

DGAInfo

Aus dem wiss. Arbeitskreis Kardioanästhesie:

Stellenwert von Aprotinin als Antifibrinolytikum in der Kardiochirurgie – ein Update

B. Bein⁴, W. Dietrich², J.-U. Lüth³ und U. Schirmer¹

¹ 1. Sprecher des Wissenschaftlichen Arbeitskreises Kardioanästhesie der DGAI

Abteilung Kardioanästhesiologie, Universitätsklinikum Ulm (Komm. Leiter: PD Dr U. Schirmer)

² 2. Sprecher des Wissenschaftlichen Arbeitskreises Kardioanästhesie der DGAI

Institut für Anästhesiologie, Deutsches Herzzentrum München (Direktor: Prof. Dr. P. Tassani-Prell)

³ Schriftführer des Wissenschaftlichen Arbeitskreises Kardioanästhesie der DGAI

Institut für Anästhesiologie, Herz- und Diabeteszentrum Nordrhein-Westfalen, Bad Oeynhausen (Direktor: Prof. Dr. K. Inoue)

⁴ Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

(Direktor: Prof. Dr. J. Scholz)

Hintergründe

Der Einsatz von Aprotinin (Trasylol®, Bayer AG, Leverkusen) als Antifibrinolytikum bei kardiochirurgischen Eingriffen steht bezüglich seiner Effektivität und vor allem seiner Sicherheit seit einem Jahr weltweit in kontroverser Diskussion, die Anfang 2006 durch zwei Arbeiten von Mangano et al. [1] und Karkouti et al. [2] ausgelöst wurde. Insbesondere die Arbeit von Mangano et al. führte zu großer Verunsicherung über die (aus der Datenlage bis dahin anzunehmende) Sicherheit einer Aprotininanwendung. Sie hatten ein erhöhtes Risiko für Nierenfunktionsstörungen und kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten gefunden, die Aprotinin als Antifibrinolytikum erhalten hatten und daher die Anwendung von Aprotinin als „unklug“ (not prudent) bezeichnet [1]. Karkouti et al. [2] hatten in einer vergleichbaren Untersuchung ebenfalls eine erhöhte Inzidenz von Nierenfunktionsstörungen, aber nicht von kardiovaskulären Ereignissen festgestellt. Unter Berücksichtigung der seinerzeitigen Datenlage hatte der wissenschaftliche Arbeitskreis Kardioanästhesie eine erste Stellungnahme zur Aprotininanwendung abgegeben [3]. Zwischenzeitlich sind zahlreiche weitere Originalarbeiten, Editorials und Pro-Con-Debatten zu diesem Themenkomplex veröffentlicht worden [4-9]; im September 2006 fand eine Expertenanhörung bei der Food and Drug Administration (FDA) statt. Die FDA wertet derzeit eine von Bayer erst danach offengelegte Datenbank mit 67.000 Patienten über die Aprotininanwendung aus (deren vorläufige Ergebnisse die der Arbeit von Mangano et al. bestätigen). Darüber hinaus sind die Warnhinweise in der Produktinformation im September vom BfArM und im Dezember von der FDA erweitert worden [10].

In Anbetracht dieses dynamischen Ablaufs folgt der wissenschaftliche Arbeitskreis Kardioanästhesie gerne dem vielfachen Wunsch nach einer Zusammenfassung der aktuellen Datenlage und der derzeitigen Situation und gibt abschließend eine aktualisierte Stellungnahme ab.

Effektivität von Aprotinin als Antifibrinolytikum

Die Effektivität von Aprotinin als Antifibrinolytikum wurde in zahlreichen randomisierten, kontrollierten Studien (randomized controlled trials, RCT) und Metaanalysen untersucht. In einer Metaanalyse von Sedrakyan et al. [11] (n=3.879 koronarchirurgische Patienten) führte Aprotinin (im Vergleich zu Placebo) zu einer signifikanten Reduktion von Transfusionen (relatives Risiko 0.61; 95% Konfidenzintervall [KI] 0.58-0.66). Zu übereinstimmenden Ergebnissen kam eine Metaanalyse der Cochrane Collaboration [12]. Auch bei Patienten, die sich Eingriffen an der Aorta unterziehen mussten (n=168), führte Aprotinin (im Vergleich zu risikoadjustierten Kontrollpatienten) zu einer signifikanten Verminderung der Transfusion von Thrombozytenkonzentraten [13].

In einer kürzlich publizierten Studie untersuchten Dietrich et al. [5] den Einfluss einer hochdosierten, über das sogenannte Hammersmith-Schema hinausgehenden Aprotinin-Dosis auf den Blutverlust und die Inzidenz renaler Komplikationen retrospektiv bei über 8.000 kardiochirurgischen Patienten. Grundlage der Erhebung stellte der erweiterte Datensatz Kardioanästhesie der DGAI dar. In der multivariaten Analyse zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer höheren Aprotinindosis und einem geringeren Blutverlust, allerdings kein Zusam- ➤

► menhang mit einer postoperativen Nierenfunktionsstörung (Definition: postoperativer Serumkreatininwert ≥ 2 mg/dl). Insgesamt war die Inzidenz von Nierenfunktionsstörungen in der Hochdosisgruppe sogar signifikant seltener als bei den Patienten im niedrigsten Dosisbereich.

Kontrovers wird die Überlegenheit der blutsparenden Potenz von Aprotinin im Vergleich zu Tranexamsäure diskutiert [14]. Während einige Autoren den vergleichbaren Blutverlust als Beweis für die Gleichwertigkeit beider Substanzen anführen [4], betonen andere die signifikant geringere Häufigkeit notwendiger Rethorakotomien bei Verwendung von Aprotinin [15]. Eine abschließende Bewertung kann auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht erfolgen [16].

Nebenwirkungen von Aprotinin

Ein Einfluss von Aprotinin auf die Nierenfunktion wurde auf Grund des Metabolismus der Substanz vermutet und auch im Beipackzettel thematisiert. In den bislang verfügbaren RCTs und Metaanalysen hatte sich allerdings kein Anhalt für einen signifikanten, ungünstigen Einfluss von Aprotinin auf die Nierenfunktion sowie zerebrovaskuläre und myokardiale Ereignisse ergeben. In der oben zitierten Metaanalyse war die Verwendung von Aprotinin im Gegenteil sogar mit einer Verringerung zerebrovaskulärer Komplikationen einhergegangen (relatives Risiko 0.53; 95% KI 0.31-0.90) [11]. In einer aktuellen Metaanalyse der im Rahmen der Zulassung in den USA durchgeführten RCTs (n=1723) konnten Royston et al. [17] einen signifikanten, positiven Effekt von Aprotinin (versus Placebo) hinsichtlich des Verbrauchs an inotropen Substanzen, Vasopressoren und Antiarrhythmika zeigen. Auch in dieser Studie ergab sich ein Vorteil für Aprotinin bei der Inzidenz zerebrovaskulärer Ereignisse (relatives Risiko 0.42; 95% KI 0.19-0.93).

Demgegenüber war die Verwendung von Aprotinin in zwei Observationsstudien mit einer erhöhten Inzidenz von Komplikationen verbunden [1,2]. In die Untersuchung von Mangano et al. [1] wurden 4.374 Patienten eingeschlossen, deren Daten prospektiv im Rahmen der multinationalen, multizentrischen Epidemiology Part 2 (EPI 2)-Studie erhoben worden waren. Aprotinin hatten 1.295, Tranexamsäure 822, ϵ -Amino-kapronsäure (in Deutschland nicht verfügbar) 883 und kein Medikament 1.374 Patienten erhalten. Es zeigte sich ein signifikant erhöhtes Risiko der Patienten in der Aprotinin-Gruppe für Nierendysfunktion (Definition: postoperativer Serumkreatininwert ≥ 2 mg/dl und ein Anstieg im Vergleich zur präoperativen Baseline von ≥ 0.7 mg/dl) und dialysepflichtige Niereninsuffizienz sowohl bei primären Bypass-Operationen als auch bei komplexen

Operationen (Odds ratio [OR] 2.34; 95% KI 1.27-4.31; OR 2.59; 95% KI 1.36-4.95). Außerdem fanden sich bei den Patienten, die sich primären Bypassoperationen unterzogen und Aprotinin erhalten hatten, signifikant erhöhte Inzidenzen für kardiovaskuläre (Myokardinfarkt oder Herzinsuffizienz: OR 1.42; 95% KI 1.09-1.86) und zerebrovaskuläre Ereignisse (Schlaganfall, Enzephalopathie, Koma: OR 2.15; 95% KI 1.14-4.06). Als Kommentar zu dieser Arbeit von Mangano et al. wurde in Form eines Leserbriefes eine aktualisierte Metaanalyse randomisierter Studien (Aprotinin versus Placebo) vorgestellt, die ebenfalls eine erhöhte Inzidenz von Nierenfunktionsstörungen (aber nicht Dialysepflichtigkeit) zeigte (relatives Risiko 1.47; 95% KI 1.12-1.94) [18]. Karkouti et al. [2] hatten 898 Patienten aus einem operativen Zentrum ebenfalls retrospektiv ausgewertet, die entweder Aprotinin (n=449) oder Tranexamsäure (n=449) erhalten hatten. Die Patienten waren aus einem großen Pool (n=10.870) von Patienten ausgewählt worden, um für die Paarbildung ein möglichst identisches Profil zu bieten. Auch in dieser Untersuchung ergab sich ein erhöhtes Risiko für eine Nierenfunktionsstörung (Definition: $> 50\%$ Anstieg der Serumkreatinkonzentration in der ersten postoperativen Woche, auf >1.13 mg/dl bei Frauen bzw. >1.24 mg/dl bei Männern oder neu aufgetretene Dialysepflichtigkeit: relatives Risiko 1.23; 95% KI 1.066-1.42). Ansonsten bestanden in dieser Untersuchung keine relevanten Unterschiede bezüglich unerwünschter Ereignisse.

Bewertung der Arbeiten von Mangano et al. und Karkouti et al.

Zahlreiche Leserbriefe sind im Anschluss an die Veröffentlichung der Arbeit von Mangano et al. publiziert worden [9,19-21]. Kernpunkt der Kritik ist die Tatsache, dass die Patienten die untersuchten Antifibrinolytika nicht randomisiert, sondern nach individueller Einschätzung des jeweils behandelnden Arztes erhielten. Daraus folgt, dass Unterschiede in der Verordnungspraxis zwischen den teilnehmenden 17 Ländern und 70 Zentren in einer ungleichen Verteilung des Risikos auf die Behandlungsarme resultieren. Tatsache sind zum Beispiel erhebliche Differenzen in der kardialen Mortalität der Studienpopulation zwischen deutschen (18.5%), britischen (9.2%) und US-amerikanischen (13.6%) Zentren [22]. Ebenso verblüffend ist die Beobachtung, dass Patienten, die eine unzureichende Dosis des Antifibrinolytikums oder aber mehrere Präparate gleichzeitig erhielten (und daher von der weiteren Analyse ausgeschlossen wurden) eine dreifach höhere Mortalität zeigten als die Untersuchungsgruppe. In der Arbeit bleibt ►

► auch unklar, welche Variablen in die Bildung des Propensity Scores eingegangen sind.

Aus der kontroversen Diskussion zur Arbeit Manganos lässt sich zusammenfassen, dass die von ihm verwendete große Datenbasis der McSPI-Gruppe (Multicenter Study of Perioperative Ischemia) eine wertvolle Quelle für die Planung von Phase 4-Untersuchungen zur Sicherheit von Medikamenten in der täglichen, klinischen Praxis darstellt. Konsens ist aber auch, dass auf Grund methodischer Limitationen des gewählten statistischen Ansatzes (multiple logistische Regression und Propensity Score) eine Evidenz vergleichbar einer randomisierten, kontrollierten Studie prinzipiell nicht erreicht werden kann. Es ist in diesem Zusammenhang gezeigt worden, dass randomisierte und nicht-randomisierte Studien zu gegensätzlichen Resultaten führen können, weil die Adjustierung nach allen möglichen Störgrößen, einschließlich ihrer Interaktionen, nicht durchführbar ist [23]. Daher ist die Studie von Mangano et al. (gleiches gilt sinngemäß für die Arbeit von Karkouti et al. und die Daten der von Bayer initiierten Untersuchung) gut dazu geeignet, die Aufmerksamkeit auf das Nutzen-Risiko-Profil von Aprotinin zu fokussieren und eine Hypothese zu generieren (Aprotinin führt zu einer erhöhten Rate renaler Dysfunktion und kardiovaskulärer Ereignisse), die dann in einem großen RCT überprüft werden sollte. Bereits vor der Publikation von Manganos Arbeit hatte in Kanada die BART-Studie (Blood conservation using Antifibrinolytics: Randomized Trial in high risk cardiac surgery) begonnen, die als bisher größtes RCT zu diesem Thema 2.970 Patienten einschließen will [24]. In einer Interimsanalyse kam die befaste Ethikkommission zu dem Ergebnis, die Studie bis zur geplanten Patientenzahl fortzusetzen, was bei der auf Basis der bis dato eingeschlossenen Patienten berechneten Power einen ähnlich starken Effekt von Aprotinin auf relevante Studienendpunkte wie in der Untersuchung von Mangano et al. unwahrscheinlich macht [25,26]. Dennoch bleibt das endgültige Ergebnis der BART-Studie abzuwarten.

Anhörung vor der Food and Drug Administration (FDA)

Am 21.09.06 fand in Washington DC eine Anhörung des Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee durch die FDA zum Thema Sicherheit von Aprotinin statt. Diesem Gremium gehören ca. 20 unabhängige Experten und ein Patientenvertreter an, unter ihnen auch Prof. Dr. W. Dietrich (einer der Autoren dieses Beitrages). Die Diskussion und anschließende Abstimmung zu vorformulierten Fragen sollte eine Entscheidungsgrundlage für die weitere Zulassung ermöglichen.

An dieser Anhörung nahmen auch die Autoren der beiden Studien, Karkouti und Mangano, teil. Beide erhielten Gelegenheit, ausführlich zu ihren Studien und Ergebnissen Stellung zu beziehen. Auch die Firma Bayer konnte ihren Standpunkt darlegen. Im Anschluss wurden die Vortragenden intensiv durch die Mitglieder des Komitees befragt. Dabei zeigten die Komiteemitglieder eine hohe Sachkompetenz und Detailkenntnis der beiden Arbeiten. Hauptpunkte der Diskussion waren der mögliche Einfluss von Aprotinin auf die Nierenfunktion sowie allergische Reaktionen auf Aprotinin. Ein erhöhtes Risiko von Herzinfarkt, Herzinsuffizienz oder Schlaganfall wurde auf Grund der vorgetragenen Daten als nicht sehr wahrscheinlich erachtet. Insbesondere der Vortrag von Dennis Mangano wurde sehr kritisch diskutiert. Es wurde auf methodische und statistische Mängel in seiner Arbeit hingewiesen. Auf Unverständnis stieß seine Ablehnung, die Daten seiner Arbeit der FDA zur unabhängigen Analyse zur Verfügung zu stellen. Das Ergebnis der Abstimmung der Kommissionsmitglieder fiel dann bei nur einer Enthaltung zu Gunsten der Weiterzulassung von Aprotinin aus. Es wurde sogar die Ausweitung der Indikation auch auf Klappenoperationen angeregt. Einige Tage nach der Sitzung wurde von Bayer bekanntgegeben, dass die Firma eine Beobachtungsstudie an mehr als 60.000 Patienten in den USA in Auftrag gegeben hatte, deren vorläufige Auswertung ähnliche Ergebnisse wie die Arbeit von Mangano erbracht hatte. Diese Ergebnisse waren der FDA zur Sitzung im September nicht vorgelegt worden. Die Daten dieser Untersuchung werden jetzt von der FDA ausgewertet, Ergebnisse sind bisher nicht bekannt. Am 15.12.06 änderte die FDA die Warnhinweise im Beipackzettel: Aprotinin sollte nur bei Operationen mit erwarteten erhöhten Blutverlusten eingesetzt werden, auf die Möglichkeit der Einschränkung der Nierenfunktion wird hingewiesen (ohne aber eine Dosisreduktion bei eingeschränkter Nierenfunktion zu empfehlen), und wegen der Möglichkeit von allergischen Reaktionen wird die Reexposition mit dem Medikament innerhalb eines Jahres als kontraindiziert angesehen. Ob die Auswertung der von Bayer initiierten Beobachtungsstudie eine Änderung des Labels zur Folge haben wird, ist derzeit nicht bekannt. Weitere Ergänzungen bezüglich allergischer Reaktionen sind in der Diskussion.

Auch das BfArM hat im September eine Neubewertung und Änderung der Produktinformation beschlossen, in der auf mögliche Nierenfunktionsstörungen nach Anwendung von Aprotinin hingewiesen wird. Weitere Ergänzungen bezüglich allergischer Reaktionen sind in der Diskussion. ►

► Nach den allerletzten Informationen (31.01.2007) haben die Zulassungsbehörden jetzt ihr Augenmerk mehr auf die Möglichkeit anaphylaktischer Reaktionen gerichtet. Eine Reexposition mit Aprotinin wird in dem Zeitraum bis 12 Monaten nach der letzten Exposition als kontraindiziert angesehen (bisher wurde vor der Wiederverwendung innerhalb von 6 Monaten gewarnt). Außerdem muss die Möglichkeit des Anschlusses an eine Herz- Lungen-Maschine gegeben sein. Hinsichtlich eingeschränkter Nierenfunktion und Aprotiniegabe wird nur ein Warnhinweis – was immer das heißt – ausgesprochen. Darüber hinaus weist Bayer ausdrücklich auf die empfohlene Dosierung bei aortokoronarer Bypass-Operation mit extrakorporaler Zirkulation hin: Initial 2 Millionen KIE als Infusion über 20 min ab OP-Beginn, gefolgt von einer Dauerinfusion von 500.000 KIE/Stunde bis zum Operationsende, 2 Millionen KIE in das Priming der Herz-Lungen-Maschine.

Zusammenfassung

Nach derzeitiger Datenlage unter Berücksichtigung der bestmöglichen, verfügbaren Evidenz kann Folgendes als gesichert angesehen werden: Aprotinin ist ein effektives Medikament zur Reduktion von Fremdbluttransfusionen bei kardiochirurgischen Eingriffen. Diese Aussage ist allgemein akzeptiert und durch zahlreiche RCTs und Metaanalysen abgesichert. Eine von einigen Autoren postulierte Überlegenheit von Aprotinin über Tranexamsäure wird hingegen kontrovers diskutiert, besser fundierte Aussagen zu dieser Fragestellung werden von der BART-Studie erhofft.

Die Inzidenz schwerwiegender Nebenwirkungen von Aprotinin im Vergleich zu Placebo scheint den derzeit verfügbaren Metaanalysen von RCTs zufolge nicht signifikant erhöht zu sein. Zwei Metaanalysen legen im Gegenteil eine verringerte Inzidenz zerebrovaskulärer Ereignisse nahe [11,17]. Ein ungünstiger Einfluss auf die Nierenfunktion ist schon lange bekannt. In einer kürzlich aktualisierten Metaanalyse zeigte sich eine erhöhte Inzidenz von Nierenfunktionsstörungen, aber nicht von dialysepflichtiger Niereninsuffizienz [18].

Die Observationsstudie von Mangano und Mitarbeitern legt demgegenüber einen Zusammenhang zwischen der Verwendung von Aprotinin und schwerwiegenden zerebrovaskulären, ischämischen und renalen Komplikationen nahe [1]. Bei der Bewertung dieser Arbeit muss jedoch berücksichtigt werden, dass die große Variabilität der Datensätze aus verschiedenen Ländern und einzelnen Zentren eine korrekte Risikoadjustierung möglicherweise verhindert hat. Außerdem hat der Autor seine Daten bislang

nicht für eine unabhängige Überprüfung zur Verfügung gestellt.

Schlussfolgerungen für die Praxis

Die aktuelle Datenlage bestätigt weitgehend unsere Stellungnahme vom Juli 2006 [3]. Ein dringender Handlungsbedarf besteht derzeit nicht. Die Anwendung von Aprotinin als Antifibrinolytikum kann unter genauer Beachtung der bekannten Kontraindikationen und Einschränkungen bei geeigneten Patienten nach wie vor indiziert sein. Hier sind Wiederholungseingriffe und komplexe Operationen bei Patienten mit a priori erhöhtem Blutungsrisiko zu nennen. Bei einer Reexposition ist die Gefahr einer allergischen Reaktion besonders zu berücksichtigen. Der Indikationsstellung sollte wie bisher eine sorgfältige, individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung vorausgehen. Davon unberührt bleibt die Tatsache, dass mit Tranexamsäure eine Substanz zur Verfügung steht, deren Wirksamkeit ebenfalls belegt ist. Zu ihrer Effektivität und Sicherheit liegen jedoch noch weniger Daten vor als für das Aprotinin.

Zur Arbeit des wissenschaftlichen Arbeitskreises Kardioanästhesie der DGAI

Die geplante multizentrische Datenerhebung zur Sicherheit und Effektivität von Aprotinin in den deutschen herzchirurgischen Kliniken wurde nicht begonnen. Ihr Interesse an einer Teilnahme hatten 41 (von 81) Anästhesieabteilungen angemeldet. Eine reine Beobachtungsstudie unterliegt jedoch den oben genannten Einschränkungen einer nicht-randomisierten Untersuchung, als RCT wäre sie kaum finanzierbar (nicht zuletzt wegen der hohen Versicherungsprämien für herzchirurgische Patienten). Wir werden die weitere Entwicklung verfolgen und ggf. neu diskutieren.

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. Karkouti K, Beattie WS, Dattilo KM, McCluskey SA, Ghannam M, Hamdy A, et al. A propensity score case-control comparison of aprotinin and tranexamic acid in high-transfusion-risk cardiac surgery. *Transfusion* 2006;46:327-338.
3. Schirmer U, Dietrich W, Hoeft A, Lüth J-U, Lehman W, Stüber F. Aprotinin - wirksam, aber gefährlich? *Anästh Intensivmed* 2006;47:480-481.
4. Beattie WS, Karkouti K. Con: Aprotinin has a good efficacy and safety profile relative to other alternatives for prevention of bleeding in cardiac surgery. *Anesth Analg* 2006;103:1360-1364.
5. 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;103:1074-1081.

- **6. Karkouti K, Beattie WS.** Aprotinin is useful as a hemostatic agent in cardiopulmonary surgery: no. *J Thromb Haemost* 2006;4:1879-1881.
- 7. Levy JH.** Aprotinin is useful as a hemostatic agent in cardiopulmonary surgery: yes. *J Thromb Haemost* 2006;4:1875-1878.
- 8. Levy JH, Despotis GJ, Spitznagel E.** Should aprotinin continue to be used during cardiac surgery? *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006;3:360-361.
- 9. Sedrakyan A, Atkins D, Treasure T.** The risk of aprotinin: a conflict of evidence. *Lancet* 2006;367:1376-1377.
- 10. Food and Drug Administration.** FDA Revises Labeling for Trasylol (Aprotinin Injection) to Strengthen Safety Warnings and Limit Usage of Drug to Specific Situations. <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2006/NEW01529.html> (Zugriff am 18.12.2006).
- 11. Sedrakyan A, Treasure T, Eleftheriades JA.** Effect 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;128:442-448.
- 12. Henry DA, Moxey AJ, Carless PA, O'Connell D, McClelland B, Henderson KM, et al.** Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;CD001886.
- 13. Sedrakyan A, Wu A, Sedrakyan G, Diener-West M, Tranquilli M, Eleftheriades J.** Aprotinin use in thoracic aortic surgery: safety and outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;132:909-917.
- 14. Levy JH.** Aprotinin versus tranexamic acid: the controversy continues. *Transfusion* 2006;46:319-320.
- 15. Body SC, Mazer CD.** Pro: Aprotinin has a good efficacy and safety profile relative to other alternatives for prevention of bleeding in cardiac surgery. *Anesth Analg* 2006;103:1354-1359.
- 16. Carless PA, Moxey AJ, Stokes BJ, Henry DA.** Are antifibrinolytic drugs equivalent in reducing blood loss and transfusion in cardiac surgery? A meta-analysis of randomized head-to-head trials. *BMC Cardiovasc Disord* 2005;5:19.
- 17. Royston D, Levy JH, Fitch J, Dietrich W, Body SC, Murkin JM, et al.** Full-dose aprotinin use in coronary artery bypass graft surgery: an analysis of perioperative pharmacotherapy and patient outcomes. *Anesth Analg* 2006;103:1082-1088.
- 18. Brown JR, Birkmeyer NJ, O'Connor GT.** Aprotinin in cardiac surgery. *N Engl J Med* 2006;354:1953-1957.
- 19. Ferraris VA, Bridges CR, Anderson RP.** Aprotinin in cardiac surgery. *N Engl J Med* 2006;354:1953-1957.
- 20. Levy JH, Ramsay JG, Guyton RA.** Aprotinin in cardiac surgery. *N Engl J Med* 2006;354:1953-1957.
- 21. Mangano DT, Rieves RD, Weiss KD.** Judging the safety of aprotinin. *N Engl J Med* 2006;355:2261-2262.
- 22. Ott E, Moehle P, Tudor C, Hsu P, Mangano D.** CABG-surgery in Europe and North America: timelines and outcomes. *Anesthesiology* 2003;99:A254.
- 23. Deeks JJ, Dinnes J, D'Amico R, Sowden AJ, Sakarovich C, Song F, et al.** Evaluating non-randomised intervention studies. *Health Technol Assess* 2003;7:iii-x, 1-173.
- 24. ISRCTN.** Blood conservation using antifibrinolytics: a randomized trial in a cardiac surgery population - the BART study. <http://www.controlled-trials.com/ISRCTN15166455/antifibrinolytics> (Zugriff am 18.12.2006).
- 25. Fleiss J, Tytun A, Ury S.** A simple approximation for calculating sample sizes for comparing independent proportions. *Biometrics* 1980;36:343-346.
- 26. Mazer D, Fergusson D, Hebert P.** Incidence of massive bleeding in a blinded randomized controlled trial of antifibrinolytic drugs in high risk cardiac surgery. *Anesth Analg* 2006;102:SCA95.

Interessenkonflikt

PD Dr. B. Bein ist Mitglied der deutschen McSPI-Studiengruppe und hat Patienten in die EPI 2-Untersuchung eingeschlossen. An dem Manuskript von Mangano et al. im New England Journal of Medicine hat er nicht mitgewirkt. PD Dr. Bein hat keine finanzielle Unterstützung oder Referentenhonorare von der Bayer AG, Leverkusen, erhalten.
Prof. Dr. W. Dietrich nahm als von Bayer eingeladenen Experte zur Frage der Hypersensibilität am Advisory Board Meeting im September 2006 teil. Er erhielt Studienunterstützung und Vortragshonorare von Bayer.

Korrespondenzadresse:

Priv.- Doz. Dr. med. Uwe Schirmer

1. Sprecher des wissenschaftlichen Arbeitskreises
Kardioanästhesie der DGA
Abteilung Kardioanästhesiologie
Universitätsklinikum Ulm
Steinhövelstraße 9
89075 Ulm
Deutschland
Tel.: 0731 500-55400
Fax: 0731 500-55403
E-Mail: uwe.schirmer@uniklinik-ulm.de