

Aprotinine & tranexaminezuur vs tranexaminezuur. Een vergelijking van bloedverlies en bloedproductenverbruik

INLEIDING

Binnen de hartchirurgie werd veelvuldig gebruik gemaakt van aprotinine (Trasylool) omdat door onderzoek is aangetoond dat het pre- en postoperatief bloedverlies hierdoor wordt beperkt.

BLOEDLINK OF BLOEDSTOLLEND???

Het gebruik van aprotinine in de hartchirurgie heeft de laatste tijd veel stof doen opwaaien. In een artikel van Mangano dat in januari 2006 is verschenen, werd geconcludeerd dat het gebruik van aprotinine onaanvaardbare risico's met zich meebrengt. Aprotinine gebruik werd in deze publicatie geassocieerd met een verhoogd risico op nierfalen bij patiënten die complexe coronaire bypass chirurgie of eenvoudige bypass chirurgie hadden ondergaan. In deze laatste groep was er een verhoogd risico op myocardinfarct of hartfalen, en een verhoogd risico op hersenaandoeningen. Uit een multicenter studie, gepubliceerd in februari 2007 door dezelfde auteur, werd geconcludeerd dat de postoperatieve mortaliteit sterk verhoogd was bij patiënten die aprotinine hadden toegediend gekregen in vergelijking met patiënten bij wie geen aprotinine was toegediend.

In het Academisch Medisch Centrum (AMC) in Amsterdam werd in de periode 1992-2005 routinematig aprotinine toegediend in de primeoplossing van de hart-longmachine. Hierbij werd een dosering gebruikt van 4 flacons aprotinine van 50 ml, overeenkomend met in totaal 2×10^6 Kallikreïne Inactivator Eenheden (KIE) aprotinine. Met ingang van 1 januari 2006 is deze routinematige aprotininetoediening gestopt. Dit was al besloten onafhankelijk van het artikel van Mangano dat verscheen in januari 2006. De re-

den van het weglaten van het gebruik van aprotinine was een kostenreductie.

Na 1 januari 2006 wordt in het AMC uitsluitend tranexaminezuur (Cyclokapron) gebruikt. Tranexaminezuur werd bij de inleiding als bolus toegediend: 10 mg/kg lichaamsgewicht, en tijdens en na de extracorporale circulatie per infuus 10 mg/kg lichaamsgewicht per uur totdat de patiënt op de intensive care was aangekomen.

DOEL

Dit onderzoek wil een antwoord proberen te vinden op de volgende vragen uit de kliniek: is het toevoegen van het dure, en inmiddels omstreden aprotinine "beter voor de patiënt"; is er een meetbaar verschil in het effect van aprotinine en tranexaminezuur; is er bij de cardiochirurgische patiënten in het AMC sprake van overeenkomstige waarnemingen zoals in de publicaties worden genoemd? Bij dit retrospectieve onderzoek werd het gebruik van de combinatie aprotinine & tranexaminezuur vergeleken met tranexaminezuur alleen. Hierbij is het postoperatieve bloedverlies en bloedproductenverbruik bestudeerd. Daarnaast is onderzocht of er mogelijke complicaties als gevolg van de toegediende aprotinine zijn opgetreden bij de cardiochirurgische patiënten van het AMC.

METHODE

De patiëntenpopulatie

In dit retrospectieve onderzoek werden gegevens gebruikt van patiënten die tussen 1 januari 2005 en 31 december 2006 in het AMC werden geopereerd. Een groep bestond uit patiënten die een coronary artery bypass grafting (CABG) hebben ondergaan. De andere groep bestond uit patiënten die een aortaklepvervangings (AKV) hebben ondergaan. Voor de beide



Lijda den Boer,
EKP

Academisch Medisch
Centrum Amsterdam

groepen gold dat de patiënt geen combinatieoperatie heeft ondergaan en dat er geen sprake was van een reoperatie of een spoedoperatie.

Het verzamelen van de patiëntengegevens

Er werd gestart met een selectie uit de database die de cardiothoracale chirurgie bijhoudt. Deze database bevat gegevens van alle cardiochirurgische patiënten en is aangevuld met eventuele opgetreden postoperatieve complicaties. Deze database is aangevuld met gegevens van de intensive care, laboratoriumgegevens en gegevens uit de geschreven, nog niet gedigitaliseerde medische patiëntenstatus, perfusieverslagen en anesthesiestatus. Pas bij het nazoeken van de anesthesiestatus bleek dat niet alleen in 2006 maar ook al in 2005 bij een groot aantal patiënten tranexaminezuur was toegediend tijdens de operatieprocedure. Dit betekende dat meer patiënten dan aanvankelijk werd verwacht zowel aprotinine als tranexaminezuur toegediend hadden gekregen. Om voldoende patiënten te kunnen vergelijken is er gekozen om een groep patiënten die aprotinine & tranexaminezuur hebben toegediend gekregen te vergelijken met een groep patiënten die alleen tranexaminezuur heeft gekregen.



Na afsluiting van dit onderzoek, werd op 5 november 2007, naar aanleiding van voorlopige resultaten van een Canadese studie, door de leverancier en door nationale en internationale registratieautoriteiten besloten dat aprotinine met onmiddellijke ingang niet meer gebruikt mocht worden. Sinds 22 november 2007 is de aprotinine toelating geschorst, wat inhoudt dat aprotinine niet meer gebruikt mag worden.

RESULTATEN

Bloedverlies

Het bloedverlies bij de CABG-patiënten is significant minder voor de combinatie aprotinine & tranexaminezuur vergeleken met tranexaminezuur alleen (mediaan: 645 ml resp. 743 ml, een verschil van circa 100 ml, op t=24h).

Het bloedverlies bij de AKV-patiënten is significant minder voor de combinatie aprotinine & tranexaminezuur vergeleken met tranexaminezuur alleen (mediaan: 420 ml resp. 485 ml, een verschil van circa 65 ml, op t=24h).

Bloedproductenverbruik

Het bloedproductenverbruik is significant minder voor de trombocyten voor aprotinine & tranexaminezuur vergeleken met tranexaminezuur alleen bij de AKV-pa-

tiënten. Voor gefiltreerde erythrocyten en plasma is er geen verschil.

Postoperatieve complicaties

Bij de AMC-patiënten blijken geen significante verschillen te zijn als de combinatie aprotinine & tranexaminezuur vergeleken wordt met tranexaminezuur alleen voor postoperatieve complicaties zoals: rethoracotomie, dialyse, cerebrale complicaties, ischemisch ECG, hartinfarct of mortaliteit. Dit geldt voor zowel de CABG- als de AKV-patiënten.

CONCLUSIE

Uit ons onderzoek blijkt dat het bloedverlies significant minder is bij de combinatie aprotinine & tranexaminezuur vergeleken met tranexaminezuur alleen voor zowel de CABG- als de AKV-patiënten. Bij de CABG-patiënten is hierbij het verschil in bloedverlies 100 ml en bij de AKV-patiënten is dit verschil 65 ml. Dit beschouwen wij als klinisch niet relevant. Voor wat het bloedproductenverbruik betreft vonden wij geen relevant verschil tussen het wel of niet toevoegen van aprotinine. Voor het AMC concluderen wij dat op basis van dit onderzoek het effect van aprotinine niet meetbaar is. In ons onderzoek vonden wij niet de, zoals in andere onderzoeken gevonden, complicaties bij gebruik van aprotinine. Mogelijk komt dit door de lage dosering aprotinine die gebruikt werd in het AMC. Het relatief goedkope tranexaminezuur is als antifibrinolyticum een goed alternatief voor het nu uit de handel genomen aprotinine.

Dus: aprotinine was niet bloedlink en aprotinine was enigszins bloedstollend.