioanästhesie der DGAI (AK Kardio) trafen Anfragen vieler Zentren ein, wie der Artikel zu werten sei und wie weiter mit bzw. ohne Aprotinin verfahren werden sollte. Der AK Kardio organisierte daher kurzfristig ein Meeting zu diesem Thema am 21.02.2006 in Hamburg.

Nach ausführlichen Vorträgen zu den Hintergründen und der Datenbank der McSPI-Gruppe (Prof. Stüber, Bonn), zu den von Mangano et al. angewandten statistischen Verfahren (Prof. Lehmacher, Köln) und einer Zusammenfassung der Datenlage (Prof. Dietrich, München) wurde lange diskutiert und folgende Zusammenfassung konsentiert.

Prinzipiell ist das Herangehen der Autoren an die Fragestellung zu begrüßen: Nur die Analyse prospektiv erhobener, großer Datensätze kann es ermöglichen, seltene Nebenwirkungen von Arzneimitteln zu erkennen. Auch ist die Datensammlung der McSPI-Gruppe von hervorragender und vorbildlicher Qualität. Die von Mangano et al. gebildeten Patientengruppen zeigen aber in demografischen Daten und bei den Risikofaktoren keine homogene Verteilung, die Gruppen sind teilweise ungewöhnlich unterschiedlich. Erwartungsgemäß weisen die Patienten der Aprotinigruppe mehr Risikofaktoren auf und sind deutlich multimorbider als die Patienten der Vergleichsgruppe. So sind in dieser Gruppe z.B. Re-Operationen, vorbestehende Nierenfunktionsstörungen oder Myokardischämien erheblich häufiger als in den anderen drei Gruppen. Offenbar wurde Aprotinin bei Hoch-Risikopatienten ▶

► häufiger eingesetzt als bei anderen, was ja einer wünschenswerten differenzierten Indikationsstellung entspräche. In den USA erhielt das Präparat erst 1998, also während der Datensammlung, die Zulassung für den Einsatz bei primären Koronaroperationen. Darüber hinaus sind in die Auswertung auch Patienten aus Ländern aufgenommen, in denen Aprotinin gar nicht zugelassen ist, was die Interpretation der Ergebnisse möglicherweise beeinflusst.

Um diese unterschiedliche Verteilung zu adjustieren, haben Mangano et al. (neben multiplen logistischen Regressionen) einen sogenannten „propensity score“ benutzt, der die Wahrscheinlichkeit für die Behandlung mit Antifibrinolytika abschätzen und in einem multivariaten Modell berücksichtigen soll. In Anbetracht der genannten Gruppenunterschiede ist jedoch für das Ergebnis bedeutend, ob das Verfahren des „propensity scoring“ zu einer korrekten Reduktion des Selektionsbias und Risikoadjustierung geführt hat. Prinzipiell führt „propensity scoring“ immer zu einer korrekten Reduktion des Selektionsbias, wenn alle relevanten Kovariaten erfasst wurden. Unter Berücksichtigung der genannten Gruppenunterschiede ist aus der Arbeit nicht zu beantworten, inwieweit dies hier gelungen ist. Die mitgeteilten Daten und Analyseverfahren lassen eine endgültige Bewertung nicht zu. Außerdem fehlt eine genauere Abschätzung der klinischen Relevanz der gefundenen Komplikationen – sind diese passager oder haben sie Einfluss auf die Behandlung oder das Behandlungsergebnis? Nach Aussage der McSPI-Arbeitsgruppe ist eine Auswertung der Langzeitbeobachtung der Patienten geplant.

Unter Würdigung der offenen Fragen sollte die Arbeit von Mangano et al. nicht dazu führen, ab sofort vollständig auf Aprotinin zu verzichten und ein anderes Medikament an seine Stelle zu setzen. Wir sollten uns aber die bekannten Einschränkungen für den Einsatz von Aprotinin bewusst machen. Der routinemäßige Einsatz von Aprotinin bei Primäreingriffen ist sicher zu hinterfragen, doch bestehen gesicherte Vorteile bei erhöhter Blutungsneigung des Patienten (Gerinnungsstörungen, Medikamente) oder komplexen herzchirurgischen Eingriffen mit erwartbarem höherem Blutverlust (z.B. Re-Eingriffe, Mehrfachklappen, Aortendissektion). Es ist auch zu bedenken, dass die Datenlage zur Sicherheit von Tranexamsäure bzw.  $\epsilon$ -Aminocapronsäure sehr viel unsicherer ist als für Aprotinin. Auch wenn die Wirksamkeit der Tranexamsäure ( $\epsilon$ -Aminocapronsäure ist in Deutschland nicht auf dem Markt) hinsichtlich der Reduzierung der Blutungsneigung erwiesen ist, so liegen doch nur wenige kontrollierte Studien, insbesondere zur Sicherheit, vor.

Über das weitere Vorgehen herrscht Einvernehmen: Herr Stüber wird über die europäische McSPI-Gruppe Herrn Mangano bitten, seine Daten und die Datenanalyse zu erläutern und dann evtl. offene Fragen zu

beantworten. Der AK Kardio bleibt weiter in engem Kontakt mit der DGTHG und wird gemeinsam zunächst eine Umfrage unter den deutschen Herzchirurgen und Anästhesisten durchführen, um die Bereitschaft auszuloten, an einer gemeinsamen prospektiven Datenerhebung zur Trasyolanwendung in der Herzchirurgie teilzunehmen. Entsprechendes Interesse der Kliniken und beider Fachgruppen vorausgesetzt, wird eine gemeinsame Datenerhebung mit wenigen Endpunkten angestrebt, eine Patientenzahl von ca. 8.000 sollte möglich sein. Über die weitere Entwicklung wurde in einer Aprotinin-Sitzung auf dem Deutschen Anästhesiecongress (DAC) in Leipzig berichtet, die auf Anregung des Kongresspräsidenten ins Programm genommen wurde.

### Hinweise

Dieses Statement des wissenschaftlichen Arbeitskreises Kardioanästhesie ist auf der Homepage der DGAI ([www.dga.de](http://www.dga.de)) unter „Neuigkeiten/Informationen“ als pdf-Datei eingestellt. Aktuelle Informationen zu diesem Thema und weiterführende Links werden auf der Seite des wissenschaftlichen Arbeitskreises Kardioanästhesie (über die DGAI-Homepage/Arbeitskreise) zur Verfügung gestellt. Diskussionsbeiträge in das Diskussionsforum des Arbeitskreises sind ausdrücklich erwünscht.

### Literatur

1. Mangano DT, Tudor IC, Dietzel C. The Risk associated with Aprotinin in Cardiac Surgery. *N Engl J Med* 2006;354:353-365
2. Hunter D. First, Gather the Data. *N Engl J Med* 2006;354:329-330
3. Vlahakes GJ. The Value of Phase 4 Clinical Trials. *N Engl J Med* 2006;354:413-415.

### Stellungnahme zu möglichen Interessenskonflikten

Grundlage des vorgelegten Beitrags ist ein Arbeitstreffen des wissenschaftlichen Arbeitskreises Kardioanästhesie im Februar 2006 in Hamburg, bei dem die Sachlage ausführlich diskutiert wurde, die Ergebnisse formuliert sowie Inhalte und Aussagen der Publikation durch den Arbeitskreis konsentiert wurden. Es bestehen keine Interessenskonflikte zwischen der Arbeitsgruppe und den Autoren hinsichtlich der genannten Produkte oder der entsprechenden Firmen. Es gab insbesondere keine finanziellen Zuwendungen oder andere Unterstützung an den wissenschaftlichen Arbeitskreis.

Die Stellungnahme wurde vom Präsidium der DGAI genehmigt und ist auf der Internetseite der DGAI und des Arbeitskreises (mit den Kontaktadressen aller Autoren und den Ausschnitten der zitierten Gesetze) abrufbar.

### Korrespondenzadresse:

Priv.-Doz. Dr. med. Uwe Schirmer

1. Sprecher des wissenschaftlichen Arbeitskreises Kardioanästhesie der DGAI

Abteilung Kardioanästhesiologie

Universitätsklinikum Ulm

Steinhövelstraße 9, D-89075 Ulm

Tel.: 0731 50021521, Fax: 0731 50026757

E-Mail: [uwe.schirmer@uniklinik-ulm.de](mailto:uwe.schirmer@uniklinik-ulm.de)