



KLINIKUM
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

CAMPUS INNENSTADT

KLINIK FÜR ANAESTHESIOLOGIE
ABTEILUNG FÜR TRANSFUSIONSMEDIZIN, ZELLTHERAPEUTIKA UND HÄMOSTASEOLOGIE



Aprotinin (Trasylo[®]) – Mythen und Fakten

Isabell Pekrul

Wie alles begann ...

- KIRKLIN et al.
- Mechanismen des Postperfusionssyndroms

Aprotinin zur Anti-Inflammation

„unusually dry cardiac surgical field“

ROYSTON et al, Lancet 1987 (n=22)

„Effect of aprotinin on need for blood transfusion after repeat open-heart surgery.“

- Herausforderungen: Dosisfindung
 - Störung der ACT-, aPTT-Messung



Aprotinin

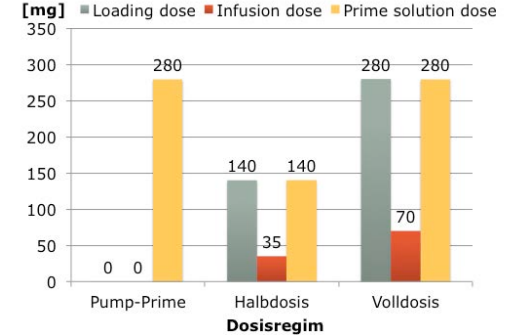
Herausforderungen der Erstzulassung

FDA-Zulassungsstudien

- Cosgrove et al. 1992
- Levy et al. 1995
- Lemmer et al. 1994 & 1996
- Smith et al. 1996 (Metaanalyse mit n = 2283)

Erstzulassung: USA (FDA) 1993

Indikation: Kardiochirurgische Eingriffe mit hohem Blutungsrisiko



FDA-Zulassungsstudie

Smith et al. 1996 (Metaanalyse mit n = 2283)

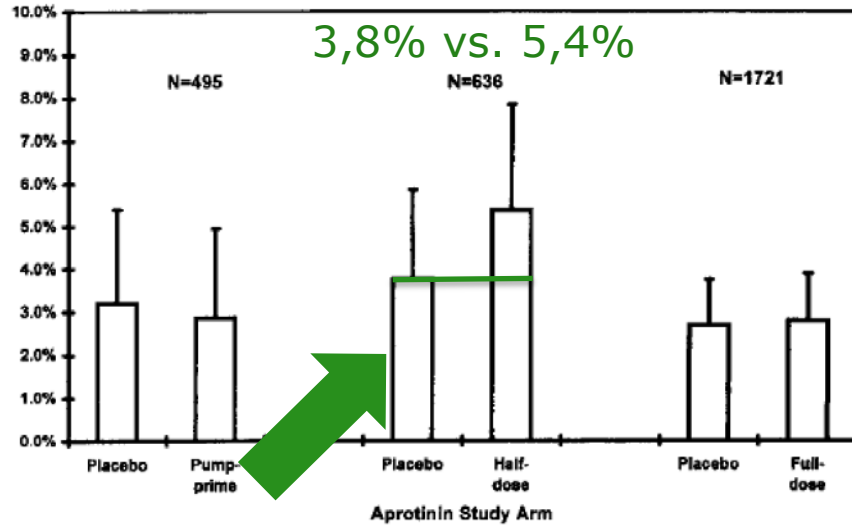


Fig 1. Incidence of 30-day or in-hospital mortality with 95% confidence intervals for the three aprotinin dosing regimens and matched placebo groups.

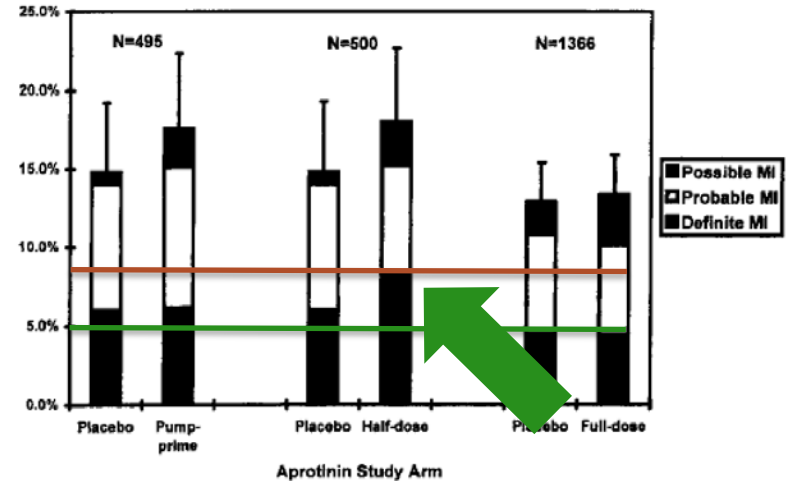
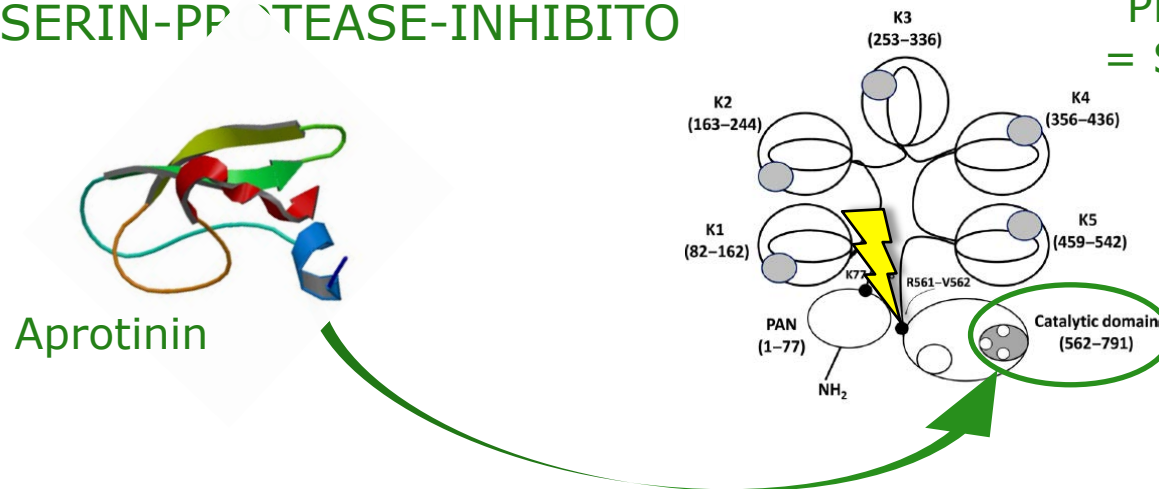


Fig 2. Incidence of possible, probable, and definite myocardial infarction (MI) by central laboratory determination with 95% confidence intervals for the three aprotinin dosing regimens and matched placebo groups.

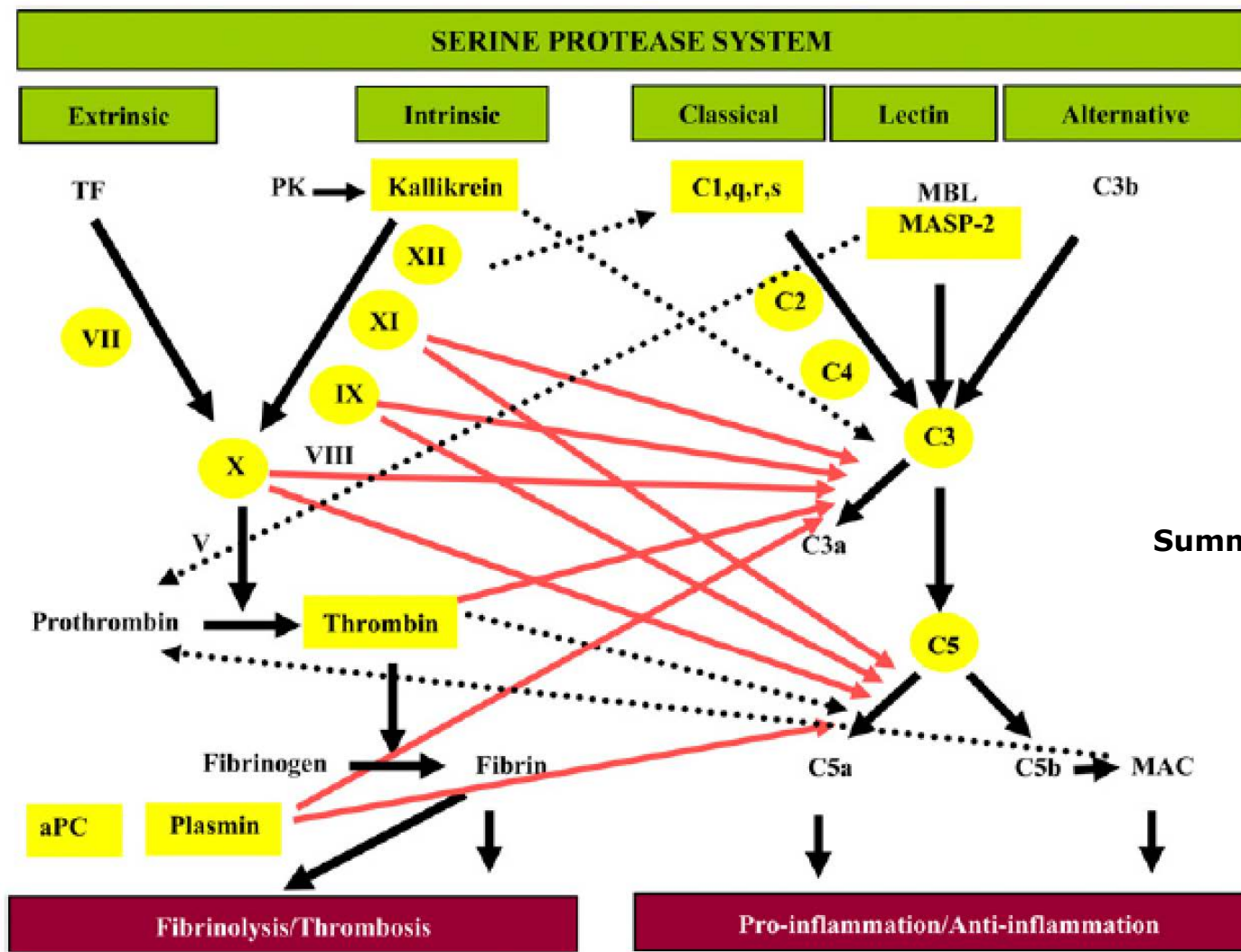
- Boviner Ursprung (Lunge)
- Synonyme
 - Boviner pankreatischer Trypsin-Inhibitor (BPTI)
 - Kallikrein Inaktivator
 - Fibrinolyse Inhibitor
 - SERIN-PROTEASE-INHIBITOR

PLASMINOGEN
= Serin-Protease



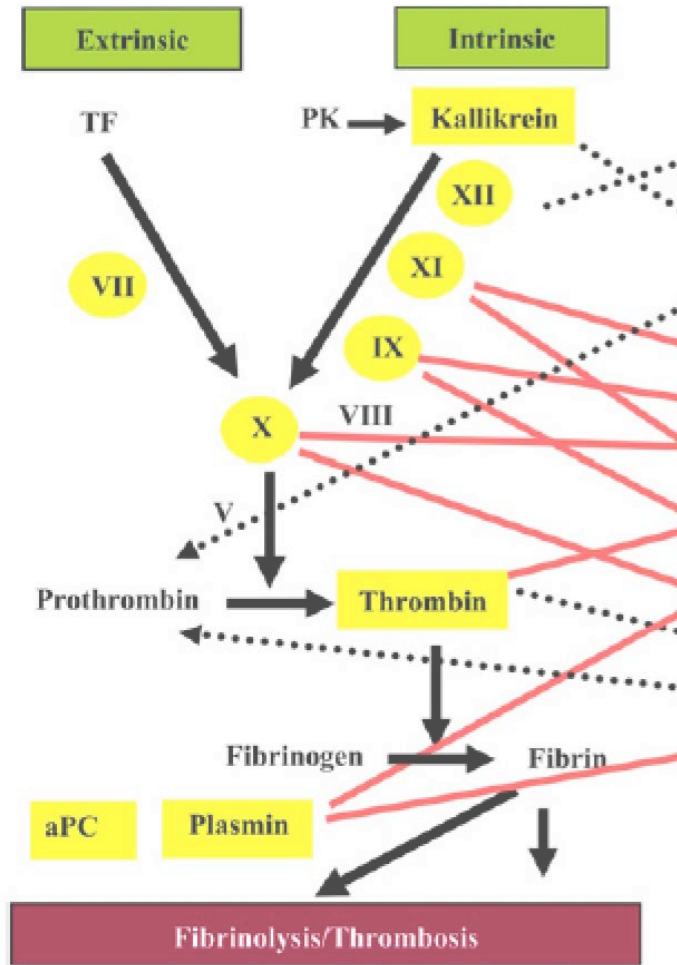
Aprotinin

Pharmakodynamik



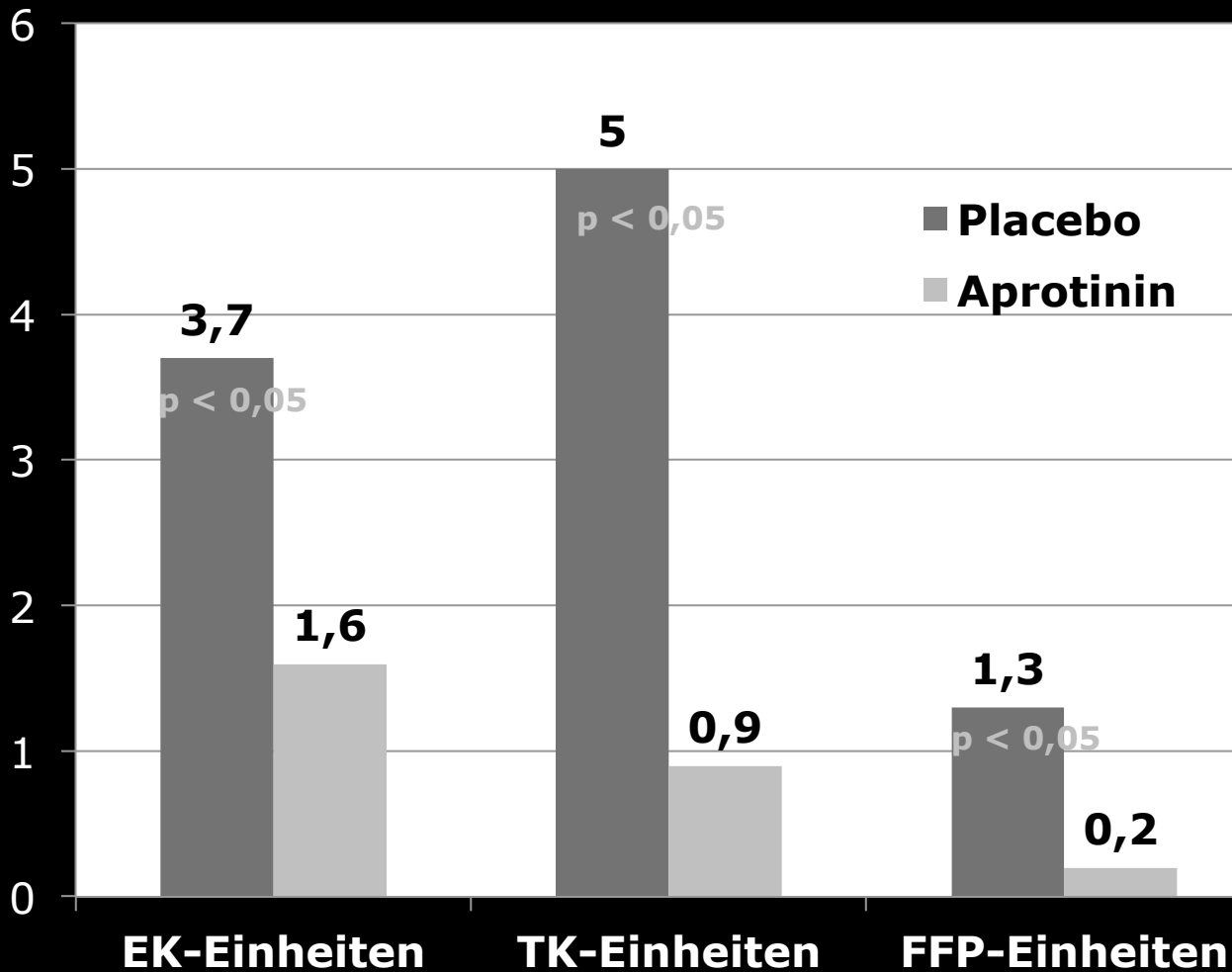
Aprotinin

Pharmakodynamik



Serin-Proteasen	Hemmung durch Aprotinin
Gewebs-Kallikrein	Hoch
Trypsin	
Plasmin	
Chymotrypsin	
Pankreas-Kallikrein	
TF, F VIIa	
Akt. Protein C	
t-PA	
Faktor IIa	
Faktor IXa	
Faktor XIIa	
Faktor Xa	Niedrig
Pankreaselastase	

Einheiten Blutprodukte



EMA/590581/2013, 18 Sept. 2013

Bildquelle

[https://de.wikipedia.org/wiki/Ausbruch_des_Mount_St_Helens_1980#/media/](https://de.wikipedia.org/wiki/Ausbruch_des_Mount_St_Helens_1980#/media/File:MSH80_eruption_mount_st_helens_05-18-80.jpg)

File:MSH80_eruption_mount_st_helens_05-18-80.jpg

KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN®

KLINIK FÜR ANAESTHESIOLOGIE

ABTEILUNG FÜR TRANSFUSIONSMEDIZIN, ZELLTHERAPEUTIKA UND HÄMOSTASEOLOGIE

Contra-Aprotinin I

Kritik: Sicherheitsbedenken aufgrund der Datenlage (wenn auch nicht signifikant, Zulassungs- und Follow-up Studien waren Hersteller gesponsert).

MANGANO et al., N Engl J Med 2006;354:353–65.

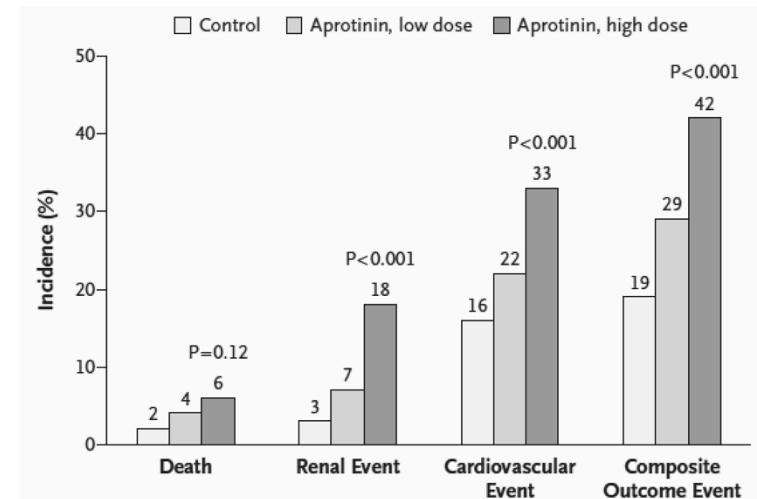
- n = 4374 aus den McSPI, IREF Datensätzen, Operation: CABG

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

The Risk Associated with Aprotinin in Cardiac Surgery

Dennis T. Mangano, Ph.D., M.D., Iulia C. Tudor, Ph.D., and Cynthia Dietzel, M.D.,
for the Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group
and the Ischemia Research and Education Foundation*



Pro-Aprotinin I

- SEDRAKYAN et al. 2006, Lancet
 - Kritik an Mangano et al.:
 - Fehlende Randomisierung
 - Ausschluss von Patienten
 - Mortalität- / Morbiditätsunterschied in verschiedenen Zentren

- FURNARY et al. 2007, Circulation

- Renale Dysfunktion ist assoziiert mit erhöhtem Transfusionsbedarf

- ROYSTON et al. 2007, Eur J Anaesthesiol

- Analysiert die Ergebnisse der auf den McSPI, IREF Datensätzen publizierten Studien

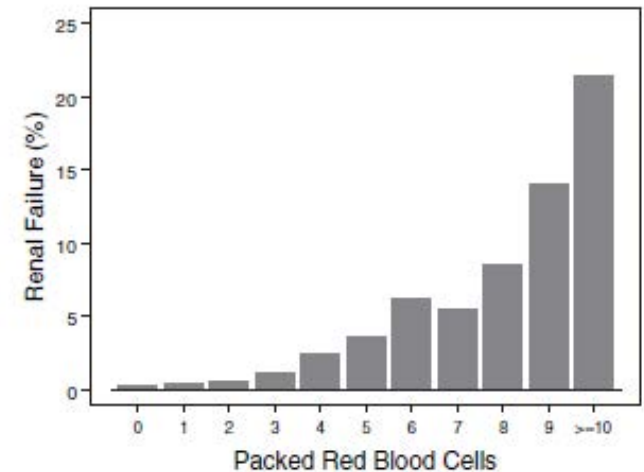


Figure 2. Number of transfused PRBC used vs incidence of ARF.

Contra-Aprotinin II

- Karkouti et al., Transfusion 2006
 - Retrospektiv, single-center, n = 1544, Propensity Score Method
 - Erhöhte Inzidenz von Nierenfunktionsstörungen
- Schneeweiss et al., N Engl J Med 2008;358(8):771–83.
 - Registerstudie 33.517 Aprotinin vs. 44.682 ε-Aminokapronsäure.
 - Risikoadjustiert über Zentren / Patientenpopulation / isolierte CABG Chirurgie: 64 % höheres Mortalitätsrisiko in der Aprotinigruppe.
- Shaw et al., N Engl J Med 2008;358:784–93.
 - 10.275, single-center, isolierte CABG Chirurgie
 - Risikoadjustiert über die Patientenpopulation: höher Mortalität und renale Dysfunktion in der Aprotinigruppe



Contra-Aprotinin III

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MAY 29, 2008

VOL. 358 NO. 22

A Comparison of Aprotinin and Lysine Analogues in High-Risk Cardiac Surgery

Dean A. Fergusson, M.H.A., Ph.D., Paul C. Hébert, M.D., M.H.Sc., C. David Mazer, M.D., Stephen Frenes, M.D., Charles MacAdams, M.D., John M. Murkin, M.D., Kevin Teoh, M.D., M.Sc., Peter C. Duke, M.D., Ramiro Arellano, M.D., M.Sc., Morris A. Blajchman, M.D., Jean S. Bussi eres, M.D., Dany C ot e, M.D., Jacek Karski, M.D., Raymond Martineau, M.D.,* James A. Robblee, M.D., M.B.A., Marc Rodger, M.D., M.Sc., George Wells, Ph.D., Jennifer Clinch, M.A., and Roanda Pretorius, M.Sc., for the BART Investigators†

BART: Blood Conservation using Antifibrinolytics a Randomized Trial in High-Risk Cardiac Surgery Patients.

Hypothese: Nachweis der **Überlegenheit von Aprotinin** zur **Reduktion des Blutverlustes** gegenüber Tranexamsäure, Epsilon-Aminokapronsäure bei kardiochirurgischen Eingriffen

BART

- n = 3000 geplant, 2331 ausgewertet
- Interimsanalyse, **Okt. 2007**:
 - 30-Tage Mortalität in der Aprotiningruppe erhöht
 - Aussetzen der Vermarktung durch den Hersteller (global)
 - USA: FDA-Warnung, UK 12/2007, Europa 2/2008: Aussetzen der Marktzulassung

Cochrane Database of Systematic Reviews

Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion

Review Intervention

David A Henry [✉](#), Paul A Carless, Annette J Moxey, Dianne O'Connell, Barrie J Stokes,
Dean A Fergusson, Katharine Ker

First published: 16 March 2011

Editorial Group: [Cochrane Injuries Group](#)

DOI: 10.1002/14651858.CD001886.pub4 [View/save citation](#)

KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN®

KLINIK FÜR ANAESTHESIOLOGIE
ABTEILUNG FÜR TRANSFUSIONSMEDIZIN, ZELLTHERAPEUTIKA UND HÄMOSTASEOLOGIE

Pro-Aprotinin II

- Verschiedene Publikationen zwischen 2011 – 2015 adressieren methodische Schwächen der zum Zulassungsentzug führenden Studien
- Canada 2011 und EMA 9/2013 Aufhebung der Aussetzung der Marktzulassung und gestattet ein „eingeschränktes Inverkehrbringen“
- „Ten years later, aprotinin is back, without any new clinical trials on safety.“ GODIER A, Editorial / Anaesth Crit Care Pain Med 36 (2017) 79–81



Indikation

„Aprotinin ist nur indiziert zur **prophylaktischen** Verringerung von Blutverlust und Bluttransfusionen bei **erwachsenen** Patienten mit **hohem Blutungsrisiko** im Verlauf einer **isolierten Bypass-Operation** mit **extrakorporaler Zirkulation.**“ #



Dosisregime

	Regimen A (full-dose)	Regimen B (half-dose)
Test dose	10,000 KIU 1 mL	10,000 KIU 1 mL
Initial or loading dose	2×10^6 KIU 280 mg 200 mL	1×10^6 KIU 140 mg 100 mL
Pump prime dose	2×10^6 KIU 280 mg 200 mL	1×10^6 KIU 140 mg 100 mL
Continuous infusion. Given until skin closure	0.5×10^6 KIU/h 70 mg/h 50 mL/h	0.25×10^6 KIU/h 35 mg/h 25 mL/h



Kallikrein Inhibitor Units (KIU)

1 mg Aprotinin = 7,134 KIU

Maximale Dosis 7×10^6 KIU

Kosten: 420 bis 840 Euro



Sicherheit im Umgang mit Aprotinin

- Schwere **allergische Reaktionen** vermeiden
 - KI bei pos. Aprotinin-spez. IgG-AK Test
 - KI für 12 Monate nach letzter Anwendung
 - Gabe einer Testdosis (10.000 KIU)
- **Adäquaten Antikoagulation** unter kardiopulmonalem Bypass
 - Feste Heparindosis (Startdosis 350 IU/kg KG)
 - Heparintitration (Ziel > 2,7 U/ml)
 - ACT gesteuert (Ziel* Celit-ACT > 750 sec, Kaolin-ACT > 480 sec)
 - **Postoperatives Therapiemonitoring via aPTT ist gestört**
- **Keine Dosisanpassung** bei Nieren- oder Leberinsuffizienz
 - Vermeidung von nephrotoxischer Ko-Medikation (Aminoglykoside)

* bzw. nach Herstellerangaben

Post Authorisation Safety Study (PASS)

- **Eingeschränktes Inverkehrbringen** von Aprotinin
 - Register
 - Kardiologische Zentren, Teilnahme an der PASS Studie
- Protokolldesign, Interimsanalyse und Auswertung kontrolliert durch das EMA *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)*
- Prospektive Beobachtungsstudie
 - (2017 – 20, n = 15. bis 20.000)
 - Anwendungsbeobachtung in-label / off-label
 - Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (AEs)
 - Effektivität risikominimierender Maßnahmen





Nordic Aprotinin Patient Registry

Direct Data Entry







Start

Click [here](#) to enter the

Register for Direct Data Entry

Register

For new users

Country	Committed sites	Active sites	Enrolled Patients
 UK	39	30	1 310
 SE	6	3	87
 DE	10	4	62
 AT	6	1	1
 NL	3	0	0
 DK	1	0	0
TOTAL	65	38	1 460

NAPaR

Aufbau des eCRF

- 14 Seiten: 8 obligatorisch (20 min Zeitaufwand), 6 fakultativ
- Demografische Daten
- Informationen zur Operation
- Renale Funktion (präoperativ)
- Plättchen-, gerinnungshemmende Medikation „*active at operation*“
- Aprotinin
- Intraoperative Antikoagulation, Monitoring und Blutverlust
- Intra- und postoperativer Transfusionsbedarf (48 Stunden post)
- Post-operative Verlauf



NAPaR

Demografische Daten

PATIENT DEMOGRAPHIC & INITIAL DATA		Key page
Gender: <input type="checkbox"/> Male <input type="checkbox"/> Female, specify: <input type="checkbox"/> Pregnancy <input type="checkbox"/> Lactation	Year of birth __ __ __ __ y y y y Age at operation: _____	
Date of Admission __ __ / __ __ / __ __ d d m m y y <small>④ Admission date to the hospital at which the operation is performed</small> <input type="checkbox"/> Date of admission not known	Date of Surgery __ __ / __ __ / __ __ d d m m y y	
Procedure group <input type="checkbox"/> Isolated CABG <input type="checkbox"/> Other procedure <small>CABG: coronary Artery Bypass Graft (CABG)</small> If "Other procedure" is selected, please specify the procedure group: <input type="checkbox"/> CABG & valve <input type="checkbox"/> CABG & valve & other <input type="checkbox"/> Isolated valve <input type="checkbox"/> Other type of procedure. Please specify: _____		
Cardio-pulmonary bypass <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes (planned) <input type="checkbox"/> Yes (conversion from off-pump)		
Can the data of this patient be entered into the Nordic Aprotinin Patient Registry (NAPaR) : <input type="checkbox"/> Yes, patient agreed <input type="checkbox"/> No, patient refused <input type="checkbox"/> No, other reason ¹ <small>1: if a procedure group other than isolated CABG is selected or cardiopulmonary bypass was not performed please tick "No, other reason". In this case, no further data should be collected. Please make sure that the information relating to the surgical procedure is provided.</small> <small>Note: if the surgery was an isolated CABG on pump and the patient agreed to have the data entered into the NAPaR, please refer to the CRF #2.</small>		



Zusammenfassung

- Aprotinin ist eine Serin-Protease Inhibitor
- Reduktion des perioperativen Blutverlusts und Transfusionsbedarfs
- Indikation: Prophylaktisch/ Erwachsener mit hohem Blutungsrisiko / CABG mit extrakorporaler Zirkulation
- Organisatorische Voraussetzung für die Wiedereinführung
 - KH mit herzchirurg. Eingriffen
 - NAPaR-Teilnahme
- Anwendungssicherheit erhöhen durch Schulung / SOPs hinsichtlich:
 - Patientenkollektiv
 - Vermeidung allerg. Reaktionen
 - Antikoagulation und deren Monitoring



*No drug can be regarded as completely safe,
and patient variability plays an important role in
susceptibility to adverse events.*

WESTABY S, J Thorac Cardiovasc Surg, 2008

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

Dr. med. I. Pekrul DESA, MBA

KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN®

KLINIK FÜR ANAESTHESIOLOGIE
ABTEILUNG FÜR TRANSFUSIONSMEDIZIN, ZELLTHERAPEUTIKA UND HÄMOSTASEOLOGIE

