

Das Risiko von Aprotinin in der Herzchirurgie

Viele Patienten mit akutem Myokardinfarkt werden fibrinolytisch behandelt, um den Thrombus im Koronargefäß aufzulösen. Andererseits erhalten einige bei einer später eventuell notwendigen koronaren Bypass-Operation Antifibrinolytika, um den Blutverlust zu minimieren. Der auch aus Tierversuchen abgeleitete Verdacht, dass diese hämostatische antifibrinolytische Therapie zu intravasaler Thrombenbildung und ischämischen Komplikationen führen könnte, bestätigte sich aber in den Zulassungsstudien und späteren Nachuntersuchungen bisher nicht. Aprotinin (Trasylol®) wurde für diese Indikation zugelassen und in den Leitlinien empfohlen. Eine randomisierte kontrollierte Studie mit einer Patientengruppe ohne Aprotinin war nicht mehr möglich.

In dieser Situation können Register weiterhelfen, in denen Patientendaten zu Diagnose, Therapie und Ergebnis gesammelt und ausgewertet werden. Ein solches internationales, streng kontrolliertes, ohne industrielle Drittmittel finanziertes Register hat die Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group aufgebaut und über die sehr bemerkenswerten und erstaunlichen Ergebnisse zu den Risiken der Therapie mit Antifibrinolytika im N. Engl. J. Med. berichtet (1).

In das international geführte Register wurde jeder 50. Patient eingeschlossen, der sich in einer der teilnehmenden Kliniken einer Bypass-Operation unterziehen musste. 1374 Patienten erhielten keine Antifibrinolytika (Kontroll-Gruppe), 1295 Patienten erhielten Aprotinin, 883 Patienten Aminocaprinsäure und 822 Patienten Tranexamsäure. Der Blutverlust in der Kontroll-Gruppe war 827 ± 573 ml, nach Aprotinin 753 ± 660 ml, nach Tranexamsäure (Cyclokapron®) 676 ± 741 ml und nach Aminocaprinsäure 719 ± 578 ml. Die Blutverluste waren bei allen drei Substanzen geringer als in der Kontroll-Gruppe ($p = 0,001$). Die antifibrinolytische Wirkung aller Medikamente war also gleich. Aprotinin steigerte allerdings das Risiko, ein Nierenversagen zu erleiden, von 3% (Kontroll-Gruppe) auf 8%. Unter Tranexamsäure bzw. Aminocaprinsäure war das Risiko 4% bzw. 3%. Diese Unterschiede waren auch nach einer komplizierten multivariaten statistischen Analyse noch hochsignifikant. Diese spezielle Analyse kann den Einfluss korrigieren, den der (mögliche) Unterschied des Schweregrads der Erkrankung in den Gruppen auf den einfachen (univariaten) Vergleich der Ergebnis-Mittelwerte haben kann. Auch postoperativer Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, Schlaganfall und Tod war nach der Therapie mit Aprotinin signifikant häufiger als in allen anderen Gruppen. Besondere Interaktionen von Aprotinin mit dem Endothel machen die im Vergleich mit den anderen Substanzen deutlichere thrombogene Potenz plausibel.

Natürlich hat ein Register, in dem die Zuteilung der Patienten zu einer Therapie nicht randomisiert ist, nicht dieselbe Aussagekraft wie eine randomisierte Studie. Andererseits können mit den aus finanziellen Gründen begrenzten Fallzahlen von randomisierten Studien in der Regel keine signifikanten Unterschiede der Häufigkeiten von UAW verschiedener Medikamente entdeckt werden.

Die Autoren folgern jedenfalls aus ihren Registerdaten, dass es nicht länger vertretbar ist, Aprotinin zur Eindämmung intraoperativer Blutverluste zu verwenden, zumal es auch sehr viel teurer ist als die Vergleichsubstanzen.

Nach Veröffentlichung dieser Ergebnisse wurde in vielen kardiologischen Abteilungen die weitverbreitete perioperative antifibrinolytische Behandlung mit Aprotinin zu Gunsten anderer Antifibrinolytika rasch aufgegeben.

Nach der Meinung des Verfassers eines Editorials in derselben Ausgabe des N. Engl. J. Med. geht die Bedeutung dieser Untersuchung zum UAW-Profil von Aprotinin weit über die Kardiologie hinaus (2). Sie zeigt, dass klinisch bedeutsame UAW lange unentdeckt bleiben, weil sich nach der Zulassung normalerweise kaum jemand mehr dafür interessiert. Vor allem fehlen direkte Präparatevergleiche.

Randomisierte Studien mit Fallzahlen, die auch für die Analyse von UAW ausreichend sind, sind nach der Zulassung nicht mehr durchzusetzen und zu finanzieren. Große, gut kontrollierte und öffentlich geförderte Register sind nach der Zulassung von Medikamenten mit bedenklichem UAW-Profil eine praktikable und dringend notwendige Alternative.

Eine Pressemitteilung der Food and Drug Administration (FDA) vom 8. Februar 2006 macht warnend auf diese Arbeit aufmerksam und fordert eine besondere Überwachung der herzchirurgischen Patienten (3). Andere Antifibrinolytika sind in USA für diese Indikation nicht zugelassen. Für das Jahr 2006 wird eine offizielle Untersuchung der Situation in Aussicht gestellt. Dabei muss es auch um die spannende Frage gehen, wie Register nach der Zulassung organisiert und finanziert werden können und unter welchen Voraussetzungen Registerdaten zur Grundlage behördlicher Entscheidungen gemacht werden können. Uns fallen viele Medikamentenvergleiche ein, die dringend untersucht werden müssten. Ein weites Betätigungsfeld für die Versorgungsforschung!

Fazit: Aprotinin wird nach den Ergebnissen dieser Registerauswertung wegen ernster UAW nicht mehr zur Eindämmung intraoperativer Blutverluste bei kardiologischen Eingriffen empfohlen.

Literatur

1. Mangano, D.T., et al.: N. Engl. J. Med. 2006, **354**, 353.
2. Vlahakes, G.J.: N. Engl. J. Med. 2006, **354**, 413.
3. www.fda.gov/cder/drug/advisory/aprotinin.htm