

Aus der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Einfluss der prophylaktischen Gabe von Faktor XIII auf den perioperativen  
Blutverlust und die Rate an Bluttransfusionen bei Patienten mit chronischem  
Alkoholkonsum mit Neck Dissection**

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Julia Wolfram

aus Karl-Marx-Stadt, jetzt Chemnitz

Datum der Promotion: 02.03.2018

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	4
1. Abstract .....	6
2. Einleitung.....	10
2.1. Patienten mit chronischem Alkoholabusus .....	10
2.1.1. Epidemiologie .....	10
2.1.2. Klinische Relevanz.....	10
2.2. Chronischer Alkoholabusus und Blutungskomplikationen .....	10
2.3. Die Auswirkungen von chronischem Alkoholkonsum auf Faktor XIII .....	13
2.3.1. Physiologischer Faktor XIII .....	13
2.3.2. Erworbener Faktor XIII-Mangel .....	15
2.3.3. Gabe von Faktor XIII.....	16
2.4. Fragestellung.....	18
3. Die Methodik .....	19
3.1. Studiendesign.....	19
3.2. Patientenrekrutierung .....	19
3.2.1. Ein- und Ausschlusskriterien.....	20
3.2.2. Patientengruppen.....	21
3.3. Datenerfassung .....	21
3.3.1. Präoperative Datenerfassung der Basischarakteristika und alkoholismusrelevanter Parameter .....	22
3.3.2. Datenerfassung zur Operation, Operationsnachbehandlung und Krankenhausverweildauer .....	23
3.3.3. Blutentnahmen und relevante Laborparameter .....	23
3.3.4. Erfassung des Blutverlustes und der Blutungskomplikationen.....	24
3.4. Fibrogammin®.....	25
3.4.1. Gabe von Fibrogammin®.....	26

3.5. Verbrauchsmaterialien.....	27
3.6. Statistik.....	27
4. Ergebnisse .....	29
4.1. Basischarakteristika und alkoholismusrelevante Parameter.....	29
4.2. Operation, Operationsnachbehandlung und Krankenhausverweildauer .....	33
4.2.1. Operation und Operationsnachbehandlung .....	33
4.2.2. Krankenhausverweildauer .....	35
4.3. Relevante Laborparameter .....	36
4.3.1. Hämoglobinkonzentration .....	37
4.3.2. Standardisierte Gerinnungsparameter .....	39
4.3.3. Faktor XIII .....	39
4.4. Blutverlust.....	45
4.4.1. Blutverlust über die gesamte Zeit und intraoperativ .....	45
4.4.2. Postoperativer Blutverlust .....	48
4.4.3. Perioperativer Blutverlust.....	50
4.5. Blutungskomplikationen.....	51
4.5.1. Blutungskomplikationen in beiden Gruppen.....	51
4.5.2. Perioperativer Verlauf der Patienten mit Bluttransfusionsbedarf.....	52
4.6. Adverse events.....	55
5. Diskussion .....	56
5.1. Basischarakteristika und alkoholismusrelevante Parameter.....	56
5.2. Operation, Operationsnachbehandlung und Krankenhausverweildauer .....	57
5.3. Relevante Laborparameter .....	58
5.4. Blutverlust.....	61
5.5. Blutungskomplikationen.....	62
5.6. Adverse events.....	64
5.7. Stärken der Studie.....	64

5.8. Limitationen der Studie.....	65
5.9. Resultat der Studie.....	66
6. Literaturverzeichnis .....	68
7. Eidesstattliche Erklärung.....	74
8. Lebenslauf.....	75
9. Danksagung .....	77

## Abkürzungsverzeichnis

AE	adverse event, unerwünschtes Ereignis
aPTT	activated partial thromboplastin time, aktivierte partielle Thromboplastinzeit
AUDIT	Alcohol Use Disorders Identification Test
BE	Blutentnahme
BMI	Body-Mass-Index
CAGE	Cut down, Annoyed, Guilty, Eye-opener
CDT	carbohydrate deficient transferrin, Kohlenhydrat-defizientes Transferrin
COPRA	Computer Organized Patient Report Assistant
COPD	chronic obstructive pulmonary disease, chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRF	case record form
CRP	C-reaktives Protein
CUP	cancer of unknown primary
DSM IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV
EK	Erythrozytenkonzentrat
F	Fibrogammingruppe
FFP	fresh-frozen-plasma, Gefrierfrischplasma
FXIII	Faktor XIII
GCP	good clinical practice
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
HAV	Hepatitis-A-Virus
Hb	Hämoglobin
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	human immunodeficiency virus, Humanes Immundefizienz-Virus
Hk	Hämatokrit
IMC	Intermediate-Care-Station, Intensivüberwachungspflege
intraop	intraoperative, intraoperativ
INR	international normalized ratio
ITS	Intensiv(therapie)station
k.A.	keine Angaben
KG	Körpergewicht

KHK	koronare Herzerkrankung
m	männlich
MCH	mean corpuscular hemoglobin, mittleres korpuskuläres Hämoglobin
MCHC	mean corpuscular hemoglobin concentration, mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration
MCV	mean corpuscular volume, mittleres korpuskuläres Volumen
MD	Median
MW	Mittelwert
n	Patientenanzahl
NaCl 0,9 %	0,9% ige Kochsalzlösung
NW	Normwert
OP	Operation
P	Placebogruppe
PACU	post anesthesia care unit
PCH	Pseudocholinesterase
perio	perioperative, perioperativ
POD	postoperative day, postoperativer Tag
postop	postoperative, postoperativ
RDW	red blood cell distribution width, Erythrozytenverteilungsbreite
ROTEM®	Rotationsthrombelastometrie
SAE	serious adverse event, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SD	Standardabweichung
SOP	standard operating procedure
TK	Thrombozytenkonzentrat
w	weiblich
WHO	World Health Organization
Z.n.	Zustand nach

## 1. Abstract

**Einleitung:** Der erworbene Faktor XIII-Mangel ist nach größeren OPs mit perioperativen Blutungen und Blutungskomplikationen assoziiert. Die vorliegende Studie untersuchte den Effekt der prophylaktischen Faktor XIII-Gabe auf den perioperativen Blutverlust und die Rate an Bluttransfusionen bei alkoholkranken Patienten mit Neck Dissection.

**Methodik:** In dieser prospektiven, doppelblinden klinischen Arzneimittelstudie wurden 23 alkoholranke Tumorpatienten mit elektiver Neck Dissection und täglicher Mindestalkoholtrinkmenge von 60 g in zwei Gruppen randomisiert. Die Patienten der Fibrogammingruppe (n=11) erhielten präoperativ 2500 U und postoperativ viermalig 1250 U Fibrogammin®, während den Patienten der Placebogruppe (n=12) 0,9 % ige Kochsalzlösung appliziert wurde. Der Blutverlust sowie der Erhalt von Blutprodukten wurden intraoperativ und innerhalb der ersten 10 postoperativen Tage (PODs) bzw. bis zur Krankenhausentlassung erfasst.

**Ergebnisse:** Zwischen Fibrogammin- und Placebogruppe zeigten sich weder multivariat ( $p=0,59$ ) noch univariat (intraoperativ  $p=0,83$ ; postoperativ  $p=0,74$ ; perioperativ  $p=0,88$ ) signifikante Unterschiede des Blutverlustes. Am 1. POD fielen jedoch tendenziell geringere Blutverluste in der Fibrogammingruppe auf ( $p=0,24$ ). Intraoperativ erhielten 1 Patient der Fibrogammingruppe (1 EK und 2 FFP) und 2 Patienten der Placebogruppe (3 EK bzw. 2 EK) Blutprodukte. Postoperativ wurde jeweils 1 Patient jeder Gruppe transfundiert (Fibrogammingruppe: 1 EK, Placebogruppe: 3 EK). Die Transfusionsrate unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen ( $p=1,00$ ). Die Krankenhausverweildauer war in der Fibrogammingruppe gegenüber Placebo um 2 Tage verkürzt ( $p=0,41$ ). Innerhalb der Placebogruppe fielen die präoperativen Faktor XIII-Plasmaspiegel postoperativ nach Neck Dissection um knapp 30 % ab, wobei 40 % der Patienten der Placebogruppe einen erworbenen Faktor XIII-Mangel ( $\leq 70$  %) entwickelten. Intraoperativ sowie am 2. POD verloren diese Patienten mit erworbenem Faktor XIII-Mangel signifikant mehr Blut als die Patienten der Placebogruppe mit normwertigem Faktor XIII-Plasmaspiegel (intraop:  $p=0,02$ ; 2. POD:  $p=0,02$ ). In der Fibrogammingruppe blieben die Faktor XIII-Plasmaspiegel perioperativ normwertig.

**Schlussfolgerung:** Die Studienergebnisse konnten in den untersuchten Patientengruppen keine statistisch signifikante Senkung des perioperativen Blutverlustes oder der

Rate an Bluttransfusionen durch die prophylaktische Faktor XIII-Applikation nachweisen. Die deskriptiven Ergebnisse deuten aber darauf hin, dass bei alkoholkranken Patienten mit hohem perioperativem Blutverlust die Bestimmung des Faktor XIII-Plasmaspiegels und die gezielte Applikation von Faktor XIII einen Vorteil haben können.



## **Influence of a prophylactic factor XIII application to alcohol dependent patients undergoing a neck dissection on the perioperative blood loss and the amount of blood transfusions**

**Background:** The acquired factor XIII deficiency after major operations is correlated with perioperative blood loss and bleeding disorders. This study investigated the effect of a prophylactic factor XIII application on the perioperative blood loss and the rate of blood transfusions for alcohol dependent patients undergoing a neck dissection.

**Methods:** In this prospective double-blind clinical study 23 alcohol dependent patients with a carcinoma, an elective neck dissection and a daily minimum consumption of 60 g of alcohol were randomized into two groups. The Fibrogammin group (n=11) was treated with 2500 U Fibrogammin® preoperatively and four times 1250 U postoperatively. The placebo group (n=12) received 0.9 % saline solution instead. The blood loss and transfused blood products were measured intraoperatively and daily up to 10 days after surgery or until the discharge from hospital.

**Results:** In between Fibrogammin and placebo group there was no significant difference of blood loss according to the multivariate testing method ( $p=0.59$ ) as well as the univariate testing method (intraoperative  $p=0.83$ ; postoperative  $p=0.74$ ; perioperative  $p=0.88$ ). A tendency of decreased bleeding was found at 1. POD (1. POD:  $p=0.24$ ). Intraoperative blood products were administered to 1 patient in the Fibrogammin (1 EK and 2 FFP) and 2 patients from the placebo group (3 EK respectively 2 EK). 1 patient in each group received a transfusion postoperatively (Fibrogammin group: 1 EK, placebo group: 3 EK). The need of transfusions did not differ within the groups ( $p=1.00$ ). The length of hospital stay in the Fibrogammin group tended to be 2 days shorter ( $p=0.41$ ). After the neck dissection, the factor XIII levels within the placebo group decreased significantly by 30 %. 40 % of patients from the placebo group developed an acquired factor XIII deficiency ( $\leq 70$  %). The patients with an acquired factor XIII deficiency showed a significantly enhanced blood loss intraoperatively and at the 2nd POD (intraop:  $p=0.02$ ; 2. POD:  $p=0.02$ ). In the Fibrogammin group, the value remained within the range of reference.

**Conclusions:** Within both groups the results did not show a significant reduction of perioperative blood loss or decreased need for blood transfusions after the prophylactic

application of factor XIII. However, the descriptive results indicate that the detection of factor XIII levels and the selective application of factor XIII can be beneficial for alcohol-dependent patients with a high perioperative blood loss.

## 2. Einleitung

### 2.1. Patienten mit chronischem Alkoholabusus

#### 2.1.1. Epidemiologie

In der Bundesrepublik Deutschland sowie in vielen anderen Ländern der Welt gehört Alkohol zu einem gesellschaftlich akzeptierten und weit verbreiteten Genussmittel<sup>(1,2)</sup>. Etwa jeder siebte Erwachsene in Deutschland bzw. schätzungsweise 9,5 Millionen Deutsche betreiben gesundheitlich riskanten Alkoholkonsum<sup>(3,4)</sup>. Berücksichtigt man dabei die Kriterien der Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV (DSM IV) für die Alkoholabhängigkeit<sup>(5,6)</sup>, gelten etwa 1,3 bis 1,8 Millionen, das entspricht etwa 3,4 % der erwachsenen Bevölkerung, als alkoholabhängig<sup>(2-5)</sup>. Schätzungsweise versterben bis zu 74.000 Menschen in Deutschland jedes Jahr an den direkten und indirekten Folgen ihrer Alkoholkrankheit<sup>(3)</sup>.

#### 2.1.2. Klinische Relevanz

Aus vermehrtem Alkoholkonsum ergeben sich verschiedene psychische und physische Probleme<sup>(7)</sup>. Insgesamt können zwischen 10 und 15 % aller Krankenhausaufenthalte auf alkoholassozierte Erkrankungen zurückgeführt werden<sup>(1)</sup>. Etwa jeder fünfte stationäre Patient betreibt Alkoholmissbrauch oder ist alkoholabhängig<sup>(8-12)</sup>. Der Anteil an Patienten mit Alkoholmissbrauch oder -abhängigkeit ist in den chirurgischen Disziplinen, im Vergleich zu neurologischen oder psychiatrischen, besonders hoch<sup>(1,10,13)</sup>. Zwischen 3 und 90 % der chirurgischen Patienten betreiben im stationären Bereich, abhängig vom Geschlecht und der Diagnose, chronischen Alkoholmissbrauch<sup>(5,7,11,13)</sup>. Die Mehrzahl derer sind Männer<sup>(7,11)</sup>, häufig nach Trauma oder elektiv-chirurgischen OPs<sup>(1,7,10)</sup>. Im Speziellen bei Tumor-OPs im oberen Aerodigestivtrakt liegt der alkoholassozierte Anteil mit 40 bis 90 % sehr hoch<sup>(10,13)</sup>.

### 2.2. Chronischer Alkoholabusus und Blutungskomplikationen

Ein chronischer Alkoholmissbrauch kann Auswirkungen auf alle wichtigen Organsysteme, wie dem Nervensystem, dem Immunsystem, dem Herz-Kreislauf-System, der Leber sowie der Blutgerinnung und der Hämatopoese, haben<sup>(7,13)</sup>. Die

durch Alkohol bedingten Veränderungen der Hämostase und Fibrinolyse spielen dabei eine wesentliche Rolle<sup>(5,7,14)</sup>, die einerseits durch metabolische Faktoren und andererseits durch die direkte toxische Wirkung des Ethanols bedingt sein können<sup>(5)</sup>. Es kann eine Thrombozytopenie<sup>(1,5,14,15)</sup> durch die alkoholbedingte Unterdrückung der Thrombopoese auf der Ebene der Megakaryozyten auftreten<sup>(7,10,14,16)</sup>. Als weitere Einflussfaktoren hierbei gelten eine geringere Verfügbarkeit von Folsäure und Vitamin B12 sowie die Sequestration in der Milz. Eine Folge ist ein erhöhter international normalized ratio (INR)<sup>(17)</sup>. Verantwortlich für die funktionelle Einschränkung der Thrombozyten können eine Störung der für die primäre Hämostase wichtigen Thrombozytenaggregation sowie eine verminderte Synthese von Thromboxan A2 und B2 sein<sup>(1,4,5,7,10,14,15)</sup>. Die Aggregation von Thrombozyten mit beispielsweise Kollagen, Thrombin, Adrenalin, Adenosindiphosphat, Arachidonsäure und einigen Thrombozyten-Aktivatoren kann reduziert sein<sup>(7,14-16)</sup>. Die sekundäre Hämostase wird unter anderem negativ beeinflusst aufgrund der Hemmung verschiedener Gerinnungsfaktoren durch das im Ethanolmetabolismus entstehende Abbauprodukt Acetaldehyd<sup>(5,16)</sup> sowie die eingeschränkte hepatische Synthese der Gerinnungsfaktoren<sup>(10,14,16,17)</sup>, die insbesondere bei schwerem Alkoholabusus reduziert ist<sup>(17)</sup>. Außerdem wird die Aufnahme von Vitamin K durch die Leberschädigung vermindert und somit werden vor allem die Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren (Faktoren II, VII, IX, X) beeinträchtigt<sup>(16,17)</sup>. Der Plasmaspiegel von Faktor VII kann einen Hinweis auf den Schweregrad der alkoholinduzierten Leberschädigung geben, da mit zunehmendem Alkoholkonsum der Plasmaspiegel weiter sinkt<sup>(17)</sup>. Weiterhin kann eine Verminderung der Fibrinogenkonzentration mit schwerem Alkoholkonsum verbunden sein<sup>(1,14,17)</sup>. Sinkt Fibrinogen im Plasma unter 100 mg/dl, dann steigt der INR an<sup>(17)</sup>. Durch Stimulation der Prostaglandinsynthese, Senkung der Aktivität von Phospholipase A2 und Hemmung der Thromboxansynthese kann Alkohol zudem Einfluss auf den Arachidonsäurestoffwechsel nehmen<sup>(1,14,15)</sup>. Die fibrinolytische Aktivität ist unter dem Einfluss von Ethanol, durch die vermehrte Freisetzung des Enzyms tissue plasminogen activator aus dem Endothel und die verminderte Förderung der Plasminogen Inhibitoren, möglicherweise erhöht<sup>(1,7,14,17)</sup>. Ein chronischer Effekt von langjährigem Alkoholabusus kann darüber hinaus eine Anämie sein. Diese kann durch Folsäuremangel, Hämolyse und gastrointestinale Blutungen verstärkt werden. Kompensatorisch steigt das mittlere korpuskuläre Volumen (MCV) an<sup>(1)</sup>. Es kommt zur makrozytären Anämie<sup>(4)</sup> und der Hämatokrit (Hk) ist erniedrigt<sup>(1)</sup>.

Ursache bzw. Verstärker einer chronischen Anämie können darüber hinaus auch Hypersplenismus sowie ein Mangel an Vitaminen, Proteinen und Eisen sein (16).

Es resultiert eine zwei- bis fünffach erhöhte postoperative Komplikationsrate bei alkoholkranken Patienten (1,5,18-23). Bei alkoholassozierten Tumor-OPs im oberen Aerodigestivtrakt treten sogar postoperative Komplikationsraten bis zu 50 % und Letalitätsraten bis zu 27 % auf (1). Die häufigsten Komplikationen sind das Alkoholentzugssyndrom, Infektionen, Wundheilungsstörungen, kardiopulmonale Störungen und Blutungen (7,9-14,19,21). Ausdrückliche medizinische Relevanz hat ebenfalls das erhöhte Risiko für die Bildung von Neoplasien unter chronischem Alkoholabusus (1,24). Große Mengen Alkohol zerstören beispielsweise im Gastrointestinaltrakt durch die direkt toxische Wirkung des Ethanol die Schleimhaut der Mundhöhle und des Ösophagus (1). Vielmehr noch wirkt das Ethanolabbaumetabolit Acetaldehyd karzinogen, indem es kovalente Bindungen mit der DNA von Epithelzellen eingeht (25). Dies erklärt vermutlich zusammen mit der immunhemmenden Wirkung des Alkohols die erhöhte Inzidenz von Malignomen im oberen Gastrointestinaltrakt (1).

Blutungen stellen nach Infektionen die häufigsten postoperativen Komplikationen bei Patienten mit Alkoholabusus dar (14). Alkoholranke Patienten haben ein höheres perioperatives Blutungsrisiko einhergehend mit einem erhöhten Risiko für Blutungskomplikationen, d. h. die Rate an Bluttransfusionen und Re-OPs ist höher als die von nicht-alkoholkranken Patienten (10,13,19,21,22). Bei Patienten mit chronischem Alkoholabusus nach einer Lungenresektion mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom wurde tendenziell bis signifikant häufiger die Indikation für eine Re-OP gestellt (22,23). Die Arbeitsgruppe von Paull konnte außerdem beobachten, dass annähernd doppelt so viele alkoholranke Patienten auf eine Transfusion angewiesen waren als nicht-alkoholranke Patienten. Intraoperativ wurde etwa jeder zehnte alkoholranke Patient transfundiert (22). Bei Patienten mit Polytrauma erhielt fast jeder vierte alkoholranke Patient postoperativ eine Transfusion. Die Transfusionsmenge war dabei bei den alkoholkranken Patienten im Vergleich zu den nicht-alkoholkranken Patienten tendenziell höher (21). Ähnliches wurde bei alkoholkranken Patienten mit kolorektaler Tumorresektion beobachtet (19). Der Anteil an Patienten mit chronischem Alkoholabusus, die im Rahmen einer Tumorresektion im Aerodigestiv- oder Gastrointestinaltrakt auf eine Transfusion angewiesen waren, schwankte erheblich. Von den alkoholkranken Patienten mussten

21 % perioperativ <sup>(26)</sup> bzw. 66 % intraoperativ bei kolorektaler Tumorresektion transfundiert werden <sup>(19)</sup>. Im Rahmen einer Tumor-OP im Aerodigestivtrakt erhielten zwischen 13 % <sup>(27)</sup> und 44 % <sup>(20)</sup> der alkoholkranken Patienten jeweils mindestens eine Transfusion. 15 % wurden postoperativ auf Intensivstation nach Tumorresektion im oberen Verdauungstrakt transfundiert <sup>(28)</sup>. Im Vergleich dazu waren in der Studie von Schönefeld et al. sogar alle 6 alkoholkranken Patienten perioperativ bei gastrointestinaler Tumorresektion auf mindestens eine Transfusion angewiesen <sup>(20)</sup>.

Die erhöhte Komplikationsrate bei Patienten mit chronischem Alkoholabusus ist verbunden mit einem schlechteren postoperativen Outcome <sup>(7-10,13,14,18,19,23,29,30)</sup>. Die hohe Komplikationsrate macht eine engmaschige postoperative Überwachung empfehlenswert. Aktuelle anästhesiologische Empfehlungen raten daher auch zur großzügigen Verlegung von alkoholkranken Patienten auf Intermediate-Care-Stationen (IMC) oder Intensivstationen (ITS) <sup>(1)</sup>, da diese Patienten eine verlängerte und intensivere Pflege sowohl auf Normalstation als auch auf ITS benötigen <sup>(1,5,7,10,13,19,21,26,31)</sup>. Bei alkoholkranken Patienten ist zudem häufiger eine Re-OP nötig <sup>(7,10,11,14,18,30)</sup>. Letztendlich verursacht die höhere Komplikationsrate eine prolongierte Krankenhausverweildauer <sup>(5,10,11,13,14,18,19)</sup>. Alkoholranke Patienten müssen abhängig von der OP 3 bis 9 Tage länger im Krankenhaus behandelt werden als nicht-alkoholranke Patienten <sup>(14,18,19)</sup>. Ebenso ist die Letalität von alkoholkranken Patienten im Vergleich zu nicht-alkoholkranken Patienten um mindestens das Doppelte erhöht <sup>(9,13,14,23)</sup>.

## 2.3. Die Auswirkungen von chronischem Alkoholkonsum auf Faktor XIII

### 2.3.1. Physiologischer Faktor XIII

Faktor XIII konnte im Blutplasma, im Zytosol verschiedener Blutzellen (z. B. Monozyten, Makrophagen, Megakaryozyten, Thrombozyten) und Geweben (z. B. Plazenta, Uterus, Prostata) nachgewiesen werden <sup>(32-34)</sup>. Molekularbiologisch setzt sich der Faktor XIII im Plasma aus je 2 A- und B-Untereinheiten zusammen und bildet ein Heterotetramer <sup>(32,35,36)</sup>. Außerhalb des Blutplasmas setzt er sich jedoch nur aus 2 A-Untereinheiten zusammen. Die Untereinheiten werden jeweils von verschiedenen Genen codiert <sup>(32)</sup>. Das Gen für die A-Untereinheit ist auf dem kurzen Arm des Chromosoms 6

und das für die B-Untereinheit auf dem langen Arm des Chromosoms 1 codiert. Die Biosyntheseorte der Untereinheiten sind noch nicht vollständig geklärt. Nach aktuellem Wissensstand wird die A-Untereinheit überwiegend in den Megakaryozyten des Knochenmarks<sup>(32,34)</sup> und die B-Untereinheit in der Leber synthetisiert<sup>(32,34,36,37)</sup>. Funktionell ist die A-Untereinheit katalytisch wirksam und daher die aktive Einheit. Die B-Untereinheit ist als „Carrierprotein“ für Transport und Schutz der A-Untereinheit im Plasma anzusehen<sup>(34,36)</sup>.

In der letzten Phase der Gerinnungskaskade wird durch die Enzymaktivität des Thrombins die Fibrinopeptide A und B vom Plasmaprotein Fibrinogen abgespalten. Des Weiteren lagern sich Fibrinmonomere zu doppelsträngigen Fibrinprotofibrillen und weiter zu noch instabilen Fibrinfasern zusammen<sup>(32,35,37,38)</sup>. Unter der katalytischen Wirkung von Thrombin wird ebenfalls Faktor XIII durch die Abspaltung des Aktivierungspeptides von der A-Untereinheit des Faktors XIII aktiviert. A- und B-Untereinheit dissoziieren dann kalziumabhängig auseinander, eine Konformationsänderung entsteht und das katalytische Zentrum wird freigelegt<sup>(32)</sup>. Im Gegensatz zu den anderen Gerinnungsfaktoren ist Faktor XIII eine Transglutaminase<sup>(32-34,36,38)</sup>. Die kovalenten Quervernetzungen der polymerisierten Fibrinfasern werden durch die Enzymaktivität des Faktors XIIIa zwischen den Gamma-Ketten schnell sowie zwischen den Alpha-Ketten des Fibrins langsamer, und nur bei einer Plasmaaktivität über 30 %, katalysiert<sup>(32,34,35,37-39)</sup>. Hierbei findet eine Acyl-Transferreaktion statt, bei der Glutamin als Acyl-Donor und Lysin als Acyl-Akzeptor fungieren<sup>(32,34,36,38,40)</sup>. Weitere Substrate von Faktor XIII sind  $\alpha$ 2-Plasmininhibitoren, Fibronectin und subendotheliales Kollagen<sup>(33-35,37,39,40)</sup>. Damit dient Faktor XIII der Stabilisierung des Fibringerinnsels, erschwert dessen proteolytischen Abbau durch Plasmin und erhöht den Zusammenhalt der extrazellulären Matrix, womit es die Zelladhäsion und Migration bei der Wundheilung gewährleistet<sup>(32-35,38,39)</sup>.

Die quantitative Bestimmung der Faktor XIII-Plasmaaktivität erfolgt in einem Inkorporationstest. Dabei wird der Einbau von niedermolekularen Lysinanaloga in ein glutaminhaltiges Makromolekül gemessen. Immunologische Analysen werden zur Konzentrationsbestimmung der A- und B-Untereinheiten herangezogen<sup>(34)</sup>. Der Faktor XIII-Mangel wird durch die standardisierten Gerinnungsparameter nicht detektiert. Durch die Notwendigkeit einer Einzelfaktorbestimmung bleibt dieser Faktorenmangel daher oft im operativen Setting unentdeckt<sup>(40-42)</sup>.

Aufgrund seiner vielseitigen Wirkungen ist Faktor XIII sowohl an physiologischen als auch an pathologischen Prozessen beteiligt<sup>(36)</sup>. Faktor XIII ist involviert bei der Wundheilung, bei der Einnistung von Embryos, beim Gewebeumbau, Gewebewachstum und vermutlich auch beim Tumorwachstum. Dies sind allesamt Prozesse, die mit der Angiogenese und der Zellproliferation verknüpft sind<sup>(36,39)</sup>. Die genaueren Wirkmechanismen sind noch Bestandteil aktueller Forschung. Weiterhin spielt Faktor XIII eine essenzielle Rolle bei der Blutgerinnung<sup>(36,39)</sup>. Bei weiblichen homozygoten Knockout-Mäusen, die keine Faktor XIII-A-Untereinheit synthetisieren konnten, wurden während der Schwangerschaft starke genitale Blutungen beobachtet, was mit einer hohen Sterberate verbunden war. Die Ergebnisse der tierexperimentellen Studie unterstreichen die Bedeutung der Faktor XIII-A-Untereinheit bei der Entwicklung von Blutungskomplikationen<sup>(35)</sup>.

### 2.3.2. Erworbener Faktor XIII-Mangel

Erworbener Faktor XIII-Mangel konnte bei verschiedenen Erkrankungen beobachtet werden und wird bedingt durch eine verminderte Synthese, Hämodilution oder den erhöhten Verbrauch aufgrund einer perioperativen Gerinnungsaktivierung<sup>(34,39,40,42-44)</sup>. Beschrieben wurde der erworbene Faktor XIII-Mangel beispielsweise im Rahmen von akuten und chronischen Lebererkrankungen, systemischen hämatologischen Erkrankungen, Sepsis, Purpura Schönlein Hennoch, einer erosiven hämorrhagischen Gastroenteritis und chronisch entzündlichen Darmerkrankungen<sup>(34,39)</sup>. Zudem kann ein erworbener Faktor XIII-Mangel durch die Bildung von Autoantikörpern entstehen<sup>(39,44)</sup>.

In verschiedenen Studien konnte nach großen abdominalen, herzchirurgischen, gynäkologischen, urologischen und orthopädischen operativen Eingriffen eine verminderte Faktor-XIII-Plasmaaktivität nachgewiesen werden<sup>(33,37,40,41,45,46)</sup>. Ebenso konnte eine Assoziation zwischen einer niedrigen Faktor XIII-Plasmaaktivität, einer damit verknüpften verminderten Blutgerinnelstabilität und den daraus resultierenden postoperativen Blutungen bei kardiochirurgischen, neurochirurgischen und abdominalchirurgischen OPs gezeigt werden<sup>(40,41,46-52)</sup>. Welchen Stellenwert die quantitative Plasmaaktivität von Faktor XIII für die perioperative Hämostase hat, ist bisher nicht eindeutig geklärt. Ein erhöhtes Blutungsrisiko und ein erhöhter Transfusionsbedarf traten bei kardiochirurgischen Patienten bei einem erworbenen Faktor XIII-Mangel mit einer Plasmaaktivität unterhalb von 70 % auf<sup>(52)</sup>. Bei neurochirurgischen Patienten war



eine präoperative Faktor XIII-Plasmaaktivität unter 80 % sowie postoperativ unter 60 % mit einem 3,9-fach bzw. 6,4-fach erhöhten Risiko für postoperative Hämatombildung assoziiert (<sup>47</sup>). Bei epilepsiechirurgischen Eingriffen stellte eine Plasmaaktivität unter 70 % einen Risikofaktor für schwere Blutungen dar (<sup>51</sup>). Durch eine verminderte Faktor XIII-Plasmaaktivität von 52 % traten diffuse intraoperative Blutungen bei einer Whipple-OP auf (<sup>41</sup>). In der Studie von Menges lag die Faktor XIII-Plasmaaktivität zum Zeitpunkt der intrakraniellen Nachblutung unter 40 % (<sup>50</sup>). Es wurde noch nicht fokussiert untersucht, ob sich ein erworbener Faktor XIII-Mangel bei alkoholkranken Patienten auf den perioperativen Verlauf auswirkt.

### 2.3.3. Gabe von Faktor XIII

Studien konnten unter Anwendung der Thrombelastometrie/Rotations-thrombelastometrie (ROTEM®) zeigen, dass durch die in vitro oder in vivo Zugabe von Faktor XIII bei Patienten mit niedriger Faktor XIII-Plasmaaktivität bzw. einem hohen Risiko für intraoperativen Blutverlust die Festigkeit und Elastizität des Blutgerinnsels verbessert sowie die Geschwindigkeit der Gerinnelbildung und -auflösung reduziert werden konnte (<sup>33,41,49,53,54</sup>). Die Möglichkeit der Reduzierung des perioperativen Blutverlustes und der Blutungskomplikationen durch Faktor XIII-Substitution wurde darüber hinaus in anderen Arbeitskreisen aus verschiedenen Fachgebieten geäußert und untersucht (<sup>46-49,52,54-58</sup>). Zur supportiven Therapie wurde plasmatischer, virusinaktivierter oder rekombinanter Faktor XIII verwendet (<sup>46,47,49,52,54-56</sup>).

Korte et al. konnten unter anderem den Nachweis der Reduktion des Blutverlustes durch die einmalige intraoperative Gabe von Faktor XIII in einer Dosierung von 30 IE/kg Körpergewicht (KG) bei gastrointestinalen Tumorpatienten mit erworbenem Faktor XIII-Mangel erbringen. Die Reduktion des Transfusionsbedarfes an Erythrozytenkonzentraten (EKs) konnte in seiner Studie aber nicht gezeigt werden (<sup>54</sup>). In einem Fallbericht von Weber et al. trat während einer Whipple-OP intraoperativ ein unerwartet hoher Blutverlust bei unauffälligen präoperativen Standard-Gerinnungsparametern auf. Mit Hilfe der ROTEM® wurde der Verdacht auf einen erworbenen Faktor XIII-Mangel gestellt, der nachträglich laborchemisch bestätigt werden konnte. Durch die Gabe von Faktor XIII konnte die diffuse Blutung gestoppt werden (<sup>41</sup>). Die Arbeitsgruppe um Gerlach et al. konnte erstmals eine Assoziation zwischen einer perioperativ verminderten Faktor XIII-Plasmaaktivität und dem Auftreten von

postoperativen Hämatomen nach neurochirurgischen Eingriffen in einer prospektiven Studie zeigen. Darüber hinaus stellten die Autoren fest, dass keiner der neurochirurgischen Patienten, die prä- bzw. postoperativ eine Faktor XIII-Substitution erhielten, daraufhin ein Hämatom entwickelte. Sie schlussfolgerten daraus, dass eine gezielte Faktor XIII-Bestimmung und eine adäquate Faktor XIII-Substitution das Risiko für die Entwicklung von postoperativen intrakraniellen Hämatomen senken können (47). Der potenzielle positive Effekt einer Faktor XIII-Substitutionstherapie bei kardiochirurgischen Patienten konnte in zwei Studien der Arbeitsgruppe um Gödje et al. gezeigt werden (46,52). In einer prospektiven Pilotstudie verloren die 11 Patienten, denen unmittelbar postoperativ 2500 U Faktor XIII substituiert wurde, im Vergleich zu den 11 Patienten der Placebogruppe ohne Faktor XIII-Gabe signifikant weniger Blut. Zusätzlich beobachteten sie einen geringeren Transfusionsbedarf bei den mit Faktor XIII behandelten Patienten, obwohl diese Ergebnisse nicht signifikant waren. Die Autoren empfahlen daher die Gabe von Faktor XIII bei herzchirurgischen Patienten mit verlängerten und diffusen Blutungen (46). In einer zweiten doppelblinden, randomisierten Studie konnten Gödje et al. zeigen, dass die Gabe von Faktor XIII bei postoperativ erworbenem Faktor XIII-Mangel nach koronaren Eingriffen die Faktor XIII-Plasmaaktivität auf Normwerte (NWs) korrigieren und damit den postoperativen Blutverlust sowie den Transfusionsbedarf signifikant vermindern kann. Sie werteten außerdem die Effektivität einer intraoperativen Gabe von Faktor XIII in zwei verschiedenen Dosierungen, 2500 U und 1250 U, untereinander und im Vergleich zu einer Placebogruppe ohne Faktor XIII-Gabe mit jeweils 25 Patienten je Gruppe aus. Der postoperative Blutverlust war in der Gruppe mit 2500 U am niedrigsten und in der Placebogruppe am höchsten, was statistisch gesehen aber nicht relevant war. Ebenfalls konnte kein signifikanter Unterschied beim Transfusionsbedarf zwischen den Gruppen beobachtet werden, obwohl EKs und Thrombozytenkonzentrate (TKs) in der Placebogruppe und Gefrierfrischplasmen (FFP = fresh frozen plasma) in der 1250 U-Gruppe am häufigsten benötigt wurden (52).

Über die Effizienz der Faktor XIII-Applikation bei operativen Eingriffen im Kopf-Hals-Bereich ist nur wenig bekannt. Brockmeier et al. fokussierten sich lediglich auf die Auswirkungen der Faktor XIII-Substitution auf die Wundheilungsstörungen. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass eine Applikationstherapie mit Faktor XIII bei Patienten mit Tumoren im Kopf-Hals-Bereich bei manifesten Wundheilungsstörungen effizient sein kann (56). Der

Effekt der Gabe von Faktor XIII auf den perioperativen Blutverlust und Blutungskomplikationen von chirurgischen Patienten mit chronischem Alkoholabusus ist noch unklar.

## 2.4. Fragestellung

Eine Substitutionstherapie mit Faktor XIII konnte bei diversen operativen Eingriffen das perioperative Blutungsrisiko reduzieren, jedoch stehen Untersuchungen hinsichtlich einer prophylaktischen Faktor XIII-Applikation bei chirurgischen Patienten mit chronischem Alkoholabusus aus. Um einen eventuellen Vorteil hinsichtlich des perioperativen Komplikationsrisikos aufzuzeigen, wurden Studienpatienten mit Tumoren im Kopf-Hals-Bereich in die vorliegende klinische Studie eingeschlossen, da sie durch die bereits präoperative Aktivierung der Gerinnung zu einem erworbenen Faktor XIII-Mangel neigen. Zudem entstehen im Rahmen der Neck Dissection ausgedehnte Wundflächen, die Koagulation ist maximal aktiviert und das perioperative Blutungsrisiko ist erhöht <sup>(56)</sup>.

Da bekannt ist, dass chronischer Alkoholkonsum einen inhibitorischen Einfluss auf die Hämostase hat <sup>(5,7,14)</sup>, untersuchte diese Arzneimittelstudie den Einfluss der prophylaktischen Gabe von Faktor XIII auf den perioperativen Blutverlust und die Rate an Bluttransfusionen bei Patienten mit chronischem Alkoholkonsum mit Neck Dissection.

Die Daten zur Effizienz der Substitution von Faktor XIII auf die Krankenhausverweildauer sind bisher uneinheitlich <sup>(59,60)</sup>. Bei herzchirurgischen Patienten profitierte die Gruppe, die Faktor XIII erhielt, im Vergleich zur Placebogruppe nicht <sup>(60)</sup>. Die Krankenhausverweildauer konnte hingegen durch die Anwendung von Faktor XIII bei suprapubischer Prostatektomie verkürzt werden <sup>(59)</sup>.

Die vorliegende Arbeit soll daher die folgenden Fragestellungen klären:

1. Kann die prophylaktische Gabe von Faktor XIII bei alkoholkranken Patienten mit Neck Dissection den perioperativen Blutverlust vermindern?
2. Kann die prophylaktische Gabe von Faktor XIII bei alkoholkranken Patienten mit Neck Dissection die Rate an Bluttransfusionen perioperativ senken?
3. Kann die prophylaktische Gabe von Faktor XIII die Krankenhausverweildauer bei Patienten mit chronischem Alkoholabusus verkürzen?

## **3. Die Methodik**

### **3.1. Studiendesign**

Die Arzneimittelstudie mit dem Titel „Kann die Gabe von Faktor XIII die Krankenhausverweildauer bei alkoholkranken Patienten verkürzen“ wurde in der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Charité-Universitätsmedizin Berlin am Campus Mitte und Virchow-Klinikum unter der Leitung von Frau Prof. Dr. med. Claudia Spies durchgeführt. Die Untersuchungen fanden im Rekrutierungszeitraum vom 29. August 2007 bis 18. Januar 2010 statt.

Die Studie wurde als klinisch-experimentelle, randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Single-Center-Studie konzipiert. Es ist nach altem Arzneimittelgesetz eine klinische Prüfung der Phase IV. Genehmigt wurde die Durchführung der Studie am 08. Juli 2004 durch die Ethikkommission am Campus Charité Mitte unter dem Vorsitz von Prof. Dr. med. R. Uebelhack. Die Vorgangsnummer der Ethikkommission lautet EK-Vorg. Nr. 2185/ Si.: 297. Die ISRCTN-Registernummer ist 41162940.

In der vorliegenden Arbeit mit dem Titel „Einfluss der prophylaktischen Gabe von Faktor XIII auf den perioperativen Blutverlust und die Rate an Bluttransfusionen bei Patienten mit chronischem Alkoholkonsum mit Neck Dissection“ werden Teile dieser Studie veröffentlicht.

### **3.2. Patientenrekrutierung**

Laut Studienprotokoll wurde ursprünglich eine Fallzahl von 80 Patienten mit Tumoren des oberen Gastrointestinaltraktes sowie 80 Patienten mit Knie-Totalendoprothese geplant. Die jeweils 80 Studienpatienten sollten randomisiert in je 2 gleich große Gruppen mit 40 alkoholkranken und nicht-alkoholkranken Patienten aufgeteilt werden. Aufgrund finanzieller Engpässe und erschwertem Einschluss von Patienten wurde die Studie vorzeitig nach 23 Patienten mit Tumoren des oberen Gastrointestinaltraktes abgebrochen.

Die Rekrutierung der Studienpatienten erfolgte mittels wöchentlicher Durchsicht der OP-Pläne auf der Station 135 der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde am Standort

Campus Charité Mitte sowie auf der Station 4 der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie im Campus Charité Virchow-Klinikum. Über die Zielsetzung und den Studienablauf der wissenschaftlichen Arzneimittelstudie wurden alle Patienten in einem Gespräch mit einem Studienarzt der Arbeitsgruppe mündlich und zusätzlich anhand einer Patienteninformationsschrift aufgeklärt. Auch über die Wirkungen und möglichen Nebenwirkungen der verabreichten Medikamente wurden die Patienten ausführlich im Vorhinein informiert. Die Zustimmung zur Teilnahme an der Studie gaben die Patienten durch ihr schriftliches Einverständnis.

### 3.2.1. Ein- und Ausschlusskriterien

Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden ursprünglich für die geplanten 160 Patienten aufgestellt. Die modifizierten Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl dieser 23 Studienpatienten waren folgende:

Einschlusskriterien:

- Alter  $\geq$  18 Jahre
- tägliche Alkoholtrinkmenge  $\geq$  60 g
- elektive Neck Dissection bei Patienten mit malignem Tumor im Kopf-Hals-Bereich
- schriftliche Einverständniserklärung

Ausschlusskriterien:

- Ablehnung des Patienten
- Alter  $<$  18 Jahre
- Anamnese einer Lungenembolie
- Anamnese einer tiefen Venenthrombose
- Therapie mit Antikoagulantien vom Vitamin-K-Antagonisten-Typ
- Leberzirrhose (Klassifikation Child B oder C, Leberbiopsie)
- Angina pectoris oder angeborener Herzfehler
- dekompensierte Herzinsuffizienz
- kongenitale und/oder erworbene Blutgerinnungsstörung
- terminale Niereninsuffizienz
- Immunsuppression

Wurden die Einschlusskriterien erfüllt und lagen keine Ausschlusskriterien vor, konnten die Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Die Patienten konnten zu jedem Zeitpunkt der Studie ihre Einwilligung widerrufen. Zu den Abbruchkriterien zählten neben der Ablehnung des Patienten während der Studie auch lebensbedrohliche Komplikationen. Über die Freiwilligkeit der Teilnahme an der Studie und über die Möglichkeit, jederzeit das schriftliche Einverständnis zurückzuziehen, wurden die Patienten vor Studienbeginn aufgeklärt. Es war vorgesehen, die Studie sofort abzubrechen, falls bei mehr als 4 Patienten Komplikationen durch die Gabe von Faktor XIII aufgetreten wären.

### 3.2.2. Patientengruppen

Laut des Studienprotokolls sollten die alkoholkranken Patienten randomisiert in 2 Gruppen aufgeteilt werden, wobei die Patienten der einen Gruppe mit Faktor XIII behandelt werden sollten und die anderen Patienten als Placebopräparat 0,9 % ige Kochsalzlösung (NaCl 0,9 %) erhalten sollten. Mit der Gruppe der nicht-alkoholkranken Patienten sollte analog verfahren werden. Die Applikation von Faktor XIII oder dem Placebopräparat sollte nach Verblindung durch die Apotheke erfolgen. Die Verblindung der Patienten dieser Subgruppe erfolgte nach Aufnahme in die Studie wie im Studienprotokoll vorgesehen mittels eines kontrollierten Randomisierungsverfahrens durch die Apotheke des Charité Virchow-Klinikums. Mit der Visite des letzten Patienten am 18. Januar 2010 endete die Studie. Die Entblindung der Daten fand nach einer unabhängigen Prüfung der Dokumentation am 15. September 2010 statt. Der Fibrogammingruppe wurde Fibrogammin® (Faktor XIII) und der Placebogruppe NaCl 0,9 % verabreicht. Die Randomisierung durch die Apotheke ergab eine Fibrogammingruppe mit 11 Patienten und eine Placebogruppe mit 12 Patienten. Kein Patient wurde ausgeschlossen.

### 3.3. Datenerfassung

Gemäß den Standards der good clinical practice (GCP) erfolgte die Dokumentation des Studienablaufs kontinuierlich vom OP-Tag bis einschließlich des 10. POD oder bis zur vorzeitigen Krankenhausentlassung anhand einer case record form (CRF). Die Patienten wurden daher täglich bis zum 10. POD bzw. bis zur Krankenhausentlassung visitiert. Die Untersuchungen fanden vormittags in der Zeit zwischen 7.00 Uhr und 09.00 Uhr statt, um

tageszeitliche Schwankungen zu vermeiden. Zur Datenerfassung wurden die Patientenakten, die Arztbriefe und das Patienten-Daten-Management-System COPRA (Computer Organized Patient Report Assistant) herangezogen.

### 3.3.1. Präoperative Datenerfassung der Basischarakteristika und alkoholismusrelevanter Parameter

Als Basischarakteristika wurden bei den Patienten routinemäßig im Aufklärungsgespräch die Patientendaten, wie Geschlecht, Alter, Körpergröße, KG, Body-Mass-Index nach Broca (BMI), Diagnosen, Nebendiagnosen, vorangegangene OPs und die aktuelle Medikation, erfragt.

Zur Identifikation der Patienten mit chronischem Alkoholmissbrauch wurden die alkoholismusrelevanten Fragenkataloge AUDIT (*Alcohol Use Disorders Identification Test*) und CAGE (*Cut down, Annoyed, Guilty, Eye-opener*) herangezogen. Ergänzend wurden das Trinkverhalten, die tägliche Alkoholtrinkmenge und die alkoholismusrelevanten Laborparameter (Kohlenhydrat-defizientes Transferrin (CDT), Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT), MCV und die Ethanolmenge) im Blut erfasst. Der AUDIT-Screening-Test wurde im Auftrag der *World Health Organization* (WHO) zur Erkennung von gefährlichem und schädlichem Alkoholkonsum entwickelt. Die 10 Testfragen beziehen sich auf die Erfassung der Trinkgewohnheiten, der Alkoholabhängigkeit sowie der Merkmale des gefährlichen Alkoholkonsums. Es können Werte zwischen 0 und 40 Punkten erreicht werden. Eine Punktzahl ab 8 bei Männern und 7 bei Frauen weist auf einen gefährlichen und schädlichen Alkoholkonsum hin <sup>(61,62)</sup>. Der CAGE-Fragenkatalog wurde ebenfalls zur Einschätzung des Alkoholkonsumverhaltens herangezogen. Er setzt sich aus vier Fragen zusammen, die mit Ja oder Nein beantwortet werden können. Erfragt werden der morgendliche Alkoholkonsum, Verärgerung über Kritik am Trinkverhalten, Schuldgefühle sowie der Gedanke an Abstinenz. Werden zwei Fragen mit Ja beantwortet, liegt die Wahrscheinlichkeit eines Alkoholmissbrauchs laut Studienlage bei 89 %. Bei drei oder vier bejahten Antworten liegt die Wahrscheinlichkeit für einen Alkoholmissbrauch bereits bei 99 %. Daher spricht ein CAGE-Test mit mindestens zwei bejahten Antworten für einen pathologischen Alkoholkonsum <sup>(63)</sup>.

### 3.3.2. Datenerfassung zur Operation, Operationsnachbehandlung und Krankenhausverweildauer

Bei allen Patienten wurde aufgrund einer Karzinomdiagnose im oberen Verdauungstrakt mit Metastasierung der Halslymphknoten eine elektive Tumorresektion mit ein- oder beidseitiger Neck Dissection durchgeführt. Bei dieser OP werden sowohl der Tumor als auch die regionalen Lymphknoten und Lymphabflussbahnen entfernt.

Für die Dokumentation des Anästhesieverfahrens, der Beatmungsdauer, der OP-Dauer, des Verlegungsortes ITS oder post anesthesia care unit (PACU) wurden das Anästhesie- und das Aufwachraumprotokoll sowie ggf. das Patienten-Daten-Management-System COPRA herangezogen. Ausführlich dokumentiert wurden weiterhin die postoperative Liegedauer auf ITS bzw. der PACU, die Mortalität innerhalb der ersten 10 PODs inklusive des OP-Tages sowie die Gesamt-Krankenhausverweildauer.

### 3.3.3. Blutentnahmen und relevante Laborparameter

Allen Patienten wurde zu 5 verschiedenen Zeitpunkten eine Blutprobe entnommen. Bei den Patienten, die am 10. POD noch im Krankenhaus behandelt wurden, erfolgte eine 6. Blutentnahme (BE). Diese Daten dienten lediglich als Kontrolluntersuchung und wurden daher nicht in der Auswertung berücksichtigt.

- 1. BE: präoperativ, vor der 1. Medikamentengabe
- 2. BE: präoperativ, mindestens 30 Minuten (min) nach der 1. Medikamentengabe
- 3. BE: postoperativ, mindestens 30 min nach der 2. Medikamentengabe
- 4. BE: postoperativ, mindestens 30 min nach der 3. Medikamentengabe
- 5. BE: postoperativ, am 4. POD
- 6. BE: postoperativ, am 10. POD

Es wurden rund 20 ml Vollblut mittels einer peripheren Venenpunktion oder über einen arteriellen Zugang unter hygienisch-sterilen Bedingungen entnommen. Die BE wurde abgesehen vom OP-Tag immer morgens durchgeführt. Die anonymisierten Blutproben wurden im Institut für Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und Pathobiochemie der Charité- Universitätsmedizin Berlin unter der Leitung von Prof. Dr. med. Rudolf Tauber analysiert.



Die Alkoholparameter CDT, GGT und die Ethanolmenge im Blut wurden bei der 1. BE abgenommen. Die Pseudocholinesterase (PCH) als Indikator für die Schwere einer Lebererkrankung wurde ebenfalls präoperativ bestimmt.

Zu allen Messzeitpunkten wurden folgende Messungen vorgenommen bzw. Messwerte bestimmt:

- die venöse oder arterielle Blutgasanalyse, inklusive Elektrolyte
- die Nierenretentionsparameter, Harnstoff und das C-reaktive Protein (CRP)
- das Blutbild:
  - Leukozyten
  - Erythrozyten
  - Hämoglobinkonzentration (Hb-Konzentration)
  - Hk
  - mittleres korpuskuläres Hämoglobin (MCH)
  - MCV
  - mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration (MCHC)
  - Erythrozytenverteilungsbreite (RDW)
  - Thrombozyten
  - mittleres Thrombozytenvolumen
- die standardisierten Gerinnungsparameter:
  - Thromboplastinzeit (Quick-Wert)
  - INR
  - aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT)
  - Antithrombin
  - Fibrinogen
  - D-Dimere
- die Faktor XIII-Plasmaaktivität

### 3.3.4. Erfassung des Blutverlustes und der Blutungskomplikationen

Während der OP wurde bei allen Patienten der intraoperative Blutverlust anhand der Menge des Blutes in den Auffangbehältern und einer Abschätzung der Blutmenge in den Tüchern und Tupfern durch den leitenden Anästhesisten bestimmt. Der postoperative Blutverlust wurde über die Drainagemenge ermittelt.

Intraoperativ wurden die etwaig benötigten Bluttransfusionen erfasst. Die Indikation zur Transfusion wurde intraoperativ durch den Operateur und postoperativ auf ITS, der PACU bzw. auf der peripheren Station durch den behandelnden Arzt gemäß den standard operating procedures (SOPs) der Klinik für Anästhesie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin gestellt.

Die postoperative Morbidität wurde anhand der Anzahl der auftretenden postoperativen Komplikationen innerhalb der ersten 10 PODs bestimmt. Der Fokus wurde hierbei auf das Auftreten von Pneumonien, Sepsis bzw. septischem Schock, Wundheilungsstörungen, Wundinfektionen, postoperativem Delirium, kardialen Komplikationen und Blutungskomplikationen gesetzt. Als postoperative Blutungskomplikationen wurden Transfusionen (Erythrozyten, Thrombozyten, Plasma), die Gabe von isolierten Gerinnungsfaktoren sowie blutungsbedingte Re-OPs zusammengefasst.

### 3.4. Fibrogammin®

Das Medikament Fibrogammin® P 250/1250 ist ein gereinigtes Konzentrat des Blutgerinnungsfaktors XIII, bestehend aus den A- und B-Untereinheiten des Faktor XIII. Gewonnen wird es aus gepooltem menschlichem Plasma. Es werden daher die Standardmaßnahmen gegen Infektionen durchgeführt, jedoch kann bei der Verabreichung von Arzneimitteln aus menschlichem Blut oder Blutplasma die Möglichkeit der Übertragung von Krankheitserregern nicht vollständig ausgeschlossen werden. Dasselbe gilt auch für bislang unbekannte oder neu aufgetretene Viren und andere Pathogene. Die getroffenen Maßnahmen werden in Bezug auf umhüllte Viren, beispielsweise Humanes Immundefizienz-Virus (HIV), Hepatitis-B-Virus (HBV) und Hepatitis-C-Virus (HCV), sowie für nicht-umhüllte Viren, wie Hepatitis-A-Virus (HAV), als wirksam angesehen. Für andere nicht-umhüllte Viren, wie z. B. Parvovirus B19, können die getroffenen Maßnahmen von eingeschränkter Wirksamkeit sein.

Fibrogammin® wird von der CSL Behring GmbH hergestellt und ist als Fibrogammin® P 250 (Zulassungsnummer PEI.H.03242.01.1) und Fibrogammin® P 1250 (Zulassungsnummer PEI.H.03242.02.1) zugelassen. Angewendet wird das Medikament bei kongenitalem Mangel an Faktor XIII zur prophylaktischen und therapeutischen Behandlung der durch den Mangel bedingten Blutungen und Wundheilungsstörungen.

Indiziert ist eine Therapie weiterhin bei hämorrhagischer Diathese, die durch einen erworbenen Faktor XIII-Mangel bedingt oder mitbedingt ist. Außerdem wird es zur supportiven Therapie bei postoperativen oder posttraumatischen Wundheilungsstörungen, vor allem bei Ulcus cruris, eingesetzt.

Zu den unerwünschten Nebenwirkungen zählen Körpertemperaturanstiege, Überempfindlichkeitsreaktionen mit Fieber, Urtikaria, Übelkeit, Atemnot und Blutdruckabfall sowie die Entstehung von Antikörpern infolge der Substitutionstherapie<sup>(44,64)</sup>.

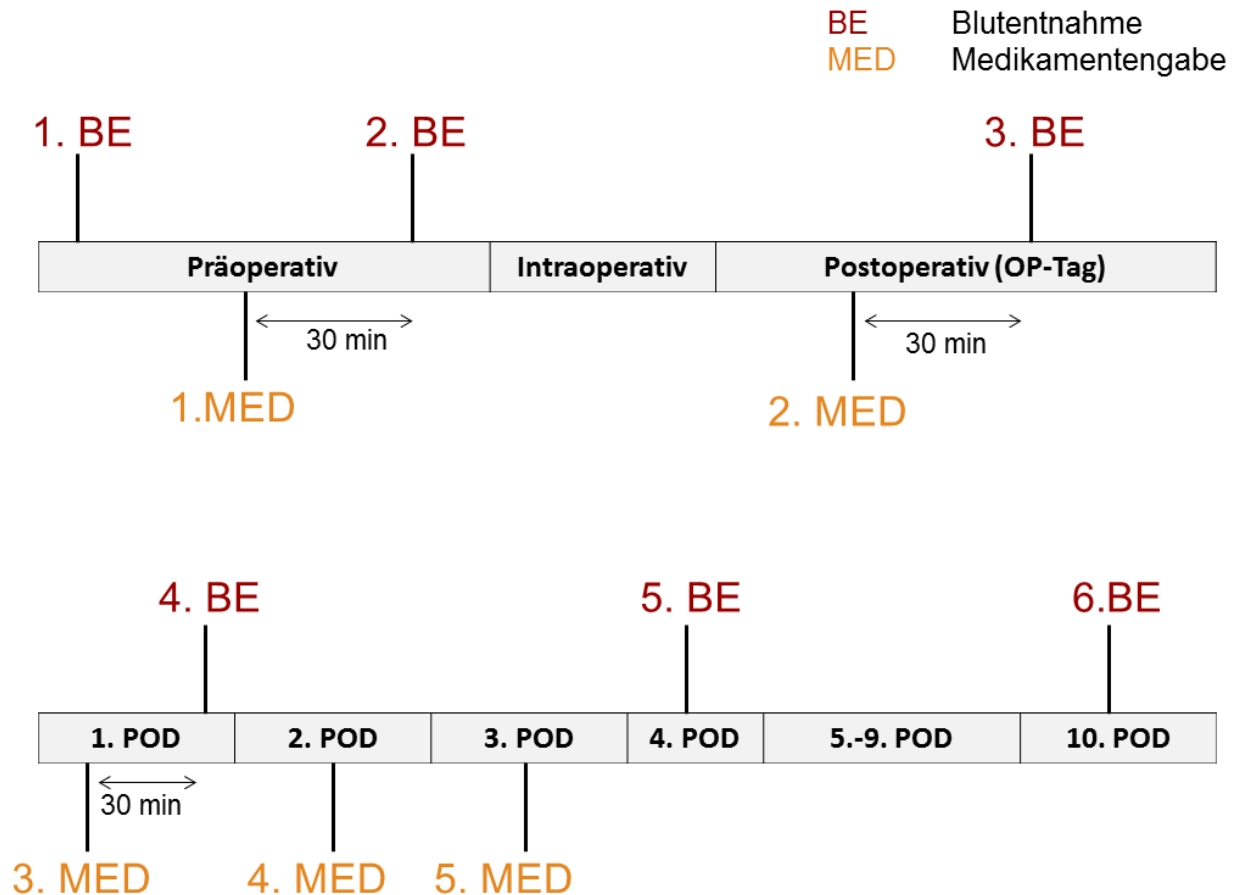
### 3.4.1. Gabe von Fibrogammin®

Das Medikament Fibrogammin® bzw. das Placebopräparat wurden von der Apotheke der Charité Campus Virchow-Klinikum nach der erfolgten Verblindung auf die Stationen geliefert. Auf den Stationen wurden die Präparate bis zur Verabreichung und unter Einhaltung der Haltbarkeitsangaben gekühlt und lichtgeschützt gelagert. Bis maximal 48 Stunden nach Herstellung war die Infusionslösung haltbar. Den Studienpatienten wurde zur Verabreichung des Präparates ein peripher-venöser Zugang gelegt.

Der Fibrogammingruppe wurde das Medikament insgesamt zu 5 Zeitpunkten appliziert. Die 1. Gabe erfolgte präoperativ, etwa eine Stunde vor OP-Beginn, intravenös in einer Dosis von 2500 IE. Unmittelbar nach der OP wurde im Aufwachraum oder auf der ITS die 2. Gabe intravenös in einer Dosis von 1250 IE verabreicht. Am 1., 2. und 3. POD wurden die Patienten der Fibrogammingruppe mit jeweils einer weiteren Gabe von Fibrogammin® in einer Dosis von 1250 IE intravenös behandelt. Den Patienten der Placebogruppe wurde zu denselben Zeitpunkten 0,9 % ige Kochsalzlösung intravenös verabreicht.

Die Medikamentengabe wurde durch die Studienärzte beaufsichtigt. Bei allen Patienten wurde jede Verabreichung des Präparates mit Datum und Uhrzeit dokumentiert und die Haltbarkeitsdaten notiert. Des Weiteren wurden detailliert alle unerwünschten Ereignisse (adverse events, AEs) sowie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (serious adverse events, SAEs), die möglicherweise im Zusammenhang mit der Gabe des Prüfpräparates stehen, dokumentiert.

Einen Gesamtüberblick über den zeitlichen Ablauf der Untersuchungen zeigt die Abbildung 1. Darin sind die einzelnen Zeitpunkte für die BE's und Medikamentengaben dargestellt.



**Abbildung 1:** Grafische Darstellung des Studienablaufs.

### 3.5. Verbrauchsmaterialien

- Blutgasanalysegerät
- Butterflys bzw. Kanülen
- Blutröhrchen (EDTA, Citrat, Heparin, Serum, Spezial-Citrat)

### 3.6. Statistik

Präoperative, intraoperative und postoperative Daten dieser prospektiven klinischen Studie wurden durch alle Mitglieder der Arbeitsgruppe in dem Programm IBM SPSS Statistics für Windows in den Versionen 20-24 pseudonymisiert dokumentiert. Die Ergebnisse wurden mit Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD) und Median (MD),

teils auch mit Minimum und Maximum, angegeben. Für den Vergleich von kategorialen Daten wurde der Chi-Quadrat-Test bzw. der exakte Test nach Fisher genutzt. Beim Vergleich von metrischen Variablen für unabhängige Gruppen wurde der Mann-Whitney-U-Test (U-Test) verwendet. Um Unterschiede zwischen den zwei Behandlungsgruppen über die Zeit zu analysieren, wurde eine multivariate nicht-parametrische Analyse für longitudinale Daten in einem zweifaktoriellen Design (1. Faktor (unabhängig): Gruppen, 2. Faktor (abhängig): Messwiederholungen) herangezogen. Im Anschluss an diesen globalen Test wurden univariate post-hoc-Tests (Mann-Whitney-U-Test) für einzelne Zeitpunkte durchgeführt. Als Signifikanzniveau wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit  $p$  kleiner 0,05 definiert. Adjustierungen für multiples Testen wurden dem Charakter einer Pilotstudie entsprechend nicht vorgenommen.

Die Statistische Analyse und die grafische Darstellung wurden nach der Entblindung mit IBM SPSS Statistics für Windows durchgeführt. Für die grafische Darstellung und das Erstellen von Tabellen wurde zudem Microsoft® Excel des Office Home and Student 2010 herangezogen. Für die longitudinale Analyse wurde das R Project for Statistical Computing, Version 3.0.2 (2013-09-25), Copyright (C) 2013 eingesetzt.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Basischarakteristika und alkoholismusrelevante Parameter

Von den 23 randomisierten Patienten erhielten 11 Patienten Fibrogammin® und 12 Patienten das Placebopräparat. Von den Patienten waren 21 Männer und 2 Frauen. Das Alter lag im MD bei 54 Jahren. Insgesamt umfasste die Altersspanne der Patienten einen Bereich von 41 bis 74 Jahren. 2 Patienten waren untergewichtig, 2 Patienten hatten eine Adipositas Grad I und die restlichen Patienten waren normalgewichtig. Alle Patienten gaben in der Anamnese einen chronischen Nikotinabusus an, wobei ein Patient eine Woche vor der OP das Rauchen eingestellt hatte und ein Patient bereits 30 Jahre zuvor das Rauchen beendet hatte (siehe Tabelle 1).

Vergleicht man die Fibrogammin- und die Placebogruppe hinsichtlich der Basischarakteristika miteinander, so konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. In beiden Gruppen waren bis auf jeweils eine Frau alle Patienten männlich. Die Patienten der Fibrogammingruppe waren mit einem MD von 55 Jahren im Vergleich zur Placebogruppe mit einem MD von 54 Jahren etwas älter. Der BMI war zwischen den Gruppen vergleichbar. Die häufigsten Nebenerkrankungen in beiden Gruppen waren die Allergie, die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) und die koronare Herzerkrankung (KHK). 2 Patienten der Placebogruppe hatten Adipositas Grad I, wohingegen 2 Patienten der Fibrogammingruppe ein Untergewicht aufwiesen. In beiden Gruppen betrieben alle Patienten chronischen Nikotinabusus (siehe Tabelle 2).

**Tabelle 1:** Basischarakteristika und alkoholismusrelevante Parameter aller Patienten

Patient	Gruppe	Geschlecht	Alter (Jahre)	BMI (m <sup>2</sup> /kg KG)	Nebenerkrankungen	Raucher	GGT (U/l)	MCV (fl)	CDT (%)	Ethanol im Blutplasma (g/l)	durchschnittliche Alkoholtrinkmenge pro Tag (g/Tag)	CAGE-Punkte	AUDIT-Punkte
1	P	m	53	24	keine	ja	66	88	2,4	k.A.	186	1	18
2	F	m	55	28	keine	ja	147	96	3,1	0,1	186	2	k.A.
3	F	m	51	27	Allergie	ja	68	92	1,2	0,0	115	1	k.A.
4	P	m	52	27	COPD, Z.n. Hepatitis, Allergie	ja	591	97	1,7	2,0	406	4	k.A.
5	F	m	61	20	COPD	aufg	60	83	2,1	0,0	85	1	12
6	P	m	54	21	keine	ja	49	99	6,4	0,0	160	0	k.A.
7	P	m	65	32	Adipositas Grad I	ja	33	101	5,3	0,1	60	1	9
8	F	m	46	26	Allergie	ja	111	102	2,4	0,0	350	3	31
9	F	m	74	16	Untergewicht	ja	44	95	3,5	0,0	60	0	5
10	P	w	72	22	keine	ja	70	105	2,7	k.A.	70	0	7
11	P	m	62	22	KHK	ja	474	88	2,3	0,0	70	1	11
12	F	w	44	21	Allergie, Z.n. epileptischem Anfall	ja	73	94	2,0	0,0	330	2	12
13	F	m	65	22	keine	ja	250	97	2,8	0,0	143	1	18
14	F	m	54	17	Diabetes mellitus, Untergewicht	ja	61	98	7,8	0,0	97	3	20
15	P	m	59	21	keine	aufg	31	94	3,2	0,0	80	1	8
16	P	m	52	22	keine	ja	93	97	k.A.	0,1	208	0	19
17	F	m	65	21	KHK	ja	82	88	3,6	0,1	80	0	9
18	P	m	50	21	COPD	ja	21	97	4,9	0,1	223	2	12
19	P	m	41	23	keine	ja	28	94	5,8	0,5	146	1	15
20	F	m	58	25	keine	ja	60	90	k.A.	0,1	100	3	11
21	F	m	49	26	arterielle Hypertonie	ja	k.A.	97	k.A.	0,1	106	3	14
22	P	m	42	30	Adipositas Grad I, Allergie	ja	k.A.	92	k.A.	0,1	126	2	18
23	P	m	55	20	keine	ja	31	95	3,1	0,1	80	1	10

**Legende:** P = Placebogruppe, F = Fibrogammingruppe, m = männlich, w = weiblich, Z. n. = Zustand nach, aufg = aufgehört, k. A. = keine Angaben. Laborparameter wurden in der 1. BE bestimmt.

**Tabelle 2:** Basischarakteristika in beiden Gruppen

Basischarakteristika		Placebogruppe (n=12)	Fibrogammingruppe (n=11)	p
Geschlecht	männlich	11 (92 %)	10 (91 %)	1,00
	weiblich	1 ( 8 %)	1 ( 9 %)	
Alter (Jahre)	MW ± SD	55 ± 9	57 ± 9	0,70
	MD	54	55	
	Minimum	41	44	
	Maximum	72	74	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	MW ± SD	23,7 ± 3,8	22,8 ± 4,0	0,70
	MD	21,9	22,1	
	Minimum	20,2	15,8	
	Maximum	31,6	27,7	
Neben- erkrankungen	COPD	2 (17 %)	1 ( 9 %)	1,00
	KHK	1 ( 8 %)	1 ( 9 %)	1,00
	arterielle Hypertonie	0 ( 0 %)	1 ( 9 %)	0,48
	Diabetes mellitus	0 ( 0 %)	1 ( 9 %)	0,48
	Z.n. Hepatitis	1 ( 8 %)	0 ( 0 %)	1,00
	Z.n. epileptischem Anfall	0 ( 0 %)	1 ( 9 %)	0,48
	Allergie	2 (17 %)	3 (27 %)	0,64
	Adipositas Grad I	2 (17 %)	0 ( 0 %)	0,48
	Untergewicht	0 ( 0 %)	2 (18 %)	0,22
	keine	7 (58 %)	3 (27 %)	0,21
Raucher	ja	11 (92 %)	10 (91 %)	1,00
	nein	0 ( 0 %)	0 ( 0 %)	
	aufgehört	1 ( 8 %)	1 ( 9 %)	

**Legende:** Für Nebenerkrankungen und Raucher sind die Patientenanzahl (n) und in Klammern die Prozentzahl (%) angegeben. Das Signifikanzniveau p (2-seitig) wurde mittels Mann-Whitney-U-Test bzw. des exakten Test nach Fisher bestimmt.

Hinsichtlich der präoperativen Ausgangswerte der alkoholismusrelevanten Parameter ergab sich im Vergleich zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied. Die GGT war bei 5 Patienten der Placebogruppe und bei 9 Patienten der Fibrogammingruppe erhöht und zeigte mit 21,0 U/l bis 591,0 U/l eine große Spannweite. Das MCV war in beiden Gruppen überwiegend im Normbereich. 70 % der Patienten der Placebogruppe und 55 % der Patienten der Fibrogammingruppe hatten präoperativ einen erhöhten prozentualen Anteil des CDT am Gesamt-Transferrin. Tendenziell lag der CDT-Wert in der Placebogruppe mit einem MD von 3,2 % im Vergleich zur Fibrogammingruppe mit einem MD von 2,8 % höher. Die Mehrzahl der Patienten wies präoperativ keinen erhöhten Ethanolspiegel im Blutplasma auf. Jedoch war der Ethanolspiegel im Blutplasma bei einem Patienten der Placebogruppe präoperativ mit 2,0 g/l deutlich und bei einem anderen Patienten der gleichen Gruppe mit 0,5 g/l leicht erhöht. Bezogen auf den durchschnittlichen Alkoholkonsum pro Tag waren die Gruppen untereinander mit je 150 g



Alkohol pro Tag vergleichbar. Im MD lag die tägliche Alkoholtrinkmenge in der Placebogruppe etwas höher. Wenn der AUDIT bestimmt werden konnte, so hatten bis auf je einen Patienten in beiden Gruppen alle einen Punktwert, der für einen schädlichen Alkoholkonsum sprach. Innerhalb der Placebogruppe hatten 75 % der Patienten eine CAGE-Punktzahl von weniger oder gleich 1 und nur 25 % ein positives Testergebnis, wohingegen bei 54 % der Patienten in der Fibrogammingruppe der CAGE-Fragebogen positiv ausfiel (siehe Tabelle 1 und Tabelle 3).

**Tabelle 3:** Präoperative Ausgangswerte der alkoholismusrelevanten Parameter in beiden Gruppen

Alkoholismusrelevante Parameter		Placebogruppe	n	Fibrogammingruppe	n	p
GGT (U/l) NW: w: 5-36 U/l, m: 8-61 U/l	MW ± SD	135,2 ± 199,4	11	95,6 ± 62,0	10	0,21
	MD	49,0		70,5		
MCV (fl) NW: bis 65 Jahre: 80-99 fl, > 65 Jahre 80-101 fl	MW ± SD	96 ± 5	12	94 ± 5	11	0,54
	MD	96		95		
CDT (%) NW: 0-2,4%	MW ± SD	3,8 ± 1,7	10	3,2 ± 1,9	9	0,41
	MD	3,2		2,8		
Ethanol im Blutplasma (g/l) NW: bis 0,1 g/l	MW ± SD	0,3 ± 0,6	10	0,04 ± 0,1	11	0,08
	MD	0,1		0,0		
durchschnittliche Alkoholtrinkmenge (g/Tag)	MW ± SD	151 ± 99	12	150 ± 100	11	1,00
	MD	136		106		
AUDIT	< 8 Punkte (m)	1 (10 %)	10	1 ( 9 %)	9	1,00
	< 7 Punkte (w)					
	≥ 8 Punkte (m)	9 (90 %)		8 (91 %)		
	≥ 7 Punkte (w)					
CAGE	0 Punkte (negativ)	3 (25 %)	12	2 (18 %)	11	0,16
	1 Punkt (negativ)	6 (50 %)		3 (27 %)		
	2 Punkte (positiv)	2 (17 %)		2 (18 %)		
	3 Punkte (positiv)	0 ( 0 %)		4 (36 %)		
	4 Punkte (positiv)	1 ( 8 %)		0 ( 0 %)		

**Legende:** Die Normwerte der Laborparameter GGT, MCV und CDT sind in der ersten Spalte vermerkt. Die Laborwerte wurden bei der 1. BE bestimmt. Für AUDIT und CAGE sind die Patientenzahl (n) und in Klammern die Prozentzahl (%) angegeben. Das Signifikanzniveau p (2-seitig) wurde mittels Mann-Whitney-U-Test bzw. des exakten Test nach Fisher bestimmt. p bei AUDIT und CAGE bezieht sich auf ein positives Testergebnis.

## 4.2. Operation, Operationsnachbehandlung und Krankenhausverweildauer

### 4.2.1. Operation und Operationsnachbehandlung

7 Patienten hatten ein Mundbodenkarzinom, 3 Patienten ein Larynxkarzinom, 3 Patienten ein Tonsillenkarzinom, 3 Patienten ein Oropharynxkarzinom, 2 Patienten ein Zungenkarzinom, ein Patient ein Zungengrundkarzinom, ein Patient ein Unterlippenkarzinom, ein Patient ein kombiniertes Tonsillen- und Oropharynxkarzinom und bei einem Patienten war der Primärtumor nicht bekannt. In Tabelle 4 ist die genaue Einteilung der Tumore nach der TNM-Klassifikation aufgeführt. Alle Patienten wurden operativ mit einer funktionellen oder radikalen Neck Dissection behandelt. Die OPs erstreckten sich auf eine Dauer zwischen 190 und 735 min. Die Dauer der OPs sowie die Beatmungsdauer unterschieden sich im Vergleich zwischen den beiden Gruppen nicht wesentlich voneinander. 7 Patienten der Placebogruppe und 5 Patienten der Fibrogammingruppe wurden postoperativ auf der ITS versorgt. Patient Nr. 5 und Nr. 22 wurden auf der ITS und kurzzeitig auch auf der PACU betreut. Alle restlichen Patienten wurden direkt nach der OP auf der PACU überwacht. Tendenziell war die Behandlungsdauer der Patienten der Fibrogammingruppe auf der ITS und PACU kürzer als bei den Patienten der Placebogruppe ( $p=0,27$  und  $p=0,66$ ). Ein signifikanter Unterschied war aber zwischen den beiden Gruppen nicht zu beobachten (siehe Tabelle 4 und Tabelle 5).

**Tabelle 4:** Daten zu Operation und Operationsnachbehandlung aller Patienten

Patient	Gruppe	Tumorregion	Tumorstaging	Dauer Operation (min)	Dauer Beatmung (min)	Dauer Behandlung ITS (min) *	Dauer Behandlung PACU (min) **	Krankenhausverweildauer (Tage)
1	P	Larynx	pT3pN2bG2R0V0M	370	395	0	280	15
2	F	Zunge rechts	pT3pN2aM0G2R0	415	435	0	460	8
3	F	Tonsille links	pT2pN0G2L0V0R0	325	470	0	310	11
4	P	Tonsille rechts	pT2pN2aM0G3R0	370	435	0	215	10
5	F	Unterlippe	Rezidiv	470	665	985	0	10
6	P	Mundboden	pT2pN1M0G2R0	640	1005	1050	0	14
7	P	Tonsille und Oropharynx links	pT2pN1M0R0V0	215	630	1020	0	11
8	F	Zungengrund	pT2pN2bG3M0R0L	555	595	740	0	25
9	F	Tonsille rechts	cT4cN2, 2. cT1	655	840	0	360	16
10	P	Larynx rechts	PT1pN0M0G3R0	455	1245	2895	0	18
11	P	unbekannt	CUP	354	660	0	1088	10
12	F	Oropharynx links	pT1pN0M0R0G3L0	190	230	0	80	10
13	F	Zunge	pT2pN2bG2R0L1	380	715	1032	0	30
14	F	Mundboden	pT2pN1G3R0L1V0	270	310	1291	0	13
15	P	Oropharynx links	pT1pN0pM0G2R0L	350	395	1361	0	12
16	P	Larynx rechts	pT2pN1G2R0L0V0	415	515	0	964	19
17	F	Oropharynx links	pT2pN0G2R0L0V0	550	625	0	810	12
18	P	Mundboden	pT2pN1M0G2R0V0	320	405	2556	0	18
19	P	Mundboden	T4N1M0G2	735	780	0	911	30
20	F	Mundboden	pT2pN0cMxG2	500	660	1267	0	12
21	F	Mundboden	pT1pN1G2R0	445	579	0	1020	11
22	P	Zunge rechts	pT2pN2G2R0	405	480	1295	0	11
23	P	Mundboden	pT1pN0G2R0	250	470	720	0	14

**Legende:** CUP = cancer of unknown primary. \* Bei Patient Nr. 5 und Nr. 22 beinhaltet die Behandlungsdauer ITS auch die Behandlungsdauer auf der PACU. \*\* Patienten wurden postoperativ ausschließlich auf der PACU (nicht auf der ITS) behandelt.

**Tabelle 5:** Daten zur Operation und Operationsnachbehandlungen in beiden Gruppen

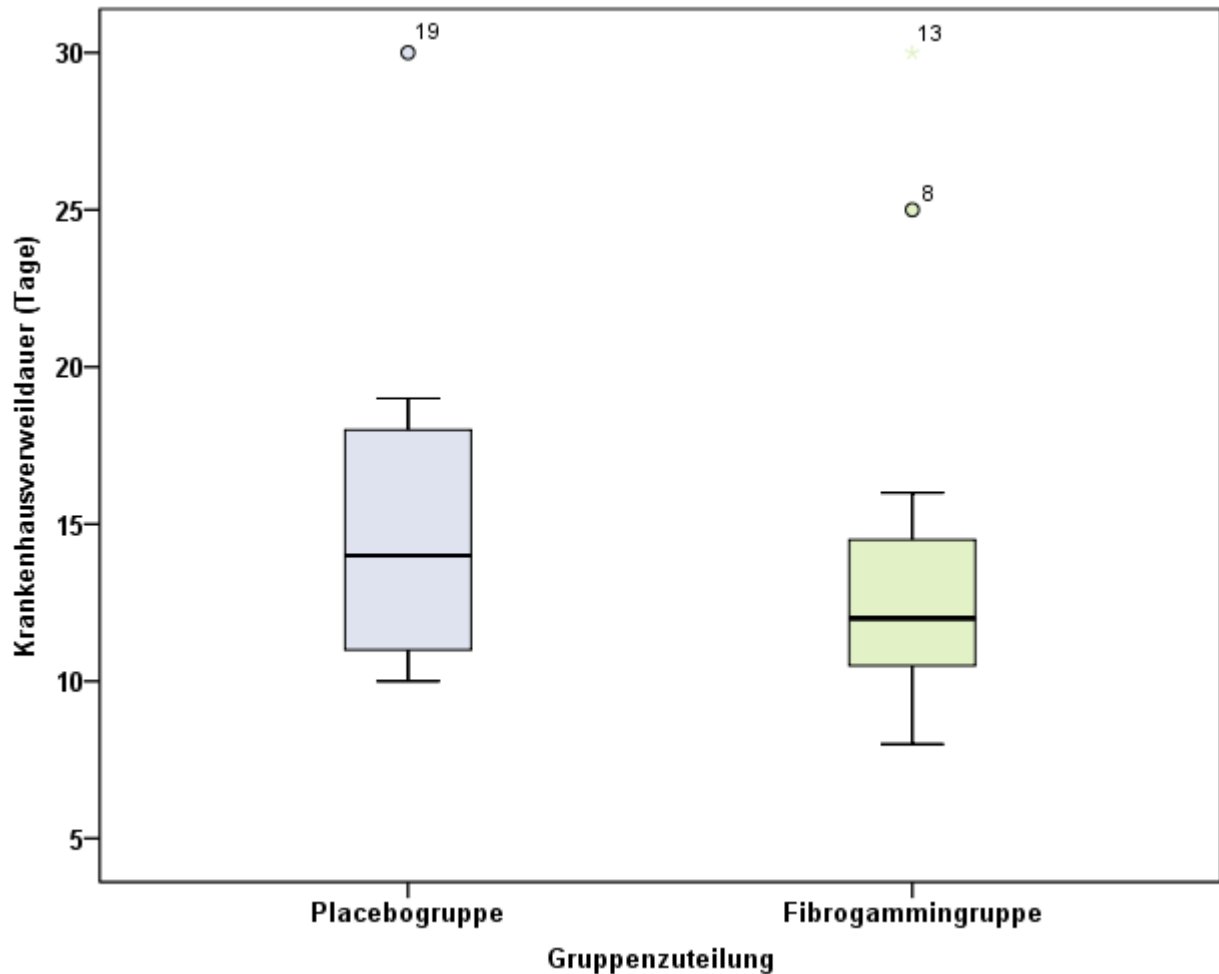
Daten zur Operation und Operationsnachbehandlung		Placebogruppe	n	Fibrogammingruppe	n	p
Dauer Operation (min)	MW ± SD	407 ± 148	12	432 ± 136	11	0,38
	MD	370		445		
Dauer Beatmung (min)	MW ± SD	618 ± 270	12	557 ± 180	11	0,98
	MD	498		595		
Dauer Behandlung ITS (min) *	MW ± SD	1557 ± 831	7	1063 ± 226	5	0,27
	MD	1295		1032		
Dauer Behandlung PACU (min) **	MW ± SD	692 ± 411	5	507 ± 346	6	0,66
	MD	911		410		
Krankenhausverweildauer (Tage)	MW ± SD	15 ± 6	12	14 ± 7	11	0,41
	MD	14		12		

**Legende:** Das Signifikanzniveau p wurde mittels Mann-Whitney-U-Test bestimmt. \* Bei Patient Nr. 5 und Nr. 22 beinhaltet die Behandlungsdauer ITS auch die Behandlungsdauer auf der PACU. \*\* Patienten wurden postoperativ ausschließlich auf der PACU (nicht auf der ITS) behandelt.

#### 4.2.2. Krankenhausverweildauer

Die Patienten der Placebogruppe wurden im MD 14 Tage und jene der Fibrogammingruppe 12 Tage stationär betreut. Die Patienten der Fibrogammingruppe hatten damit eine um 2 Tage verkürzte Krankenhausverweildauer, was aber aufgrund der kleinen Patientenzahl statistisch keinen signifikanten Unterschied zeigte ( $p=0,41$ ) (siehe Tabelle 5 und siehe Abbildung 2).

Innerhalb der Placebogruppe hatte Patient Nr. 19 mit 30 Tagen die längste Krankenhausverweildauer. Dieser Patient entwickelte postoperativ einen erworbenen Faktor XIII-Mangel. Am 9. POD fiel zudem eine Wunddehiszenz auf, die im Verlauf mit einer Vakuum-Pumpen-Therapie behandelt wurde. Von den Patienten der Fibrogammingruppe musste Patient Nr. 8 insgesamt 25 Tage und Patient Nr. 13 sogar 30 Tage in stationärer Behandlung bleiben (siehe Abbildung 2). Patient Nr. 8 entwickelte postoperativ eine Wundheilungsstörung mit einem Serom sowie eine Pneumonie. Bei Patient Nr. 13 trat am 13. POD eine Wundinfektion mit lokaler Eiterbildung auf, dies lag aber außerhalb des Beobachtungszeitraumes.



**Abbildung 2:** Krankenhausverweildauer (Tage) für beide Gruppen. Placebogruppe (n=12) mit NaCl 0,9 %-Substitution. Fibrogammingruppe (n=11) mit Fibrogammin®-Substitution. 8 = Patient Nr. 8, 13 = Patient Nr. 13, 19 = Patient Nr. 19. Boxplot mit MD, 25. und 75. Perzentil.  $p=0,40$  mittels Mann-Whitney-U-Test.

### 4.3. Relevante Laborparameter

In Tabelle 6 sind für die Auswertung der Fragestellung wesentliche Werte des Blutbildes und die gemessenen Gerinnungsparameter im Vergleich zwischen der Placebo- und Fibrogammingruppe zu allen 5 Messzeitpunkten dargestellt. Diese Laborwerte wurden bei allen 23 Patienten erfasst. Die PCH als Ausdruck der Synthesefähigkeit der Leber war bei insgesamt 5 Studienpatienten, 3 Patienten der Fibrogammingruppe und 2 Patienten der Placebogruppe, erniedrigt. Bei den Patienten Nr. 21 und Nr. 22 wurde die PCH nicht bestimmt.

**Tabelle 6:** Ausgewählte Laborparameter in beiden Gruppen

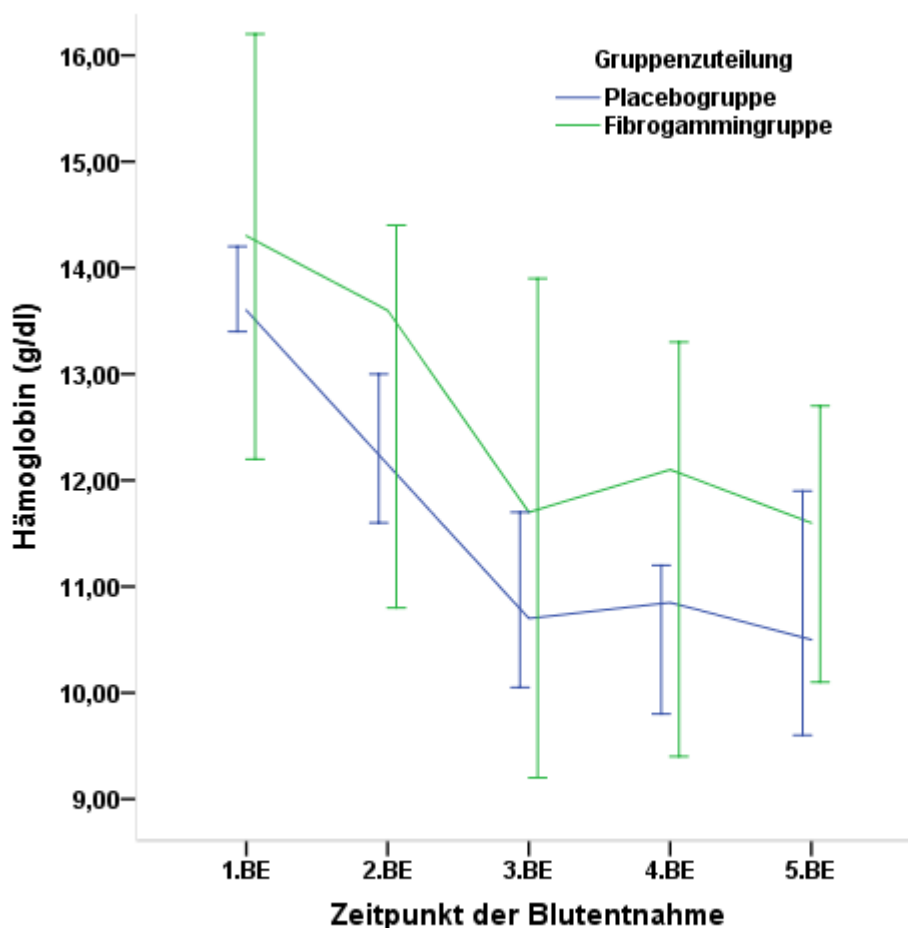
		1. BE	2. BE	3. BE	4. BE	5. BE
<b>Hämoglobin (g/dl)</b>	NW: w: bis 65 J: 12,0-15,6 g/dl, >65 J: 11,8-15,8 g/dl m: bis 65 J: 13,5-17,0 g/dl, >65 J: 12,5-17,2 g/dl					
Placebogruppe	MW ± SD	13,4 ± 1,3	11,9 ± 1,3	11,0 ± 1,2	10,4 ± 1,1	10,6 ± 1,2
	MD	13,6	12,2	10,7	10,9	10,5
Fibrogammingruppe	MW ± SD	14,5 ± 1,6	13,1 ± 2,1	11,6 ± 2,1	11,7 ± 1,7	11,7 ± 1,4
	MD	14,3	13,6	11,7	12,1	11,6
<b>Thrombozyten (/nl)</b>	NW: 150 - 370 /nl					
Placebogruppe	MW ± SD	228 ± 110	208 ± 108	183 ± 85	172 ± 86	214 ± 110
	MD	210	188	181	161	207
Fibrogammingruppe	MW ± SD	227 ± 62	219 ± 70	180 ± 64	193 ± 66	229 ± 73
	MD	264	245	198	220	213
<b>INR (dimensionslos)</b>	NW: 0,9 - 1,25					
Placebogruppe	MW ± SD	1,1 ± 0,1	1,2 ± 0,1	1,2 ± 0,1	1,2 ± 0,1	1,2 ± 0,1
	MD	1,0	1,2	1,2	1,2	1,1
Fibrogammingruppe	MW ± SD	1,1 ± 0,1	1,1 ± 0,1	1,2 ± 0,1	1,2 ± 0,1	1,1 ± 0,1
	MD	1,0	1,1	1,2	1,1	1,1
<b>aPTT (sec)</b>	NW: 26 - 40 sec					
Placebogruppe	MW ± SD	38 ± 3	37 ± 3	37 ± 3	44 ± 19	39 ± 4
	MD	39	37	36	39	38
Fibrogammingruppe	MW ± SD	36 ± 3	35 ± 3	36 ± 4	35 ± 5	35 ± 3
	MD	35	34	35	34	35
<b>Antithrombin Aktivität (%)</b>	NW: 80 - 120 %					
Placebogruppe	MW ± SD	85 ± 11	79 ± 13	71 ± 10	73 ± 28	94 ± 15
	MD	86	75	71	82	96
Fibrogammingruppe	MW ± SD	89 ± 13	77 ± 14	74 ± 17	76 ± 17	95 ± 22
	MD	89	77	78	75	91
<b>Fibrinogen (mg/dl)</b>	NW: 160 - 400 mg/dl					
Placebogruppe	MW ± SD	395 ± 103	370 ± 127	310 ± 89	407 ± 115	655 ± 170
	MD	403	341	303	428	595
Fibrogammingruppe	MW ± SD	377 ± 72	329 ± 60	295 ± 68	382 ± 75	658 ± 157
	MD	377	320	297	378	640
<b>D-Dimer (mg/l) *</b>	NW: < 0,5 mg/l					
Placebogruppe	MW ± SD	0,4 ± 0,2	0,4 ± 0,2	1,5 ± 1,4	1,8 ± 1,8	1,3 ± 0,6
	MD	0,4	0,4	0,9	1,1	1,2
Fibrogammingruppe	MW ± SD	0,4 ± 0,2	0,3 ± 0,2	3,3 ± 4,7	2,4 ± 3,3	1,2 ± 0,8
	MD	0,4	0,3	1,6	1,4	0,8
<b>Faktor XIII-Aktivität (%)</b>	NW: > 70 %					
Placebogruppe	MW ± SD	123 ± 25	108 ± 23	89 ± 26	92 ± 30	97 ± 32
	MD	120	104	86	86	98
Fibrogammingruppe	MW ± SD	131 ± 20	170 ± 37	160 ± 40	167 ± 65	240 ± 92
	MD	141	182	161	165	208

**Legende:** J = Jahre. \* Bei Patient Nr. 14 wurde der Wert des D-Dimer bei der 3. BE wegen unplausiblen Messwert zensiert.

#### 4.3.1. Hämoglobinkonzentration

Die präoperativen Ausgangswerte der Hb-Konzentration lagen bei nahezu allen Patienten im Normbereich. Patient Nr. 8 der Fibrogammingruppe hatte eine zu hohe Hb-Konzentration. Patient Nr. 21 der Fibrogammingruppe und Patient Nr. 11 der Placebogruppe eine zu niedrige Hb-Konzentration. Die Patienten der Fibrogammingruppe hatten im Vergleich zur Placebogruppe sowohl präoperativ als auch

postoperativ durchgehend leicht höhere Hb-Konzentrationen. In der longitudinalen Analyse waren diese Unterschiede signifikant ( $p=0,04$ ) und es konnte zusätzlich ein signifikanter Abfall nachgewiesen werden ( $p<0,001$ ). Univariat zeigten sich jedoch keine signifikanten Unterschiede, wobei am 1. POD (4. BE) und am 4. POD (5. BE) die Patienten der Placebogruppe tendenziell eine niedrigere Hb-Konzentration aufwiesen (4. BE:  $p=0,059$ ; 5. BE:  $p=0,059$ ). Die Hb-Konzentration im MD fiel postoperativ in der Placebogruppe um 2,9 g/dl und in der Fibrogammingruppe um 2,6 g/dl auf Werte unterhalb des Normbereiches ab. Der Hb-Abfall war innerhalb der Placebogruppe somit etwas stärker ausgeprägt als innerhalb der Fibrogammingruppe. Die niedrigsten Hb-Werte wurden in beiden Gruppen direkt postoperativ am OP-Tag (3. BE) sowie am 4. POD (5. BE) gemessen (siehe Tabelle 6 und Abbildung 3).



**Abbildung 3:** Die Hämoglobinkonzentration (g/dl) in beiden Gruppen zu den 5 verschiedenen Messzeitpunkten. Placebogruppe (n=12) mit NaCl 0,9 %-Substitution. Fibrogammingruppe (n=11) mit Fibrogammin®-Substitution. Fehlerbalkendiagramm. Daten werden als MD mit 95 %-Konfidenzintervall beschrieben.

### 4.3.2. Standardisierte Gerinnungsparameter

Die Standardgerinnungsparameter wiesen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen auf. Die Thrombozyten sanken postoperativ in beiden Gruppen leicht ab. Die INR zeigte in beiden Gruppen während des Beobachtungszeitraumes ein vergleichbares Niveau. Eine verlängerte postoperative aPTT wiesen 4 Patienten der Fibrogammingruppe und 6 Patienten der Placebogruppe auf. Sowohl bei den Patienten der Placebo- als auch Fibrogammingruppe sank die Antithrombin-Aktivität direkt nach der OP ab und stieg im weiteren Verlauf sogar über die präoperativen Ausgangswerte hinaus wieder an (siehe Tabelle 6). Die Fibrinogenkonzentration fiel im Anschluss an die OP in beiden Gruppen ab und stieg postoperativ kontinuierlich wieder an (siehe Tabelle 6). Die Konzentration der D-Dimere erhöhte sich postoperativ im MD in beiden Gruppen, wobei der Anstieg bei den Patienten der Fibrogammingruppe etwas deutlicher war (siehe Tabelle 6).

### 4.3.3. Faktor XIII

Präoperativ zeigte keiner der Studienpatienten eine reduzierte Faktor XIII-Plasmaaktivität (NW: > 70 %). Die Ausgangswerte der Faktor XIII-Plasmaaktivität lagen zwischen 95 und 182 %.

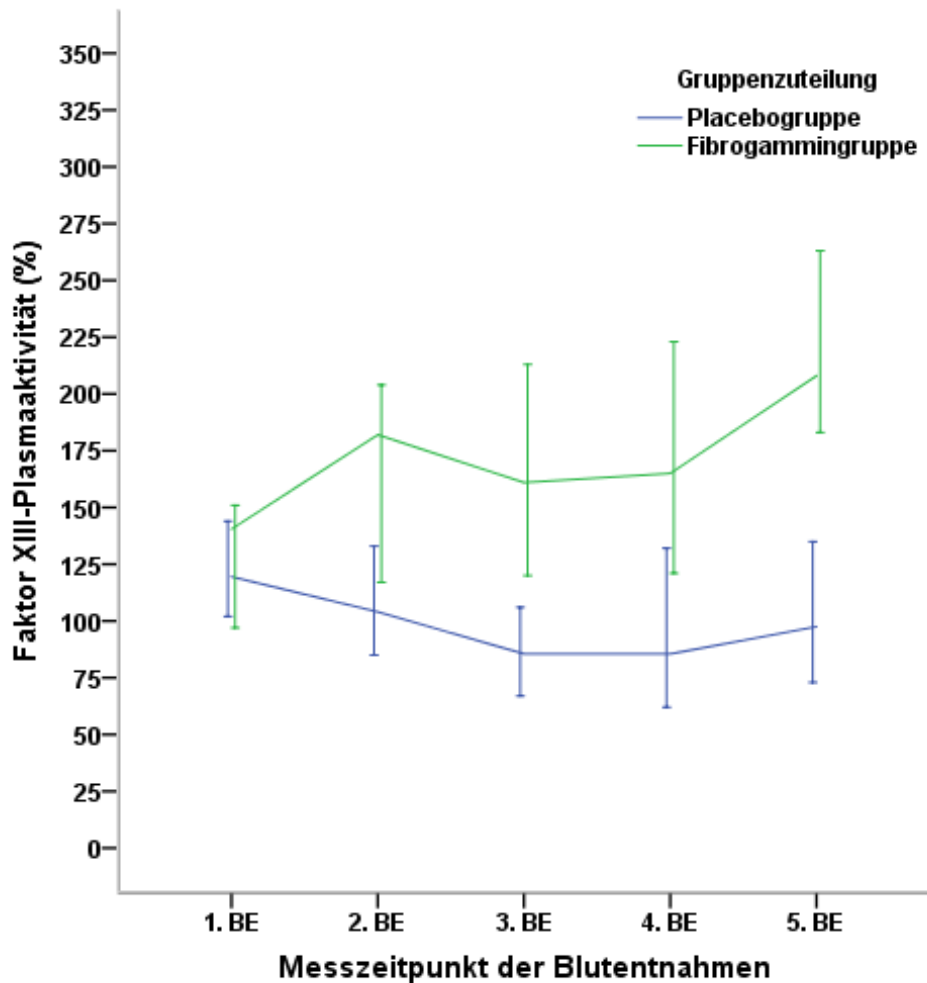
In der longitudinalen Analyse zeigten sich sowohl signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen ( $p < 0,001$ ) als auch eine signifikante zeitliche Zunahme ( $p = 0,027$ ), wobei sich herausstellte, dass die Unterschiede mit der Zeit zunahmten (signifikante Wechselwirkung  $p < 0,001$ ). In der Placebogruppe fiel die Faktor XIII-Plasmaaktivität postoperativ um knapp 30 % ab. Die niedrigsten Plasmaaktivitäten wurden direkt nach der OP und am 1. POD gemessen. Im weiteren Verlauf stiegen die Werte wieder langsam an, erreichten aber die präoperativen Ausgangswerte am 4. POD nicht (siehe Tabelle 6 und Abbildung 4). Der Abfall der Faktor XIII-Plasmaaktivität von den präoperativen Werten zu denen der Messzeitpunkte 2 und 3 war signifikant (1. BE vs. 2. BE:  $p = 0,01$ , 1. BE vs. 3. BE:  $p = 0,01$ ). Ebenso war der Abfall vom Messzeitpunkt 2 zu 3 signifikant (2. BE vs. 3. BE:  $p = 0,02$ ).

Die Plasmaaktivität des Faktors XIII stieg im Gegensatz dazu innerhalb der Fibrogammingruppe nach der 1. Medikamentengabe an. Direkt im Anschluss an die OP fielen die Werte leicht ab, aber im Schnitt nicht unterhalb der präoperativen



Ausgangswerte, und stiegen im weiteren Verlauf wieder kontinuierlich an. Der Anstieg war zwischen den präoperativen Ausgangswerten und dem Messzeitpunkt 2 (1. BE vs. 2. BE:  $p=0,01$ ) sowie zwischen den Messzeitpunkten 4 und 5 (4. BE vs. 5. BE:  $p=0,05$ ) signifikant. Kein Patient der Fibrogammingruppe unterschritt zu einem Messzeitpunkt den NW. Zu allen Messzeitpunkten lag die Faktor XIII-Plasmaaktivität innerhalb der Fibrogammingruppe deutlich über jener der Placebogruppe (siehe Abbildung 4). Anhand der zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung konnte gezeigt werden, dass sich die MWs der Gruppen im Laufe der Zeit signifikant veränderten ( $p=0,00$ ). Im Einzelnen waren die Unterschiede zwischen den Gruppen für die Messzeitpunkte präoperativ nach der 1. Medikamentengabe, postoperativ am OP-Tag, 1. POD und 4. POD signifikant (siehe Tabelle 6).

Die Plasmaaktivität des Faktors XIII wurde bei den Patienten Nr. 22 und Nr. 23 nicht bestimmt.

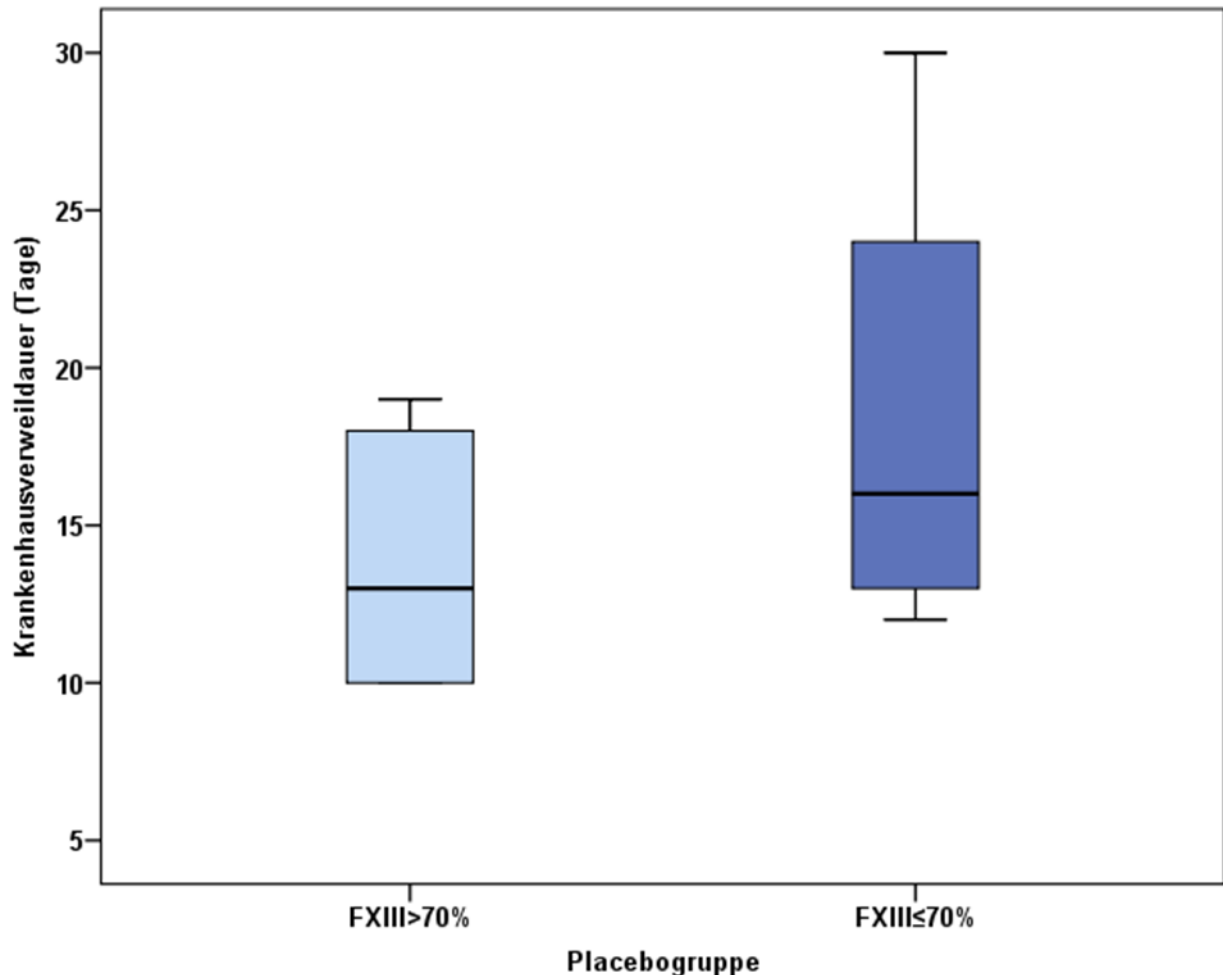


**Abbildung 4:** Die Faktor XIII-Plasmaaktivität (%) in beiden Gruppen zu den 5 verschiedenen Messzeitpunkten. Placebogruppe (n=10) mit NaCl 0,9 %-Substitution. Fibrogammingruppe (n=11) mit Fibrogammin®-Substitution. Fehlerbalkendiagramm. Daten werden als MD mit 95 %-Konfidenzintervall beschrieben.

4 Patienten der Placebogruppe wiesen im postoperativen Verlauf eine pathologisch reduzierte Faktor XIII-Plasmaaktivität auf. Die Patienten Nr. 6 und Nr. 15 erreichten die niedrigsten Plasmaaktivitätswerte mit 47 bzw. 67 % direkt im Anschluss an die OP. Die Patienten Nr. 19 und Nr. 18 hatten ihre niedrigste Faktor XIII-Plasmaaktivität am 1. POD mit 62 % bzw. am 4. POD mit 41 %. In allen Fällen, bis auf Patient Nr. 18, normalisierte sich die Plasmaaktivität bis zum 4. POD wieder, lag aber stets unterhalb des präoperativen Ausgangsniveaus.

Um zu prüfen, ob Patienten mit erworbenem Faktor XIII-Mangel im Vergleich zu Patienten mit normwertigen Faktor XIII-Plasmaaktivitätswerten eine verlängerte Krankenhausverweildauer haben, werden innerhalb der Placebogruppe die 4 Patienten mit einem erworbenen Faktor XIII-Mangel (Faktor XIII  $\leq$  70 %) mit den 6 Patienten ohne Faktor XIII-Mangel (Faktor XIII  $>$  70 %) verglichen. In dieser Subgruppenanalyse werden

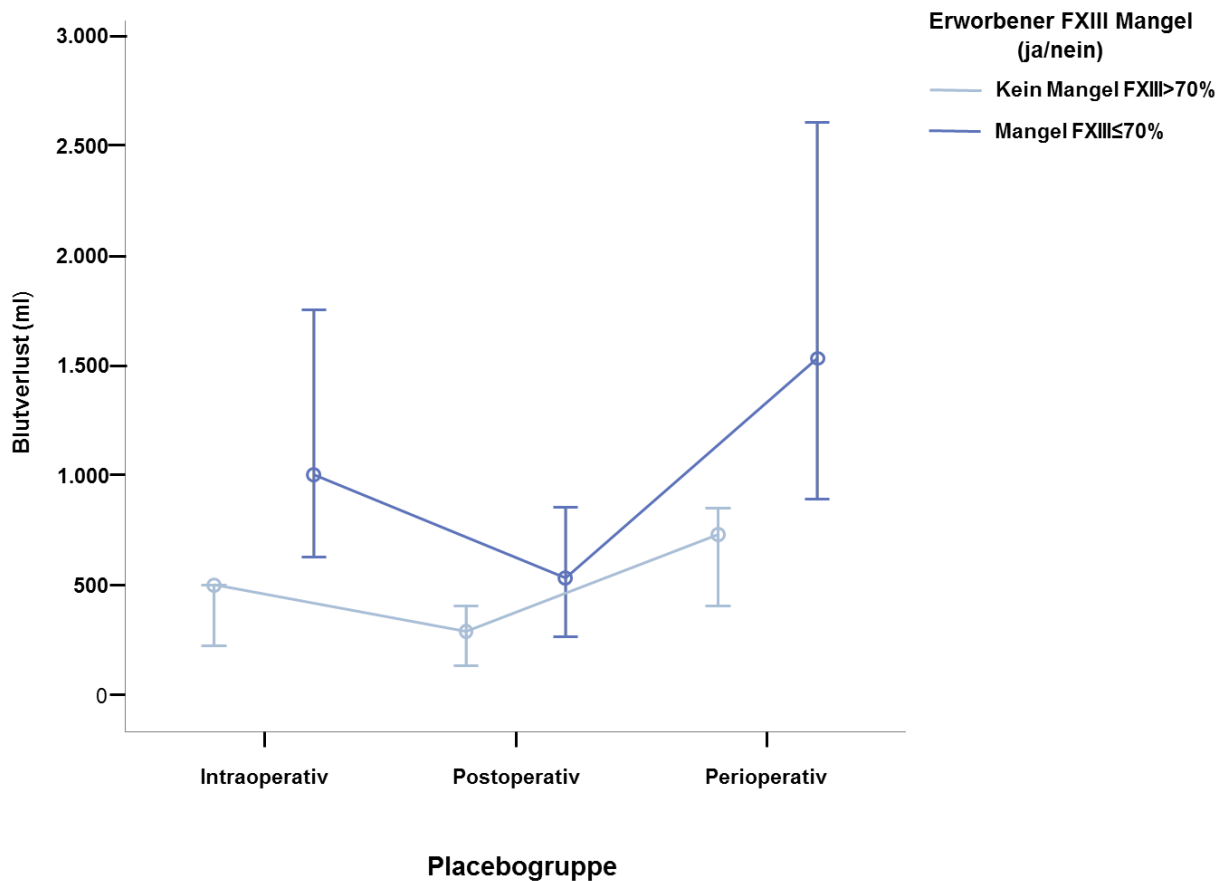
nur 10 Patienten der Placebogruppe betrachtet, da bei Patient Nr. 22 und Nr. 23 die Plasmaaktivität des Faktor XIII nicht ermittelt wurde. Die Patienten der Placebogruppe ohne Faktor XIII-Mangel hatten im MD eine Krankenhausverweildauer von 13 Tagen und jene mit erworbenem Faktor XIII-Mangel von 16 Tagen. Die Ergebnisse waren aber durch die kleine Patientenanzahl statistisch nicht signifikant ( $p=0,33$ ) (siehe Abbildung 5).



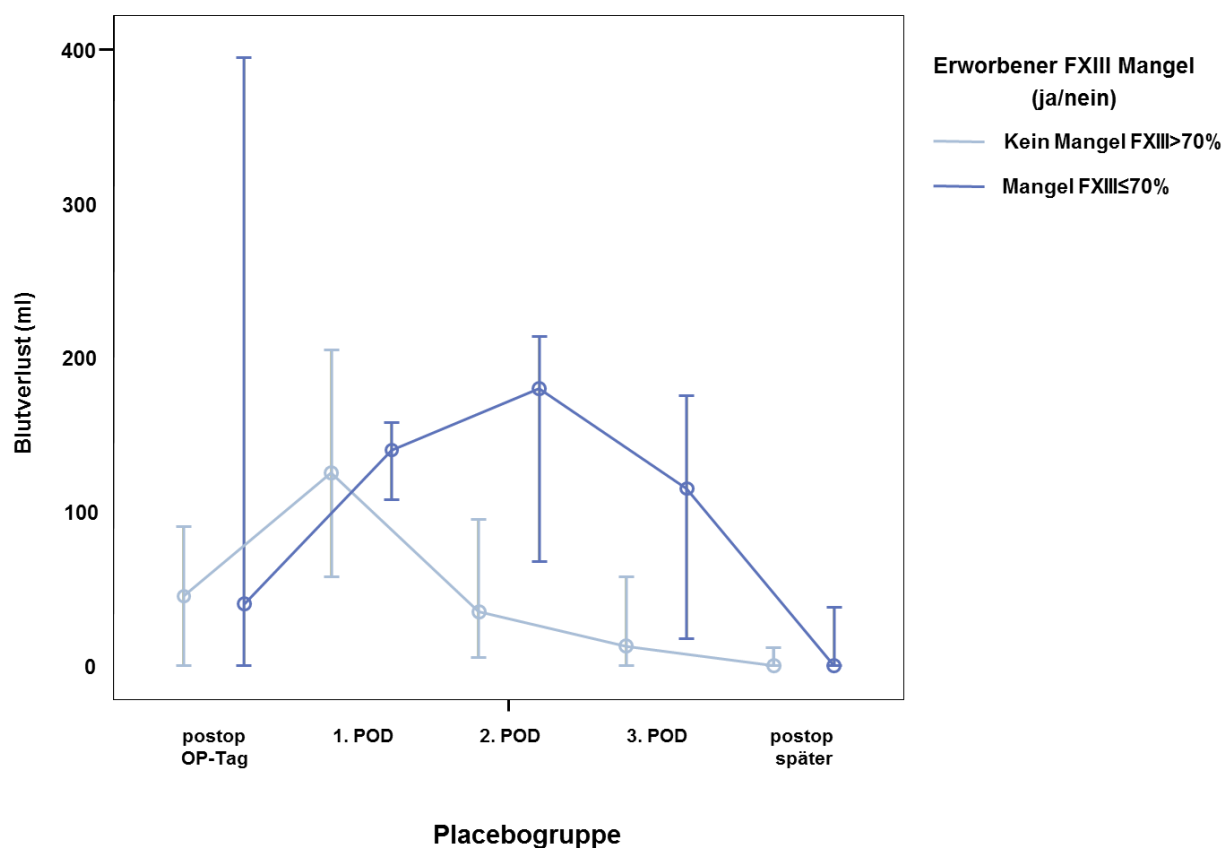
**Abbildung 5:** Krankenhausverweildauer (Tage) innerhalb der Placebogruppe für die Subgruppen FXIII > 70 % (n=6) und FXIII ≤ 70 % (n=4). Boxplot mit MD, 25. und 75. Perzentil.  $p=0,33$  mittels Mann-Whitney-U-Test.

Zusätzlich wurde der perioperative Blutverlust innerhalb der Placebogruppe bei den Patienten mit normwertiger Faktor XIII-Plasmaaktivität und denen mit erworbenem Faktor XIII-Mangel untersucht. In der longitudinalen Analyse zeigten sich bei der Untersuchung von 5 Zeitpunkten (postoperativ am OP-Tag bis spätere PODs nach 3. POD) keine signifikanten Unterschiede zwischen diesen Patientensubgruppen ( $p=0,15$ ), aber eine signifikante Abnahme über die Zeit ( $p<0,001$ ). Da es sich bei den 3 Zuständen intraoperativ, postoperativ und perioperativ nicht um longitudinale Daten

handelt, erübrigte sich dabei eine entsprechende multivariate Analyse. Univariat zeigte sich bei den Patienten mit einer Faktor XIII-Plasmaaktivität unter 70 % aber ein signifikant höherer Blutverlust intraoperativ mit 1000 ml vs. 400 ml ( $p=0,02$ ) sowie am 2. POD mit 180 ml vs. 25 ml ( $p=0,02$ ) im Vergleich zu den Patienten der Placebogruppe ohne erworbenen Faktor XIII-Mangel (siehe Abbildung 6 und Abbildung 7). Bezogen auf den gesamten postoperativen und perioperativen Blutverlust waren die Ergebnisse in der univariaten Analyse zwar nicht signifikant, die Patienten mit erniedrigten Faktor XIII-Plasmaaktivitäten verloren aber mit 530 ml vs. 188 ml und 1530 ml vs. 660 ml tendenziell mehr Blut als die Patienten mit normaler Faktor XIII-Plasmaaktivität ( $p=0,17$  und  $p=0,07$ ) (siehe Abbildung 6).



**Abbildung 6:** Blutverlust (ml) zu den Zuständen „intraoperativ“, „postoperativ“ und „perioperativ“ innerhalb der Placebogruppe für die Subgruppen FXIII > 70 % (n=6) und FXIII ≤ 70 % (n=4). Fehlerbalkendiagramm mit MD, 25. und 75. Perzentile.



**Abbildung 7:** Blutverlust (ml) postoperativ am OP-Tag, am 1., 2., 3. sowie an den späteren PODs innerhalb der Placebogruppe für die Subgruppen FXIII > 70 % (n=6) und FXIII ≤ 70 % (n=4). Fehlerbalken mit MD, 25. und 75. Perzentil.

Innerhalb der Placebogruppe waren einer der 4 Patienten mit erworbenem Faktor XIII-Mangel und einer der 6 Patienten ohne Faktor XIII-Mangel auf jeweils eine Bluttransfusion angewiesen. Somit konnte kein signifikanter Unterschied bei der Rate an Bluttransfusionen zwischen der Faktor XIII > 70 % Subgruppe und der Faktor XIII ≤ 70 % Subgruppe beobachtet werden ( $p=1,00$ ) (siehe Tabelle 7).

**Tabelle 7:** Bluttransfusion innerhalb der Placebogruppe für die Subgruppen Faktor XIII > 70 % und Faktor XIII ≤ 70 %

		Placebogruppe		
		FXIII > 70 %	FXIII ≤ 70 %	Gesamt
Bluttransfusion	ja	1 ( 17 %)	1 ( 25 %)	2 ( 20 %)
	nein	5 ( 83 %)	3 ( 75 %)	8 ( 80 %)
Gesamt		6 (100 %)	4 (100 %)	10 (100 %)

**Legende:** Kreuztabelle. Die Patientenanzahl (n) und die Prozentzahl (%) sind angegeben.  $p=1,0$  mittels exaktem Test nach Fisher (2-seitig).

## 4.4. Blutverlust

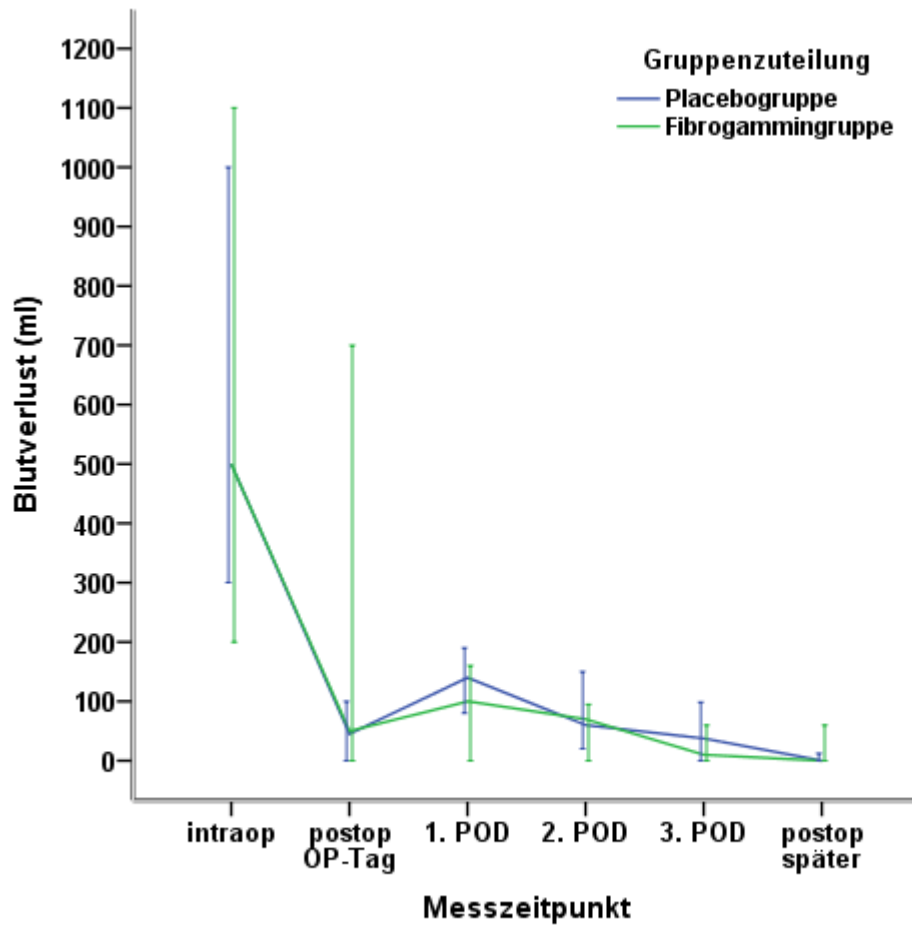
### 4.4.1. Blutverlust über die gesamte Zeit und intraoperativ

Eine signifikante Erniedrigung des Blutverlustes der Fibrogammingruppe im Vergleich zur Placebogruppe über die gesamte Zeit konnte weder in der multivariaten longitudinalen Analyse ( $p=0,59$ ) noch univariat beobachtet werden (siehe Tabelle 8 und Abbildung 8). Der Blutverlust nahm in beiden Gruppen über die Zeit signifikant ab ( $p<0,001$ ). Es ergaben sich auch in den Zeiträumen intraoperativ, postoperativ und perioperativ keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 8, Abbildung 9 und Abbildung 10). Da es sich bei diesen Zeiträumen insgesamt nicht um longitudinale Daten handelt, erübrigte sich eine entsprechende multivariate Analyse.

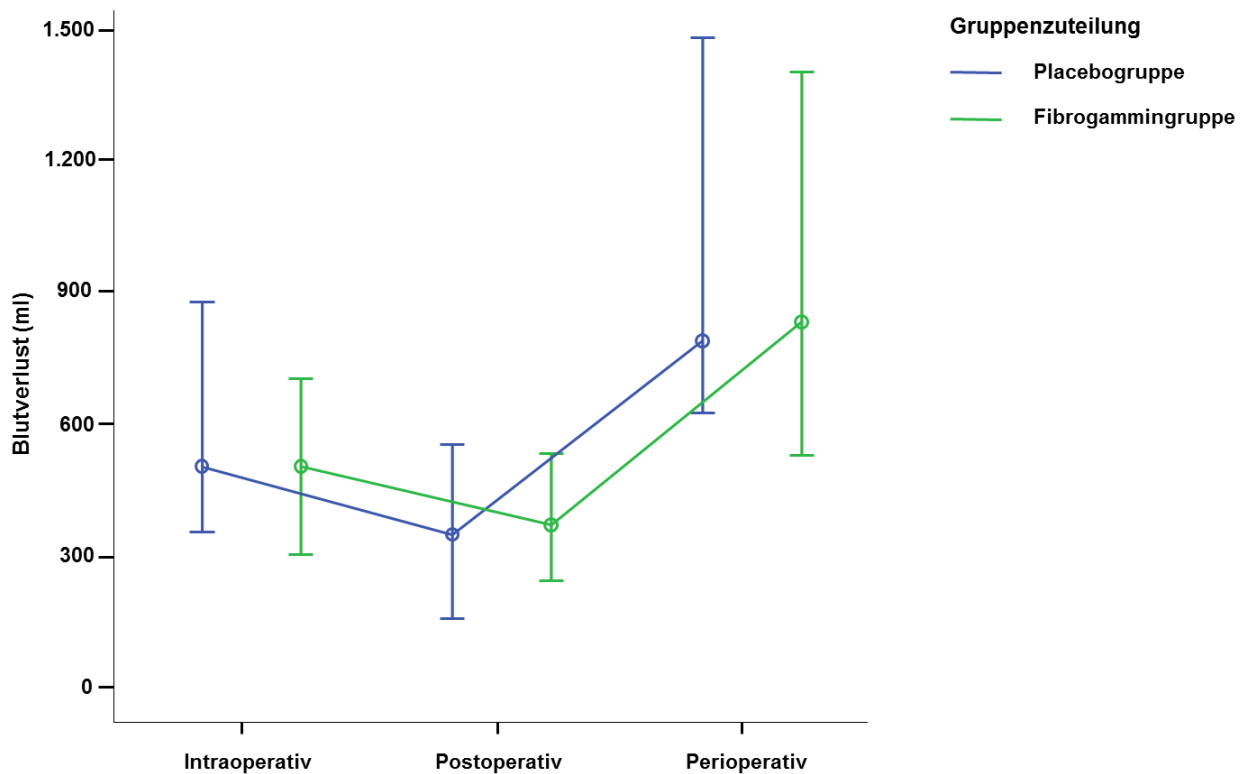
**Tabelle 8:** Blutverlust in beiden Gruppen

Daten zum Blutverlust (ml)		Placebogruppe (n=12)	Fibrogammingruppe (n=11)	p
intraop	MW $\pm$ SD	633 $\pm$ 507	568 $\pm$ 410	0,83
	MD	500	500	
postop OP-Tag	MW $\pm$ SD	111 $\pm$ 185	261 $\pm$ 365	0,57
	MD	45	50	
1. POD	MW $\pm$ SD	143 $\pm$ 92	98 $\pm$ 77	0,24
	MD	140	100	
2. POD	MW $\pm$ SD	86 $\pm$ 78	51 $\pm$ 47	0,29
	MD	60	70	
3. POD	MW $\pm$ SD	54 $\pm$ 64	25 $\pm$ 38	0,45
	MD	38	10	
postop später	MW $\pm$ SD	11 $\pm$ 22	20 $\pm$ 31	0,69
	MD	0	0	
postop gesamt	MW $\pm$ SD	405 $\pm$ 292	455 $\pm$ 367	0,74
	MD	345	397	
periop	MW $\pm$ SD	1038 $\pm$ 739	1023 $\pm$ 684	0,88
	MD	788	830	

**Legende:** Das Signifikanzniveau p (2-seitig) wurde mittels Mann-Whitney-U-Test bestimmt.



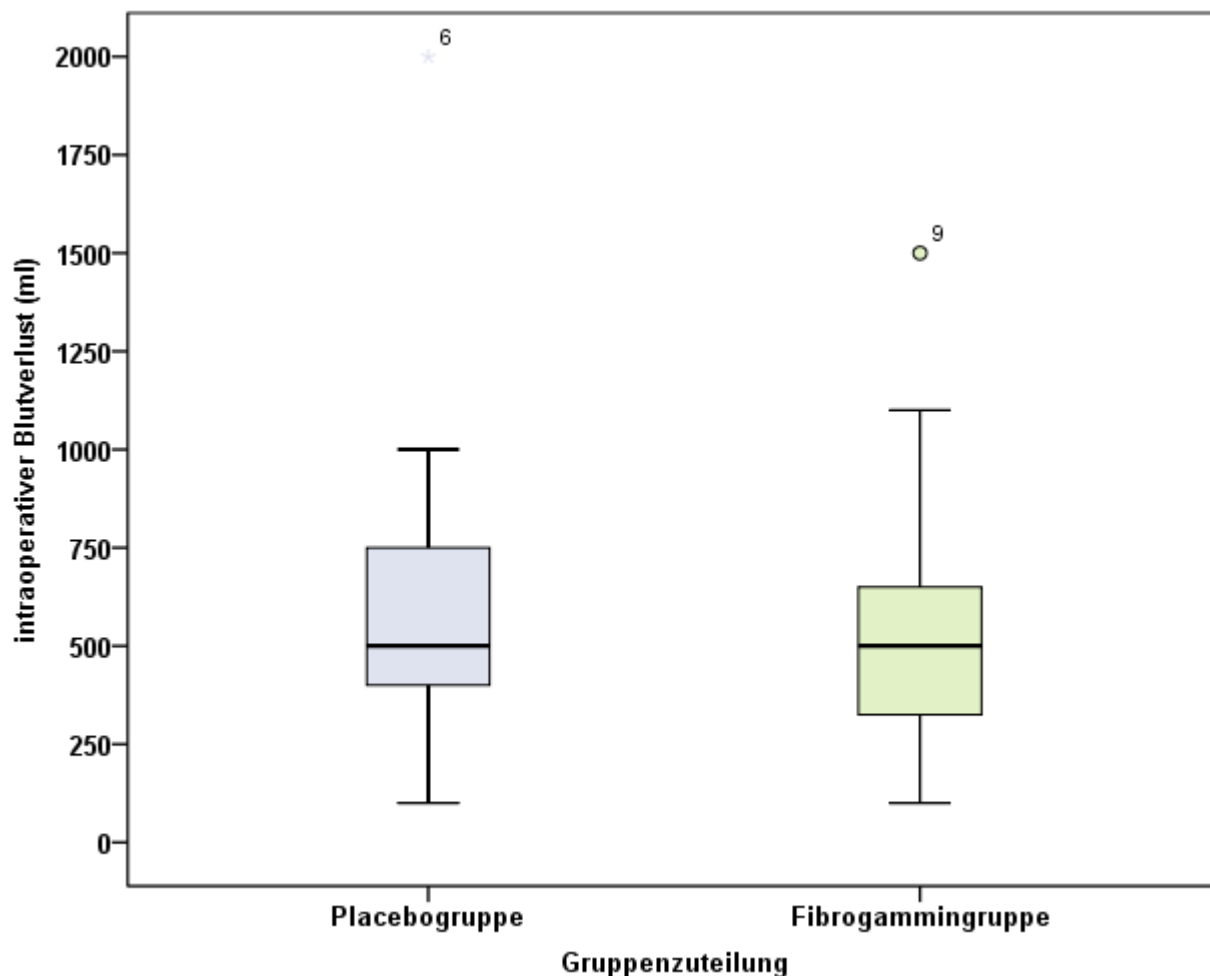
**Abbildung 8:** Blutverlust (ml) intraoperativ, postoperativ am OP-Tag, am 1., 2., 3. sowie an den späteren PODs in beiden Gruppen. Placebogruppe (n=12) mit NaCl 0,9 %-Substitution. Fibrogammingruppe (n=11) mit Fibrogammin®-Substitution. Fehlerbalkendiagramm. Daten werden als MD mit 95 %-Konfidenzintervall beschrieben.



**Abbildung 9:** Blutverlust (ml) zu den Zuständen „intraoperativ“, „postoperativ“ und „perioperativ“ in beiden Gruppen. Placebogruppe (n=12) mit NaCl 0,9 %-Substitution. Fibrogammingruppe (n=11) mit Fibrogammin®-Substitution. Fehlerbalkendiagramm mit MD, 25. und 75. Perzentile.

Während der OP lag der Blutverlust der Studienpatienten zwischen 100 und 2000 ml, wobei ein Drittel der Patienten weniger als 500 ml, ein Drittel 500 ml und ein Drittel mehr als 500 ml verlor. Innerhalb der Placebogruppe verlor Patient Nr. 6 mit 2000 ml am meisten Blut. Patient Nr. 9, der zur Fibrogammingruppe zählte, verlor während der OP mit 1500 ml überdurchschnittlich viel Blut. In beiden Gruppen verloren die Patienten intraoperativ im MD 500 ml Blut. Ein signifikanter Unterschied trat zwischen den Gruppen nicht auf (siehe Abbildung 10).

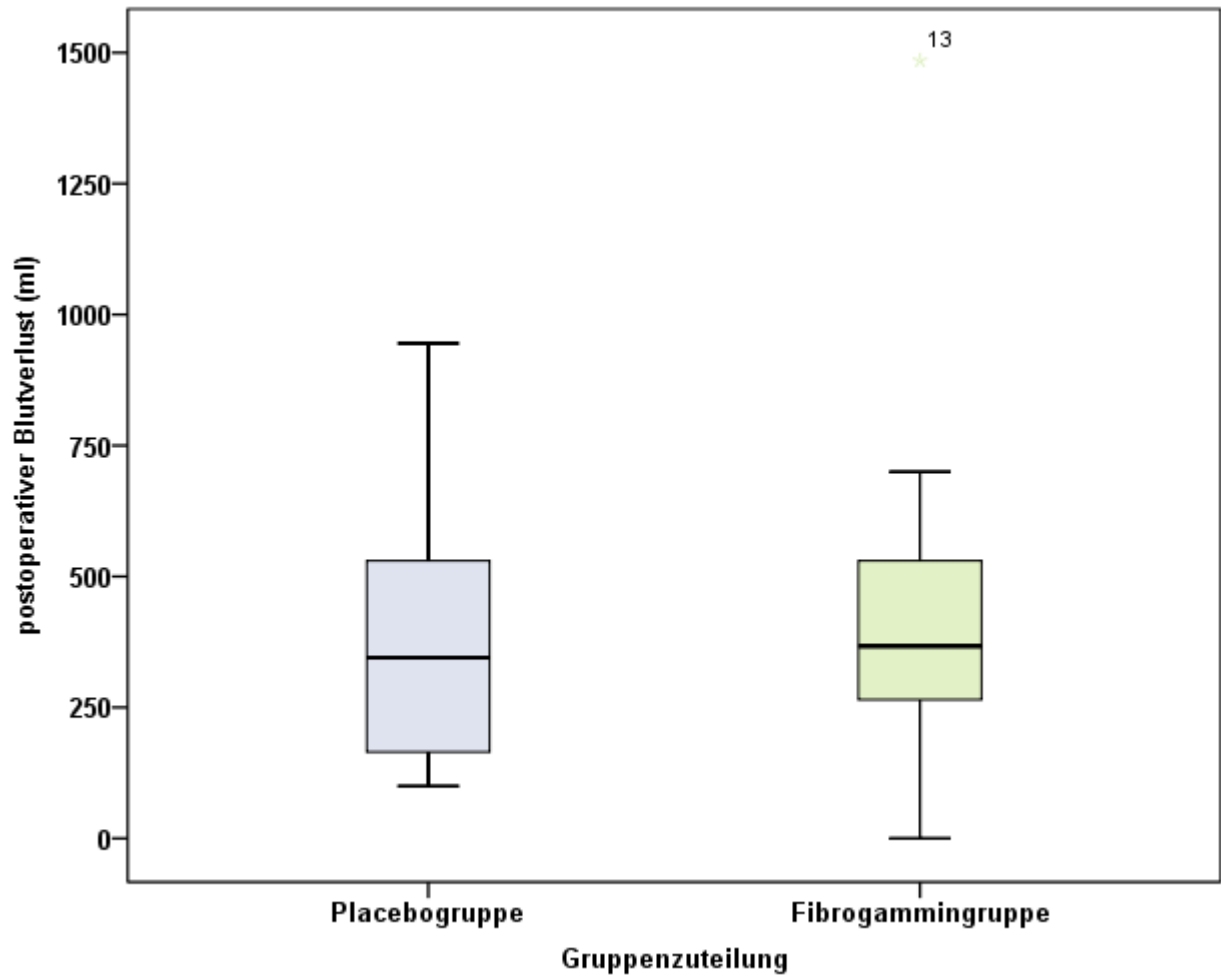




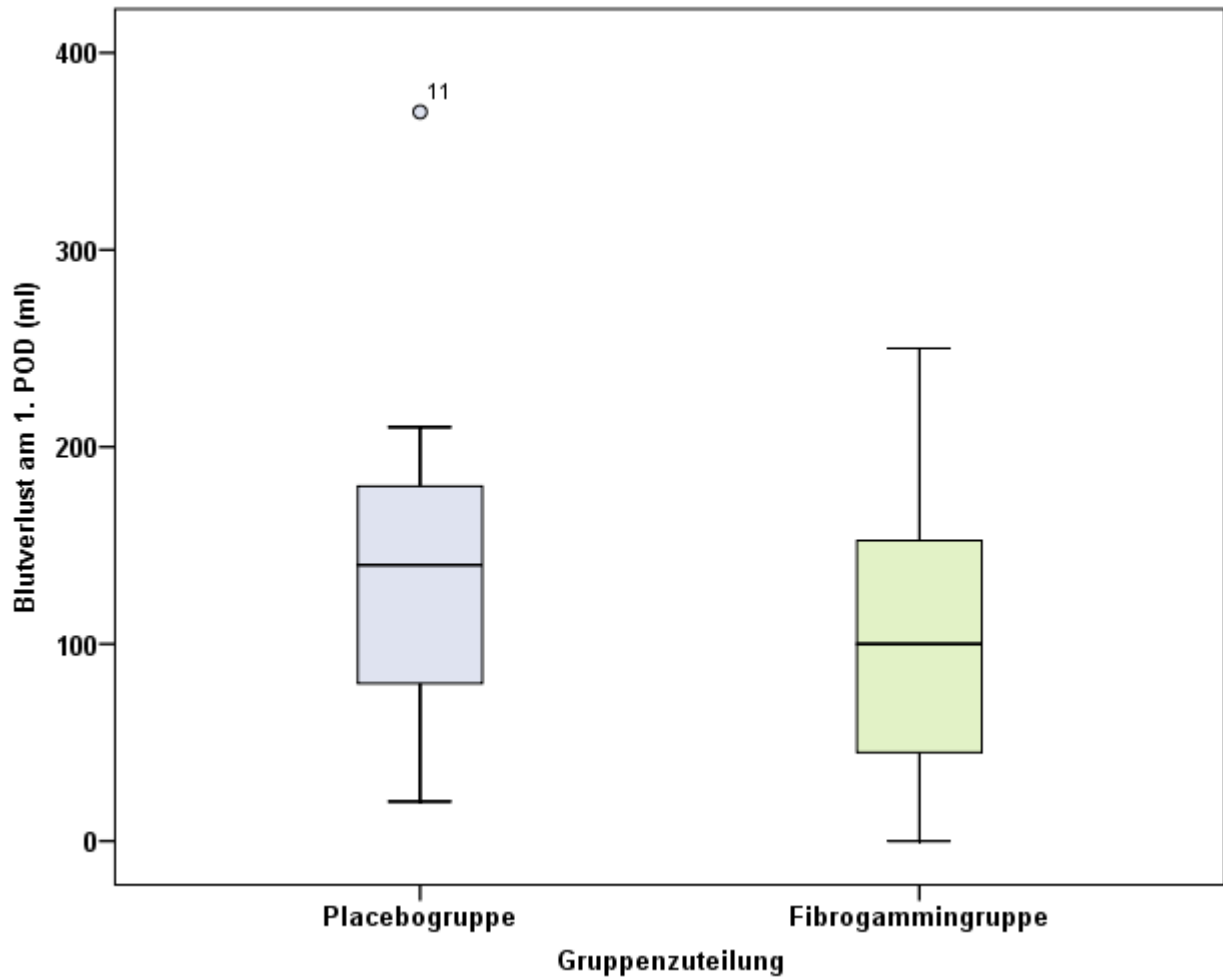
**Abbildung 10:** Intraoperativer Blutverlust (ml) für beide Gruppen. Placebogruppe (n=12) mit NaCl 0,9 %-Substitution. Fibrogammingruppe (n=11) mit Fibrogammin®-Substitution. 6 = Patient Nr. 6, 9 = Patient Nr. 9. Boxplot mit MD, 25. und 75. Perzentil.  $p=0,83$  mittels Mann-Whitney-U-Test.

#### 4.4.2. Postoperativer Blutverlust

Nach der durchgeführten Neck Dissection lag der Blutverlust bei den Studienpatienten zwischen 0 und 1485 ml. In der Placebogruppe betrug der mediane postoperative Blutverlust 345 ml und in der Fibrogammingruppe 397 ml. Patient Nr. 13 der Fibrogammingruppe verlor postoperativ mit 1485 ml am meisten Blut (siehe Tabelle 8 und Abbildung 11). Der höchste postoperative Blutverlust trat im Schnitt innerhalb der ersten 2 PODs auf (siehe Abbildung 8). Am 1. POD verloren die Patienten der Fibrogammingruppe tendenziell mit 140 ml vs. 100 ml im MD im Vergleich zu den Patienten der Placebogruppe weniger Blut ( $p=0,24$ ) (siehe Abbildung 12). Patient Nr. 11, der in der Placebogruppe war, hatte am 1. POD mit 370 ml den höchsten Blutverlust. Zwischen den Gruppen konnte jedoch weder zu einem Messzeitpunkt noch bezogen auf den gesamten postoperativen Blutverlust ein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden.



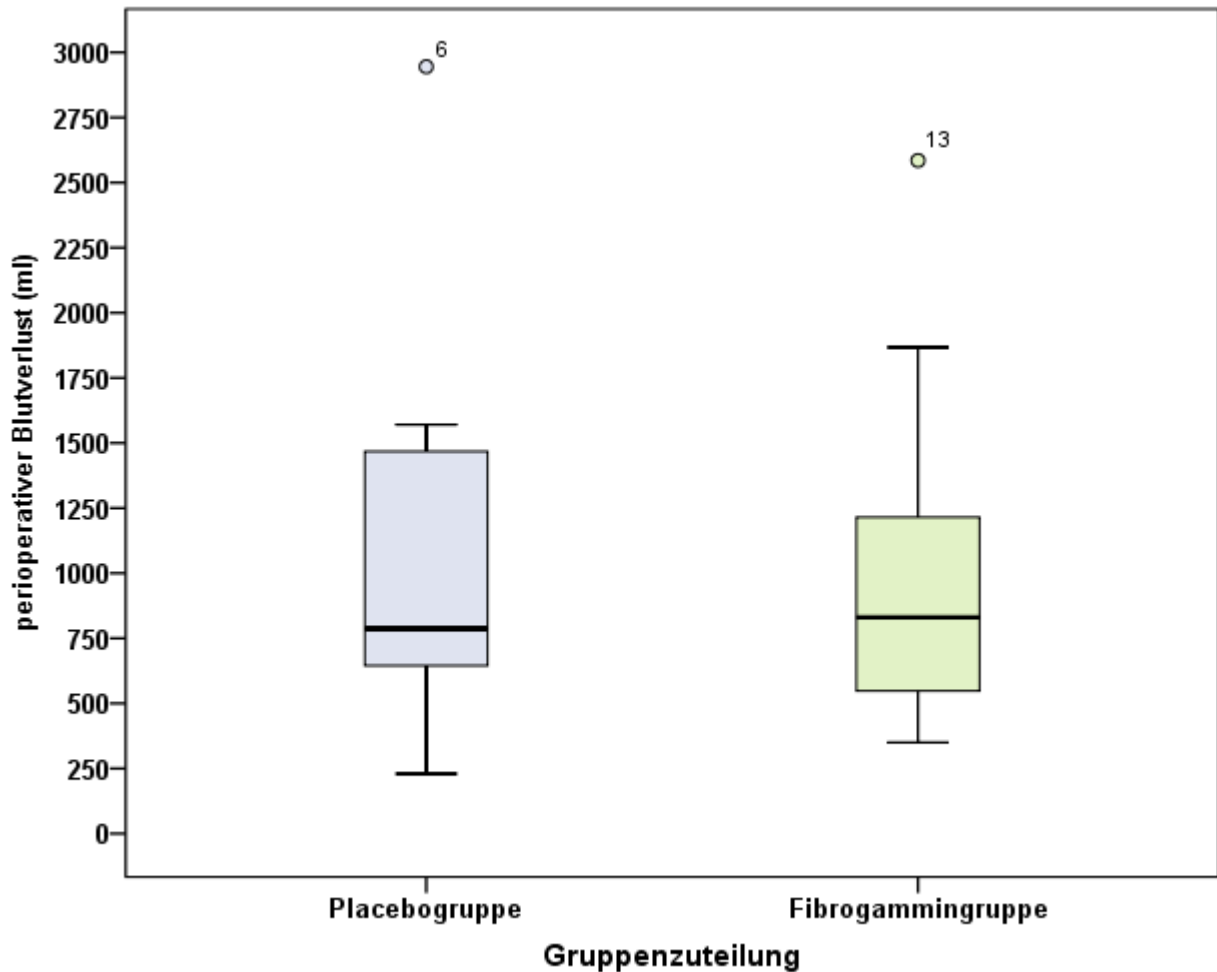
**Abbildung 11:** Postoperativer Blutverlust (ml) für beide Gruppen. Placebogruppe (n=12) mit NaCl 0,9 %-Substitution. Fibrogammingruppe (n=11) mit Fibrogammin®-Substitution. 13 = Patient Nr. 13. Boxplot mit MD, 25. und 75. Perzentil.  $p=0,74$  mittels Mann-Whitney-U-Test.



**Abbildung 12:** Blutverlust (ml) am 1. POD für beide Gruppen. Placebogruppe (n=12) mit NaCl 0,9 %-Substitution. Fibrogammingruppe (n=11) mit Fibrogammin®-Substitution. 11 = Patient Nr. 11. Boxplot mit MD, 25. und 75. Perzentil.  $p=0,24$  mittels Mann-Whitney-U-Test.

#### 4.4.3. Perioperativer Blutverlust

Die Studienpatienten verloren perioperativ zwischen 230 und 2945 ml Blut. Der perioperative Blutverlust innerhalb der Placebogruppe betrug im MD 788 ml und innerhalb der Fibrogammingruppe 830 ml. Damit war der perioperative Blutverlust zwischen den Gruppen vergleichbar. In der Placebogruppe hat Patient Nr. 6 mit 2945 ml und in der Fibrogammingruppe Patient Nr. 13 mit 2585 ml besonders viel Blut verloren (siehe Abbildung 13).



**Abbildung 13:** Perioperativer Blutverlust (ml) für beide Gruppen. Placebogruppe (n=12) mit NaCl 0,9 %-Substitution. Fibrogammingruppe (n=11) mit Fibrogammin®-Substitution. 6 = Patient Nr. 6, 13 = Patient Nr. 13. Boxplot mit MD, 25. und 75. Perzentil.  $p=0,88$  mittels Mann-Whitney-U-Test.

## 4.5. Blutungskomplikationen

### 4.5.1. Blutungskomplikationen in beiden Gruppen

Von allen Studienpatienten benötigten nur 2 Patienten in der Placebogruppe und ein Patient in der Fibrogammingruppe intraoperativ eine Bluttransfusion (siehe Tabelle 9). Von diesen Patienten war jeweils ein Patient aus beiden Gruppen zudem auf eine postoperative Bluttransfusion angewiesen (siehe Tabelle 10). Perioperativ wurden somit 2 Patienten aus der Placebogruppe und ein Patient aus der Fibrogammingruppe transfundiert (siehe Tabelle 11). Eine Re-OP oder die zusätzliche Applikation von isolierten Gerinnungsfaktoren war bei keinem der Studienpatienten notwendig.

**Tabelle 9:** Patienten mit intraoperativer Bluttransfusion in beiden Gruppen

		Patientengruppe		
		Placebogruppe	Fibrogammingruppe	Gesamt
Bluttransfusion	ja	2 ( 17 %)	1 ( 9 %)	3 ( 13 %)
	nein	10 ( 83 %)	10 ( 91 %)	20 ( 87 %)
Gesamt		12 (100 %)	11 (100 %)	23 (100 %)

**Legende:** Kreuztabelle. Die Patientenzahl (n) und in Klammern die Prozentzahl (%) sind angegeben. p=1,0 mittels exaktem Test nach Fisher (2-seitig).

**Tabelle 10:** Patienten mit postoperativer Bluttransfusion in beiden Gruppen

		Patientengruppe		
		Placebogruppe	Fibrogammingruppe	Gesamt
Bluttransfusion	ja	1 ( 8 %)	1 ( 9 %)	2 ( 9 %)
	nein	11 ( 92 %)	10 ( 91 %)	21 ( 91 %)
Gesamt		12 (100 %)	11 (100 %)	23 (100 %)

**Legende:** Kreuztabelle. Die Patientenzahl (n) und in Klammern die Prozentzahl (%) sind angegeben. p=1,0 mittels exaktem Test nach Fisher (2-seitig).

**Tabelle 11:** Patienten mit perioperativer Bluttransfusion in beiden Gruppen

		Patientengruppe		
		Placebogruppe	Fibrogammingruppe	Gesamt
Bluttransfusion	ja	2 ( 17 %)	1 ( 9 %)	3 ( 13 %)
	nein	10 ( 83 %)	10 ( 91 %)	20 ( 87 %)
Gesamt		12 (100 %)	11 (100 %)	23 (100%)

**Legende:** Kreuztabelle. Die Patientenzahl (n) und in Klammern die Prozentzahl (%) sind angegeben. p=1,0 mittels exaktem Test nach Fisher (2-seitig).

#### 4.5.2. Perioperativer Verlauf der Patienten mit Bluttransfusionsbedarf

In der Placebogruppe erhielten 2 Patienten (Nr. 6 und Nr. 11) perioperativ eine Bluttransfusion. Patient Nr. 6 war männlich, 54 Jahre alt, Raucher, chronischer Alkoholiker mit einer täglichen Alkoholtrinkmenge von 160 g und ohne anamnestisch angegebener Nebenerkrankung. Dem Patienten Nr. 6 wurden jeweils intraoperativ und postoperativ am OP-Tag 3 Transfusionseinheiten EKs verabreicht. Patient Nr. 6 hatte ein Mundbodenkarzinom und wurde operativ mit einer transoralen partiellen Resektion der Zunge mit Rekonstruktion durch einen gestielten Fernlappen, einer transoralen Resektion des Mundbodens mit Rekonstruktion durch einen gestielten regionalen Lappen sowie einer radikalen Neck Dissection behandelt. Während der 640-minütigen OP verlor der Patient 2000 ml Blut und postoperativ weitere 945 ml. Damit verlor Patient Nr. 6 von allen

Studienpatienten perioperativ die höchste Blutmenge. Insgesamt traten bei diesem Patienten 3 AEs auf: eine selbstlimitierende intraoperative Asystolie, eine postoperative Pneumonie mit intravenöser Antibiotikatherapie (Cefuroxim) sowie eine Wundheilungsstörung mit Hämatombildung am enoralen Lappen. Paraklinisch waren ein Hb-Abfall von präoperativ 13,8 g/dl auf postoperativ 10,3 g/dl, ein postoperativer Thrombozytenabfall von 186/nl auf 97/nl, eine postoperativ verlängerte aPTT mit 103 sec, ein postoperativer Antithrombin-Aktivitätsabfall auf 50 % sowie die postoperativen Anstiege der Fibrinogenkonzentration auf 614 mg/dl und der D-Dimer-Konzentration auf 6,6 mg/l auffällig. Patient Nr. 6 war von allen Studienpatienten derjenige mit der niedrigsten Faktor XIII-Plasmaaktivität, die direkt im Anschluss an die OP lediglich 47 % betrug. Der Patient lag insgesamt 14 Tage im Krankenhaus.

Der Patient Nr. 11 der Placebogruppe war männlich, 62 Jahre alt, Raucher, chronischer Alkoholiker mit einer täglichen Alkoholtrinkmenge von 70 g und hatte als Nebenerkrankung eine KHK mit Stentimplantation. Dem Patienten Nr. 11 wurden während der operativen Tumorresektion und der beidseitigen Neck Dissection bei einem CUP 2 EKs verabreicht. Die OP dauerte 354 min und der Patient verlor intraoperativ 500 ml Blut. Postoperativ lag der Blutverlust bei 945 ml, aber es wurden keine weiteren Bluttransfusionen verabreicht. Während der Extubation im OP-Saal entwickelte der Patient eine Dyspnoe mit Stridor. Die Sauerstoffsättigung fiel ab, sodass er reintubiert werden musste und erst im Verlauf auf der ITS problemlos extubiert werden konnte. Während des gesamten Beobachtungszeitraumes hatte Patient Nr. 11 einen erniedrigten Hb-Wert mit einem präoperativen Ausgangswert von 9,7 g/dl. Bezogen auf die Laborparameter waren ein leichter postoperativer Thrombozytenabfall auf 128/nl, eine verlängerte aPTT auf 44 sec, ein postoperativer Abfall der Antithrombin-Aktivität sowie ein Abfall der Faktor XIII-Plasmaaktivität um den Wert 27 Prozent nennenswert. Die Krankenhausverweildauer lag bei Patient Nr. 11 bei 10 Tagen.

Innerhalb der Fibrogammingruppe wurde nur dem Patienten Nr. 9 perioperativ eine Bluttransfusion verabreicht. Patient Nr. 9 war männlich, 74 Jahre alt, Raucher, chronischer Alkoholiker mit einer täglichen Alkoholtrinkmenge von 60 g und hatte ein Untergewicht mit einem BMI von 15,8 kg/m<sup>2</sup>. Er war an einem rechtsseitigen Tonsillenkarzinom erkrankt und wurde operativ mit einer transoralen Tumorresektion im Bereich der ehemaligen Glossotonsillarfurche, Osteotomie des Unterkiefers und einer rechtsseitigen Neck Dissection therapiert. Die OP-Dauer lag bei 655 min. Intraoperativ

verlor der Patient 1500 ml Blut und ihm wurden ein EK und 2 FFP appliziert. Postoperativ lag der Blutverlust bei 367 ml und er erhielt am 1. POD ein weiteres EK. Patient Nr. 9 zeigte im postoperativen Verlauf eine beginnende Pneumonie. Weiterhin hatte der Patient 4 Tage lang eine Diarrhö und eine Wundheilungsstörung mit einer submentalen rechtsseitigen Wunddehiszenz. Als antibiotische Therapie erhielt der Patient Clindamycin und Cefuroxim. Paraklinisch zeigte sich ein postoperativer Hb-Abfall von 13,0 g/dl auf 7,9 g/dl und leichtgradige postoperative Abfälle sowohl der Thrombozytenanzahl als auch der Antithrombin-Aktivität. Zudem ergab sich eine dezente Verlängerung der aPTT, postoperative Anstiege der Fibrinogenkonzentration auf 601 mg/dl sowie der D-Dimer-Konzentration auf 2,8 mg/l. Die Faktor XIII-Plasmaaktivität war zu allen Messzeitpunkten nicht erniedrigt. Insgesamt lag dieser Patient 16 Tage im Krankenhaus (siehe Tabelle 12).

**Tabelle 12:** Ausgewählte Daten der Patienten mit transfusionspflichtigen Blutungskomplikationen und der MD der jeweiligen Gruppe

Patientengruppe	Patient Nr. 6 Placebogruppe	Patient Nr. 11	MD	Patient Nr. 9 Fibrogammingruppe	MD
intraop Bluttransfusion	ja	ja		ja	
Transfusionseinheiten intraop	3 x EK	2 x EK		1 x EK und 2 x FFP	
postop Bluttransfusion	ja	nein		ja	
Transfusionseinheiten postop	3 x EK am OP-Tag			1 x EK am 1. POD	
intraop Blutverlust (ml)	2000	500	500	1500	500
postop Blutverlust (ml)	945	945	345	367	397
periop Blutverlust (ml)	2945	1445	788	1867	830
Tumorregion	Mundboden- karzinom	unbekannt, CUP		Tonsillenkarcinom rechts	
Dauer der Operation (min)	640	354	370	655	445
Dauer der Beatmung (min)	1005	660	498	840	595
Dauer Behandlung ITS (min)	1050	0	1295	0	1032
Dauer Behandlung PACU (min)	0	1088	911	360	410
Krankenhausverweildauer (Tage)	14	10	14	16	12
adverse events	selbstlimitieren- de Asystolie, Pneumonie, Wundheilungs- störung (Hämatom)	Hypoxie		Wundheilungs- störung (Wunddehiszenz)	
Geschlecht	männlich	männlich		männlich	
Alter (Jahre)	54	62	54	74	55
BMI (m <sup>2</sup> /kg KG)	21,0	22,1	21,9	15,8	22,1
Nebenerkrankungen	keine	KHK		Untergewicht	
tägliche Alkoholtrinkmenge (g/Tag)	160	70	136	60	106

## 4.6. Adverse events

Die beobachteten AEs waren Wundheilungsstörungen (7-mal), Dyspnoe (6-mal), Delir (4-mal), Durchfall (2-mal), Pneumonie (2-mal), Sodbrennen (2-mal), Übelkeit (1-mal), Erbrechen (1-mal), Hypoxie (1-mal) und Kreislaufdysregulation (1-mal). Ein Patient der Placebogruppe entwickelte ein AE mit schwerer Intensität in Form einer Hypoxie mit Sättigungsabfall auf 50 % und darauffolgender Reintubation. Die restlichen AEs waren von der Intensität mild und traten in beiden Gruppen gleichmäßig auf. Eine Pneumonie und Dyspnoe entwickelten nur Patienten in der Fibrogammingruppe. Dabei konnte jedoch keine Verbindung zur Applikation von Faktor XIII hergestellt werden. Es traten keine kardialen Komplikationen, keine Sepsis und keine Wundinfektion auf. Eine SAE wurde ebenfalls nicht beobachtet. Insgesamt konnte keine Assoziation zwischen der Faktor XIII-Gabe und einer erhöhten Rate von AEs bzw. SEAs festgestellt werden.



## 5. Diskussion

Das Ziel dieser Arbeit war es zu prüfen, ob der perioperative Blutverlust und die Rate an Bluttransfusionen bei alkoholkranken Patienten mit Neck Dissection durch die prophylaktische Gabe von Faktor XIII reduziert werden können. Ferner sollte gezeigt werden, inwieweit die prophylaktische Gabe von Faktor XIII die Krankenhausverweildauer verkürzen kann. Im Jahr 2012 wurden laut dem Paul-Ehrlich-Institut  $4,2 \times 10^6$  EKs,  $1,0 \times 10^6$  Plasmen und  $0,5 \times 10^6$  TKs transfundiert <sup>(65)</sup>. Ein hoher Transfusionsbedarf ist kostenintensiv und mit transfusionsassoziierten Risiken für den Patienten verknüpft <sup>(65,66)</sup>. Patienten, die im Rahmen einer elektiven kolorektalen Tumorsektion eine Bluttransfusion erhielten, verursachten im Schnitt 36 % höhere Kosten als die Patienten, die nicht transfundiert wurden <sup>(66)</sup>. Verschiedene immunologische, nicht immunologische und pathogen vermittelte unerwünschte Reaktionen in Folge der Übertragung von Blutprodukten können auftreten. Zu den häufigsten transfusionsassoziierten Risiken für den Patienten zählen Fehltransfusionen, allergische Reaktionen, hämolytische Transfusionsreaktionen, transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienzen, transfusionsbedingte bakterielle Infektionen, transfusionsbedingte virale Infektionen, transfusionsassoziierte Volumenbelastungen, transfusionsassoziierte Graft-versus-Host-Reaktionen und posttransfusionelle Purpura <sup>(65)</sup>. Die Senkung der Rate an perioperativ verabreichten Bluttransfusionen bei alkoholkranken Patienten ist aus ökonomischer Sicht und zur Vorbeugung transfusionsassoziiertes Risiken erstrebenswert.

### 5.1. Basischarakteristika und alkoholismusrelevante Parameter

Die Basischarakteristika des Patientenkollektivs waren homogen verteilt. Die alkoholismusrelevanten Parameter sowie Ergebnisse der Fragebogen lassen in der Zusammenschau darauf schließen, dass ausschließlich Patienten mit chronischem Alkoholabusus in dieser Studie eingeschlossen wurden. Anhand der Anamnese wurden darüber hinaus Risikofaktoren für eine erhöhte perioperative Komplikationsrate bei chirurgischen Patienten erfasst. In der vorliegenden Untersuchung wiesen alle Studienpatienten einen langjährigen Nikotinkonsum als zusätzlichen Risikofaktor auf <sup>(1,67)</sup>.

## 5.2. Operation, Operationsnachbehandlung und Krankenhausverweildauer

Die Behandlungsdauer auf ITS und PACU war in der Placebogruppe deutlich länger und lässt vermuten, dass sich die Gabe von Faktor XIII positiv auf die postoperative Nachbehandlung auswirkt. Dies wäre von klinischer und ökonomischer Relevanz, da alkoholranke Patienten oft eine intensivierete postoperative Überwachung und Pflege benötigen (1,5,7,10,13,19,21,26,31). Einen Einfluss auf die OP- bzw. Beatmungsdauer zeigte sich allerdings nicht. Die tendenziell verkürzte Behandlungsdauer auf ITS und PACU bei ähnlicher OP- und Beatmungsdauer könnte dafürsprechen, dass die Patienten vor allem in der unmittelbar postoperativen Phase von einer prophylaktischen Faktor XIII-Gabe profitieren können. Diese Annahme wird durch zwei Beobachtungen in dieser Studie bekräftigt. Zum einen wurden die niedrigsten Faktor XIII-Plasmaspiegel postoperativ am OP-Tag und am 1. POD gemessen. Zum anderen war der postoperative Blutverlust innerhalb der ersten 2 PODs am höchsten.

Der Einfluss der zugrundeliegenden Tumorerkrankungen wurde bei der Auswertung der Daten nicht berücksichtigt. Das vorherrschende Karzinom der Studienpatienten war mit fast einem Drittel das Mundbodenkarzinom. Häufig traten ebenfalls das Larynx-, das Tonsillen- und das Oropharynxkarzinom auf. Da alle Studienpatienten einer elektiven Neck Dissection unterzogen wurden, konnte die Ungleichverteilung der Tumorregion vernachlässigt werden. Der operative Eingriff und die Wundflächen waren damit vergleichbar.

Bezüglich des Einflusses der prophylaktischen Gabe von Faktor XIII auf die Krankenhausverweildauer konnte eine tendenzielle Verkürzung der Krankenhausverweildauer um 2 Tage gezeigt werden. Es ist denkbar, dass die geringe Fallzahl dazu führte, dass das Ergebnis nicht signifikant ist. Diese Beobachtung wird durch die Studie von Gasser et al. unterstützt, wobei lediglich wenige detaillierte Informationen über die Studie veröffentlicht wurden. Es ist anzunehmen, dass die Studie von Gasser et al. weder verblindet noch randomisiert war. Faktor XIII wurde zudem lokal im Rahmen einer Fibrinklebetechnik während suprapubischer, transvesikaler Prostata-OPs angewandt. Trotzdem zeigen die Ergebnisse der Studie um Gasser dieselbe Tendenz wie die vorliegende Studie (59).

In der Studie von Song et al. war die durchschnittliche Krankenhausverweildauer bei Patienten mit endoskopisch-assistierter Tumorentfernung im Kopf-Hals-Bereich mit 9 Tagen im Vergleich zu dieser Studie mit 14 Tagen innerhalb der Placebogruppe bzw. 12 Tagen innerhalb der Fibrogammingruppe kürzer. Dies ist vor allem auf die geringere operative Gewebedestruktion zurückzuführen, da bei Song et al. ausschließlich nicht-metastasierte Tumore mit resultierender selektiver Neck Dissection betrachtet wurden. Dabei wurde nur das Lymphknotengewebe von Level I-III entfernt (68).

### 5.3. Relevante Laborparameter

Bei alkoholkranken Patienten treten häufig präoperative Anämien auf (1,5,14,15). Dies war im vorliegenden Patientenkollektiv allerdings nicht der Fall. Jeweils nur ein Patient aus beiden Gruppen wies vor der OP eine Anämie auf.

Der präoperative Hb-Abfall ist durch die bereits vor der OP begonnene Infusionstherapie erklärbar. In der Placebogruppe fiel der unmittelbar postoperative Hb um ca. 21 % auf minimal 7,9 g/dl ab. Dies entspricht den absoluten Werten aus anderen Studien mit alkoholkranken Patienten (28,69). Zum einen waren dies auch alkoholranke Patienten mit Tumor-OPs im oberen Verdauungstrakt (28) und zum anderen alkoholranke Patienten mit Polytrauma (69).

Der perioperative Hb-Abfall in der Fibrogammingruppe war über den gesamten Beobachtungszeitraum im Vergleich zur Placebogruppe geringer. Da in den 2 Studien von Gődje et al. bei kardiochirurgischen Patienten die intra- bzw. postoperative Applikation keinen Einfluss auf den Hb-Abfall hatte (46,52), liegt nahe, dass die prophylaktische Gabe von Faktor XIII einen weiteren postoperativen Hb-Abfall verhindern konnte. Dies könnte auf einen Vorteil der bereits präoperativ begonnenen Anwendung von Faktor XIII hinweisen.

Aufgrund des operativen Stresses veränderten sich perioperativ die Konzentrationen der Gerinnungsparameter, wie es bei der Größe derartiger operativer Eingriffe üblich ist. Ein Einfluss der Faktor XIII-Gabe auf die Standard-Gerinnungsparameter konnte nicht aufgezeigt werden. Ebenfalls konnte im Schnitt keine reduzierte Fibrinogenkonzentration eruiert werden, die als mögliche Folge des chronischen Alkoholabusus in der Literatur

beschrieben ist (<sup>1,14</sup>). Fibrinogen ist jedoch als Akute-Phase-Protein im Rahmen einer Tumorerkrankung nur eingeschränkt beurteilbar.

Die präoperative Plasmaaktivität von Faktor XIII war bei allen Studienpatienten vor der 1. Medikamentengabe oberhalb des NWs, sodass ein schwerer angeborener Faktor XIII-Mangel ausgeschlossen werden konnte. In der Placebogruppe sank die Plasmaaktivität von Faktor XIII signifikant um fast 30 % postoperativ ab. Am deutlichsten war der Faktor XIII-Abfall unmittelbar nach der OP sowie am 1. POD. Dies konnte durch die prophylaktische Faktor XIII-Gabe verhindert werden. Perioperativ trat innerhalb der Fibrogammingruppe kein Faktor XIII-Mangel auf. Aufgrund der fortgeführten Substitution und der körpereigenen Nachbildung stieg die Faktor XIII-Plasmaaktivität im weiteren postoperativen Verlauf kontinuierlich wieder an.

Analog zu den vorliegenden Ergebnissen bei alkoholkranken Patienten mit Neck Dissection wurde ebenfalls in verschiedenen Studien mit kardiopulmonalen Bypass-OPs die geringste Faktor XIII-Plasmaaktivität direkt nach der OP gemessen (<sup>46,52,55,58</sup>). Im Vergleich dazu lag das Nadir in anderen Studien zeitlich später und zwar zwischen dem 2. und 7. POD nach Kopf-Hals-Tumor-OPs, Hepatektomien bzw. Ösophagusektomien (<sup>37,56</sup>). Der signifikante Faktor XIII-Plasmaaktivitätsabfall um fast 30 % innerhalb der Placebogruppe ist mit Ergebnissen aus früheren Studien vergleichbar, die einen durchschnittlichen Abfall von 34 bis 40 % nach kardiochirurgischen (<sup>46,52,55,58</sup>) und 30,5 % bei orthopädischen (<sup>45</sup>) Eingriffen verzeichnen konnten. Bei neurochirurgischen Eingriffen sank die Plasmaaktivität postoperativ etwas geringer ab (<sup>47,70</sup>). Der postoperativ gemessene Abfall ist möglicherweise durch eine Hämodilution verstärkt worden. Ein Hinweis dafür sind das ebenfalls verminderte Hk und Fibrinogen sowie die reduzierten Thrombozytenzahlen. Diese Studie bestätigt, am Beispiel der Neck Dissection, den in verschiedenen Studien beobachteten postoperativen Faktor XIII-Plasmaaktivitätsabfall nach einem größeren operativen Eingriff (<sup>37,40,41,45-49,52,55,56,58</sup>).

Der folgende langsame postoperative Faktor XIII-Anstieg wurde auch zuvor bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren bei Brockmeier et al. beobachtet (<sup>56</sup>). Dies wird durch die verzögerte Nachbildung von Faktor XIII aufgrund der Tumorerkrankung und zusätzlich im vorliegenden Patientenkollektiv durch den chronischen Alkoholabusus verursacht. Eine mögliche Ergänzung zur Studie wäre die Erfassung weiterer Messzeitpunkte,

beispielsweise am 7. und 14. POD, um detailliertere Ergebnisse über den perioperativen Verlauf der Faktor XIII-Plasmaaktivität bei alkoholkranken Patienten zu erlangen. Die Ergebnisse dieser Studie lassen vermuten, dass bei alkoholkranken Patienten nach einem großen operativen Eingriff die Normalisierung der Faktor XIII-Plasmaaktivität erst nach 1 bis 2 Wochen erreicht wird.

In der Mehrzahl der vorhergehenden Studien erfolgte die Substitution von Faktor XIII nur einmalig in einer Dosierung von 1250 E oder 2500 E bzw. 17,5 oder 30 E/kg KG (<sup>46,52,54,55</sup>). Die Querschnitts-Leitlinien der Bundesärztekammer zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten empfiehlt hingegen eine Faktor XIII-Substitution bei erworbenem Faktor XIII-Mangel im Rahmen von Blutungen von täglich mindestens 15 – 20 E/kg KG bis zur Normalisierung der Faktor XIII-Plasmaaktivität bzw. bis zum Blutungsstillstand (<sup>44</sup>). Die Medikamentengabe erfolgte in dieser vorliegenden Studie nach einem festen Schema. Die postoperativen Gaben an 4 aufeinanderfolgenden Tagen mit einer Dosierung von 1250 E entsprechen im Durchschnitt 16 E/kg KG und damit der Empfehlung der Bundesärztekammer. Zusätzlich erfolgte in dieser Studie eine präoperative Applikation von 2500 E Fibrogammin®, d. h. durchschnittlich 32 E/kg KG. Die Ergebnisse zeigen, dass die durchgeführte Substitutionstherapie innerhalb der Fibrogammingruppe suffizient war und ein erworbener Faktor XIII-Mangel durch die bereits präoperativ begonnene prophylaktische Gabe verhindert werden konnte.

Innerhalb der Placebogruppe, also den nicht-substituierten alkoholkranken Patienten, wurde eine weitere Subgruppenanalyse durchgeführt, um Kenntnisse über den Zusammenhang zwischen der perioperativen Faktor XIII-Plasmaaktivität und der Krankenhausverweildauer sowie der Rate von Blutungskomplikationen bei alkoholkranken Patienten im Allgemeinen zu gewinnen. Angelehnt an die vorausgegangenen Studien (<sup>52,56,57,71,72</sup>) wurde in dieser Studie ein Grenzwert von 70 % definiert. Anhand dieses Grenzwertes entwickelten innerhalb der Placebogruppe 40 Prozent der Patienten einen postoperativen Faktor XIII-Mangel. Tendenziell war die Krankenhausverweildauer bei den nicht-substituierten alkoholkranken Patienten mit erworbenem Faktor XIII-Mangel im Vergleich zu den alkoholkranken Patienten mit normwertigen Faktor XIII-Plasmaaktivitäten verlängert. Ein möglicher Grund ist das erhöhte Risiko für postoperative Komplikationen aufgrund eines postoperativ erniedrigten Faktors XIII-Spiegels. Die nicht-substituierten chronischen Alkoholiker mit erworbenem

Faktor XIII-Mangel hatten im Vergleich zu denjenigen ohne Faktor XIII-Mangel zudem einen signifikant erhöhten Blutverlust während der OP sowie am 2. POD. Zum Vergleich war bei den kardiochirurgischen Patienten in der Studie von Gődje et al. der Blutverlust bis zur 36. postoperativen Stunde signifikant erhöht<sup>(52)</sup> und bei den neurochirurgischen Patienten von Gerlach et al. traten die Blutungen zwischen dem 2. und 3. POD auf<sup>(40)</sup>. Auf den gesamten post- und perioperativen Untersuchungszeitraum bezogen, verloren die Patienten der Placebogruppe mit normwertiger Faktor XIII-Plasmaaktivität im Vergleich zu den Patienten der Placebogruppe mit Faktor XIII-Mangel tendenziell weniger Blut, wobei vermutet wird, dass sich bei einer größeren Stichprobe signifikante Unterschiede gezeigt hätten. Der erhöhte Blutverlust am 2. POD würde die Hypothese unterstützen, dass sich bei Patienten mit Faktor XIII-Mangel aufgrund der fehlenden kovalenten Quervernetzungen der Fibrinmonomere sowie des fehlenden Einbaus von  $\alpha$ 2-Plasmininhibitoren die Blutgerinnsel frühzeitig, bereits nach 24-48 Stunden, auflösen<sup>(34,40,42)</sup>. Damit neigen alkoholranke Patienten mit erworbenem Faktor XIII-Mangel zusätzlich zu verzögert einsetzenden Blutungen. Die Ergebnisse zeigen im Allgemeinen, dass ein erworbener Faktor XIII-Mangel im Rahmen größerer operativer Eingriffe bei alkoholranke Patienten ein Risikofaktor für vermehrte postoperative Blutungen ist. Eine signifikant geringere Rate an Bluttransfusionen wiesen die nicht-substituierten alkoholranke Patienten mit normwertigem Faktor XIII-Spiegel trotz dem geringeren perioperativen Blutverlust im Vergleich zu denjenigen mit erworbenem Faktor XIII-Mangel aber nicht auf. Die geringe Fallzahl spielt dabei eine wesentliche Rolle. Bei Gődje et al. benötigten die Patienten mit einer Faktor XIII-Plasmaaktivität unterhalb von 70 % im Vergleich mehr Blutprodukttransfusionen, wobei im Falle einer Koronararterien-Bypass-OP generell in 40 – 60 % der Fälle eine Bluttransfusion nicht vermieden werden kann<sup>(52)</sup>.

## 5.4. Blutverlust

Aufgrund der Studienlage war eine Verminderung des perioperativen Blutverlustes durch die prophylaktische Gabe von Faktor XIII bei alkoholranke Patienten zu erwarten. Durch die prophylaktische Applikation von Faktor XIII konnte allerdings in der vorliegenden Patientengruppe weder der intraoperative, postoperative noch perioperative Blutverlust signifikant reduziert werden. Im Detail profitierten die Patienten der Fibrogammingruppe tendenziell jedoch am 1. POD von der Fibrogammin®-Gabe. Es

ist vorstellbar, dass in einer umfangreicheren Studie ein signifikantes Ergebnis für den Blutverlust am 1. POD gezeigt werden kann. Zeitlich entspricht dies der Episode, in der der postoperative Faktor XIII-Mangel am stärksten ausgeprägt war.

## 5.5. Blutungskomplikationen

Basierend auf den sich widersprechenden Ergebnissen der vorhergehenden Studien (<sup>46,52,54,55</sup>), war eins der Hauptziele dieser Arbeit zu prüfen, ob der Transfusionsbedarf bei alkoholkranken Patienten durch die prophylaktische Gabe von Faktor XIII gesenkt werden kann. Eine Verminderung des perioperativen Transfusionsbedarfes bei alkoholkranken Patienten mit Neck Dissection, die prophylaktisch mit Fibrogammin® substituiert wurden, konnte jedoch nicht gezeigt werden. Die Beobachtungen bei gastrointestinalen Krebspatienten in der Studie von Korte et al. (<sup>54</sup>) und bei kardiochirurgischen Patienten in der Studie von Karkouti et al. (<sup>55</sup>) konnten damit bestätigt werden. In der Arbeitsgruppe von Korte war die Patientenzahl mit 22 nahezu identisch mit dieser Studie (<sup>54</sup>). In der Multicenterstudie von Karkouti et al. wurden mit 409 deutlich mehr Patienten eingeschlossen. Des Weiteren hatte die Applikation von Faktor XIII bei Karkouti et al. auch keinen positiven Effekt auf die Rate der Re-OPs (<sup>55</sup>). Diese beiden Studien hatten ebenfalls ein prospektives, doppelblindes, placebokontrolliertes und randomisiertes Studiendesign und sind somit ihrerseits aussagekräftig (<sup>54,55</sup>).

Dagegen widersprechen die vorliegenden Studienergebnisse den Beobachtungen von Gödje et al. (<sup>46,52</sup>). Der Umfang der ersten Pilotstudie von Gödje et al. ist mit der Anzahl von insgesamt 22 Patienten mit dieser Studie vergleichbar. Ein Defizit der Studie von Gödje et al. ist, dass sie nicht verblindet und randomisiert war (<sup>46</sup>). Im Vergleich zu dieser Studie erfolgte bei Gödje et al. nur eine einmalige postoperative bzw. in der zweiten Studie eine einmalige intraoperative Faktor XIII-Gabe (<sup>46,52</sup>). Die zweite Studie von Gödje et al. war doppelblind und randomisiert und damit aussagekräftiger. Unterschiedlich zu der vorliegenden Studie ist des Weiteren, dass bei Gödje et al. die Blutverlustmenge nur bis 48 Stunden nach der OP erhoben wurde, Leberzirrhose kein Ausschlusskriterium darstellte, die Patienten im Schnitt 10 Jahre älter waren und einen präoperativ niedrigeren Hb-Wert aufwiesen (<sup>52</sup>).

Generell benötigten von den 23 Patienten in dieser klinischen Studie nur 3 Patienten, im Detail 2 Patienten der Placebogruppe und ein Patient der Fibrogammingruppe, perioperativ eine Transfusion. In der detaillierten Betrachtung der transfusionspflichtigen Patienten fiel bei Patient Nr. 6 der Placebogruppe ein präoperativer Fibrinogen-Wert unterhalb von 300 mg/dl auf. Laut der Studie von Gerlach et al. mit neurochirurgischen Patienten war durch einen verminderten Fibrinogen-Wert das Risiko erhöht, postoperativ ein Hämatom zu entwickeln<sup>(47)</sup>. Das Risiko für die Entwicklung einer postoperativen Blutung wurde durch die gleichzeitig erniedrigten Thrombozyten (< 150/nl) zusätzlich erhöht<sup>(47,49,58)</sup>. Patient Nr. 11 der Placebogruppe hatte als Risikofaktoren eine vorbestehende Anämie<sup>(71)</sup> mit einem Ausgangs-Hb von 9,7 g/dl und einer KHK, wodurch das Risiko für die Notwendigkeit einer Bluttransfusion perioperativ erhöht war. Patient Nr. 9 aus der Fibrogammingruppe war untergewichtig und hatte eine kleine Körperoberfläche<sup>(71)</sup>. Die OP-Dauer war bei Patient Nr. 9 innerhalb der Fibrogammingruppe am längsten. Einen weiteren Risikofaktor bei Patient Nr. 9 stellte die postoperativ verminderte Thrombozytenzahl dar<sup>(49,58)</sup>. Neben dem erworbenen Faktor XIII-Mangel zeigten sich im vorliegenden Patientenkollektiv damit weitere Risikofaktoren für perioperative Blutungen und die Notwendigkeit von Bluttransfusionen.

Der Bedarf an Blutprodukten war intraoperativ am größten. Mit 17 % lag die intraoperative Rate an Bluttransfusionen innerhalb der Placebogruppe leicht oberhalb der Ergebnisse während einer Lungenresektion bei alkoholkranken Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom aus der Studie von Paull et al.<sup>(22)</sup>. Im Rahmen einer kolorektalen Tumor-OP in der Studie von Tonnesen et al. wurden hingegen bei 66 % der Patienten intraoperativ Blut transfundiert<sup>(19)</sup>. Beide Studien sind bezüglich Einschlusskriterien und den Definitionen für Alkoholkrankheit vergleichbar mit der vorliegenden Studie. Postoperativ erhielt nur jeweils ein Patient aus jeder Gruppe im vorliegenden Patientenkollektiv eine Bluttransfusion. Dies war deutlich weniger als in vorhergehenden Studien von Spies et al. bei alkoholkranken Patienten mit intensivmedizinisch betreutem Polytrauma sowie Patienten, die ebenfalls einer Tumorsektion im oberen Verdauungstrakt unterzogen wurden<sup>(21,28)</sup>. Auf den gesamten perioperativen Zeitraum betrachtet, war der Transfusionsbedarf der Patienten mit 17 % in dieser Studie innerhalb der Placebogruppe annähernd vergleichbar mit den Ergebnissen der Studie von Tonnesen et al., die kolorektale Tumor-OPs untersuchten<sup>(26)</sup>, sowie der Studie von Spies et al., bei der ebenfalls Tumor-OPs im Aerodigestivtrakt im Fokus standen<sup>(27)</sup>.



Hingegen mussten in der Studie von Neuenschwander et al. mit Tumorresektion von nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen <sup>(23)</sup> doppelt so viele und bei einer weiteren Studie von Schoenfeld et al. mit onkologischer OP im Aerodigestivtrakt sogar drei- bis vierfach so viele alkoholranke Patienten im Vergleich zu dieser Studie transfundiert werden <sup>(20)</sup>. Eine mögliche Erklärung für die geringere Rate an Bluttransfusionen im Vergleich zu Studien, die teilweise 10 Jahre früher durchgeführt wurden, ist die allgemeine Tendenz zu einer zurückhaltenden Transfusionsgabe in diskussionswürdigen Fällen. Eine blutungsbedingte Re-OP oder die Gabe von isolierten Gerinnungsfaktoren war bei keinem der Studienpatienten notwendig. Vor Beginn der Studie wurde ein häufigeres Auftreten dieser perioperativen Komplikationen erwartet. Aufgrund der geringen Fallzahl in dieser Studie ist jedoch anzuzweifeln, dass diese Studienergebnisse über die Assoziation zwischen der Faktor XIII-Gabe und dem perioperativen Transfusionsbedarf bei alkoholkranken Patienten eine konkrete Aussage zulassen.

## 5.6. Adverse events

Die Applikation von Fibrogammin® war nicht mit einem vermehrten Auftreten von AEs bzw. SAEs verbunden. Die Therapie kann somit als sicher betrachtet werden. Bereits in früheren Studien wurden bei der Gabe von Faktor XIII in verschiedenen Dosierungen keine Nebenwirkungen beschrieben bzw. wurden solche nicht auf die Gabe von Faktor XIII zurückgeführt <sup>(43,52,54-56)</sup>.

## 5.7. Stärken der Studie

Die Studie ist prospektiv, placebokontrolliert, doppelblind und randomisiert. Das Studiendesign kann somit als hochwertig betrachtet werden.

Die Definition von Alkoholabusus, die Erfassung des chronischen Alkoholabusus mit Anamnese, Fragebögen und biologischen Markern stimmt mit anderen Studien überein <sup>(10-14,21,28,69)</sup>. Mit dem perioperativen Blutverlust und den damit verbundenen Blutungskomplikationen wurde in dieser Studie eine der häufigsten Komplikationen bei alkoholkranken Patienten betrachtet. Chronischer Alkoholabusus sowie die Notwendigkeit einer Bluttransfusion sind zudem starke Prädiktoren für den Outcome der Patienten <sup>(1,8,11)</sup>. Bei der statistischen Auswertung wurden in der Wissenschaft übliche Tests verwendet.

## 5.8. Limitationen der Studie

Der wesentlichste Kritikpunkt dieser Studie ist die geringe Fallzahl. Die Fragestellungen dieser Arbeit können damit nicht ausreichend beantwortet werden. Ursache für die kleine Patientenzahl ist die Tatsache, dass die Studie wegen finanzieller Engpässe und erschwertem Patienteneinschluss frühzeitig abgebrochen wurde.

Die prophylaktische Gabe von Faktor XIII erfolgte unter anderem mit dem Ziel, dem zu erwartenden perioperativen Faktor XIII-Plasmaaktivitätsabfall vorzubeugen. Anhand der Subgruppenanalyse innerhalb der Placebogruppe ist jedoch erkennbar, dass nur 4 der 10 alkoholkranken Patienten nach Neck Dissection einen Faktor XIII-Mangel entwickelten. Dadurch, dass 60 Prozent dieser Patienten keinen Faktor XIII-Mangel aufwiesen, sind die Unterschiede zwischen der Placebo- und Fibrogammingruppe weniger deutlich. Der intraoperative, postoperative, perioperative Blutverlust sowie der Blutverlust am 2. POD waren bei den Patienten der Fibrogammingruppe im Vergleich zu den Patienten der Placebogruppe mit Faktor XIII-Mangel mit 500 ml vs. 1000 ml, 397 ml vs. 530 ml, 830 ml vs. 1530 ml sowie 70 ml vs. 180 ml deutlich geringer. Die Patienten der Fibrogammingruppe verweilten auch im MD 4 Tage kürzer im Krankenhaus. Weder experimentell noch im klinischen Alltag ist es momentan jedoch möglich, bei einem alkoholkranken Patienten präoperativ abzuschätzen, ob er durch einen größeren operativen Eingriff einen Faktor XIII-Mangel entwickelt. Wäre dies aber möglich, weisen diese Studienergebnisse daraufhin, dass alkoholranke Patienten, die perioperativ einen Faktor XIII-Mangel entwickeln, durch eine prophylaktische Gabe von Faktor XIII weniger Blut verlieren und eine verkürzte Krankenhausverweildauer aufweisen. Die Studie von Gődje et al. hat gezeigt, dass eine Substitutionstherapie erst effizient ist, wenn sich ein erworbener Faktor XIII-Mangel entwickelt <sup>(52)</sup>. Somit gilt es eine effiziente Faktor XIII-Gabe bei alkoholkranken Patienten zu ermitteln, die postoperativ einen Faktor XIII-Mangel aufweisen.

Die Aussagekraft der Ergebnisse ist zudem eingeschränkt, da bei den untersuchten Patienten seltener perioperative Blutungskomplikationen auftraten, als bei dem Hochrisikopatientenkollektiv, aufgrund des chronischen Alkoholabusus, zu erwarten war. Es ist zu empfehlen, dass der Effekt der prophylaktischen Faktor XIII-Gabe entweder bei einer größeren Patientenzahl oder bei einer Patientenklientel mit höherem Transfusionsbedarf untersucht wird. Eine Möglichkeit, Patienten mit höherem

Transfusionsbedarf zu untersuchen, würde darin bestehen, den Einfluss der prophylaktischen Gabe von Faktor XIII auf die Rate an Bluttransfusionen bei Patienten mit chronischem Alkoholabusus und einer Tumorresektion im unteren Verdauungstrakt zu prüfen.

Die Guidelines der Indikation für Transfusionen in der vorliegenden Studie unterscheiden sich zu den verwendeten Richtlinien in vorhergehenden Studien <sup>(52,54,55,71)</sup>. Verschiedene Faktoren können zusätzlich auf den perioperativen Blutverlust eingewirkt und den Transfusionsbedarf beeinflusst haben. Beispiele dafür sind vorbestehende bzw. durchgeführte Behandlung mit Koagulanzen, ausgenommen Vitamin-K-Antagonisten, oder antifibrinolytischen Substanzen, die weder ein Ausschlusskriterium darstellten noch detailliert dokumentiert wurden. Die Dokumentation des Infusionsregimes war ebenfalls lückenhaft. Jedoch konnte in der Studie von Fries et al. mit orthopädischen Patienten diesbezüglich festgestellt werden, dass die unterschiedlichen intravenösen Volumensubstitutionen keinen Einfluss auf die perioperative Veränderung der Hämostaseparameter, inklusive Faktor XIII, hatten <sup>(45)</sup>. Vitaminmangel, Mangelernährung und die Ungleichverteilung der Geschlechter <sup>(48)</sup> sind weitere Aspekte, die es in weiterführenden Studien zu bedenken gilt. Erhöhte Fibrinmonomere können ebenfalls ein Risikofaktor für unerwartete starke perioperative Blutungen darstellen <sup>(71)</sup>, diese wurden jedoch in dieser Studie nicht erhoben.

## 5.9. Resultat der Studie

Aufgrund der geringen Fallzahl dieser klinischen Studie konnte kein Effekt der prophylaktischen Gabe von Faktor XIII auf den perioperativen Blutverlust bei Patienten mit chronischem Alkoholkonsum mit Neck Dissection nachgewiesen werden. Die Ergebnisse der Studie lassen lediglich vermuten, dass durch die prophylaktische Applikation von Faktor XIII tendenziell der postoperative Blutverlust am 1. POD sowie die Krankenhausverweildauer bei Patienten mit chronischem Alkoholabusus mit Neck Dissection gesenkt werden kann. Die Studie zeigt darüber hinaus, dass bei alkoholkranken Patienten nach Neck Dissection bei 40 Prozent der Patienten ein postoperativer Faktor XIII-Mangel auftritt, der signifikant mit einem erhöhten intraoperativen und postoperativen Blutverlust am 2. POD einhergeht. Eine routinemäßige prophylaktische Substitution scheint aber nicht ratsam zu sein. Vielmehr sind bei alkoholkranken Patienten, die perioperativ im Rahmen größerer operativer

Eingriffe im Aerodigestivtrakt einen hohen Blutverlust haben, die Bestimmung des Faktor XIII-Plasmaspiegels neben den Standardgerinnungsfaktoren und die gezielte intra- und postoperative Applikation von Faktor XIII zu empfehlen.

Inwiefern eine prophylaktische Gabe von Faktor XIII Einfluss auf die perioperative Transfusionsrate nimmt, gilt es in einer klinisch randomisierten Studie mit höherer Patientenzahl zu überprüfen.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Vagts DA, Iber T, Nöldge-Schomburg GFE. Alkohol als perioperatives Problem in Anästhesiologie und Intensivmedizin. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2003;38(12):747-61.
2. Batra A, Müller CA, Mann K, Heinz A. Alcohol dependence and harmful use of alcohol - diagnosis and treatment options. *Dtsch Arztebl Int* 2016;113(17):301-10.
3. Drogen- und Suchtbericht Juni 2016. Paderborn: Die Drogenbeauftragte der Bundesregierung; Bundesministerium für Gesundheit 2016. (Accessed June 10, 2017, at [http://www.drogenbeauftragte.de/fileadmin/dateien-dba/Drogenbeauftragte/4\\_Presse/1\\_Pressemitteilungen/2016/2016\\_2/160928\\_Drogenbericht-2016\\_NEU\\_Sept.2016.pdf](http://www.drogenbeauftragte.de/fileadmin/dateien-dba/Drogenbeauftragte/4_Presse/1_Pressemitteilungen/2016/2016_2/160928_Drogenbericht-2016_NEU_Sept.2016.pdf))
4. Rundshagen I. Anästhesie und Analgesie bei Suchtpatienten. *Anästhesiol Intensivmed* 2011;52:508-19.
5. Sander M, Neumann T, von Dossow V, Schönfeld H, Lau A, Eggert V, Spies CD. Alkoholabusus - Risikofaktoren für die Anästhesie und Intensivmedizin. *Internist* 2006;47:332, 334-6, 338, passim.
6. American Psychiatric Association CoNaS. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV-R). *Am Psychiatric Assoc* 1994:181-3.
7. Tonnesen H. Alcohol abuse and postoperative morbidity. *Dan Med Bull* 2003;50(2):139-60.
8. Langelotz C, Viviano E. Wie sieht das optimale perioperative Vorgehen bei alkoholkranken Patienten aus? *Periop Med* 2009;1:107-11.
9. Spies C. Anästhesiologische Aspekte bei Alkoholmißbrauch. *Ther Umsch* 2000;57(4):261-3.
10. Spies C, Tonnesen H, Andreasson S, Helander A, Conigrave K. Perioperative morbidity and mortality in chronic alcoholic patients. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25:164S-70S.
11. Tonnesen H. The alcohol patient and surgery. *Alcohol Alcohol* 1999;34(2):148-52.
12. Spies CD, Rommelspacher H. Alcohol withdrawal in the surgical patient: prevention and treatment. *Anesth Analg* 1999;88(4):946-54.
13. Breuer JP, Neumann T, Heinz A, Kox WJ, Spies CD. [The alcoholic patient in the daily routine]. *Wien Klin Wochenschr* 2003;115(17-18):618-33.
14. Tonnesen H, Kehlet H. Preoperative alcoholism and postoperative morbidity. *Br J Surg* 1999;86(7):869-74.

15. Rubin R. Effect of ethanol on platelet function. *Alcohol Clin Exp Res* 1999;23(6):1114-8.
16. Singer MV, Teyssen S. *Alkohol und Alkoholfolgekrankheiten*. 2., vollständige, überarbeitete und aktualisierte Auflage. Heidelberg: Springer; 2005: 628.
17. Guidot DM, Mehta A. *Alcohol Use Disorders and the Lung. A Clinical and Pathophysiological Approach.*: Springer New York; 2014.
18. Tonnesen H, Pedersen A, Jensen MR, Moller A, Madsen JC. Ankle fractures and alcoholism. The influence of alcoholism on morbidity after malleolar fractures. *J Bone Joint Surg Br* 1991;73(3):511-3.
19. Tonnesen H, Petersen KR, Hojgaard L, Stokholm KH, Nielsen HJ, Knigge UP, Kehlet H. Postoperative morbidity among symptom-free alcohol misusers. *Lancet* 1992;340:334-7.
20. Schoenfeld H, Von Heymann C, Lau A, Krockner D, Neuner B, Schink T, Schwenk W, Spies CD. The effect of stress-reducing, low-dose ethanol infusion on frequency of bleeding complications in long-term alcoholic patients undergoing major surgery. *Am Surg* 2007;73(2):192-8.
21. Spies CD, Neuner B, Neumann T, Blum S, Müller C, Rommelspacher H, Rieger A, Sanft C, Specht M, Hannemann L, Striebel HW, Schaffartzik W. Intercurrent complications in chronic alcoholic men admitted to the intensive care unit following trauma. *Intensive Care Med* 1996;22(4):286-93.
22. Paull DE, Updyke GM, Davis CA, Adebajo SA. Complications and long-term survival for alcoholic patients with resectable lung cancer. *Am J Surg* 2004;188(5):553-9.
23. Neuenschwander AU, Pedersen JH, Krasnik M, Tonnesen H. Impaired postoperative outcome in chronic alcohol abusers after curative resection for lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;22(2):287-91.
24. Herold G. *Innere Medizin: unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung*. Köln: Herold, Gerd / Eigenverlag; 2012:886-890.
25. Siegmund S, Teyssen S, Singer MV. [Alcohol-associated organ damage. Health sequelae caused by moderate alcohol drinking]. *Internist* 2002;43(2):287-93.
26. Tonnesen H, Rosenberg J, Nielsen HJ, Rasmussen V, Hauge C, Pedersen IK, Kehlet H. Effect of preoperative abstinence on poor postoperative outcome in alcohol misusers: randomised controlled trial. *BMJ* 1999;318(7194):1311-6.
27. Spies CD, von Dossow V, Eggert V, Jetschmann G, El-Hilali R, Egert J, Fischer M, Schröder T, Höflich C, Sinha P, Paschen C, Mirsalim P, Brunsch R, Hopf J, Marks C, Wernecke KD, Pragst F, Ehrenreich H, Müller C, Tonnesen H, Oelkers W, Rohde W, Stein C, Kox WJ. Altered cell-mediated immunity and increased postoperative infection rate in long-term alcoholic patients. *Anesthesiology* 2004;100(5):1088-100.

28. Spies CD, Dubisz N, Funk W, Blum S, Müller C, Rommelspacher H, Brummer G, Specht H, Hannemann L, Striebel HW, Schaffartzik W. Prophylaxis of alcohol withdrawal syndrome in alcohol-dependent patients admitted to the intensive care unit after tumour resection. *Br J Anaesth* 1995;75(6):734-9.
29. Sonne NM, Tonnesen H. The influence of alcoholism on outcome after evacuation of subdural haematoma. *Br J Neurosurg* 1992;6(2):125-30.
30. Tonnesen H, Schutten BT, Tollund L, Hasselqvist P, Klintorp S. Influence of alcoholism on morbidity after transurethral prostatectomy. *Scand J Urol Nephrol* 1988;22(3):175-7.
31. Spies CD, Nordmann A, Brummer G, Marks C, Conrad C, Berger G, Runkel N, Neumann T, Müller C, Rommelspacher H, Specht M, Hannemann L, Striebel HW, Schaffartzik W. Intensive care unit stay is prolonged in chronic alcoholic men following tumor resection of the upper digestive tract. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996;40(6):649-56.
32. Meyer M. [Molecular biology of haemostasis: fibrinogen, factor XIII]. *Hamostaseologie* 2004;24(2):108-15.
33. Theusinger OM, Baulig W, Asmis LM, Seifert B, Spahn DR. In vitro factor XIII supplementation increases clot firmness in Rotation Thromboelastometry (ROTEM). *Thromb Haemost* 2010;104(2):385-91.
34. Dufner GS, Marbet GA. [Factor XIII in man: a review]. *Hamostaseologie* 2002;22(1):11-9.
35. Koseki-Kuno S, Yamakawa M, Dickneite G, Ichinose A. Factor XIII A subunit-deficient mice developed severe uterine bleeding events and subsequent spontaneous miscarriages. *Blood* 2003;102(13):4410-2.
36. Dardik R, Solomon A, Loscalzo J, Eskaraev R, Bialik A, Goldberg I, Schiby G, Inbal A. Novel proangiogenic effect of factor XIII associated with suppression of thrombospondin 1 expression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23(8):1472-7.
37. Saito H, Fukushima R, Kobori O, Kawano N, Muto T, Morioka Y. Marked and prolonged depression of factor XIII after esophageal resection. *Surg Today* 1992;22(3):201-6.
38. Matsuka YV, Anderson ET, Milner-Fish T, Ooi P, Baker S. Staphylococcus aureus fibronectin-binding protein serves as a substrate for coagulation factor XIIIa: evidence for factor XIIIa-catalyzed covalent cross-linking to fibronectin and fibrin. *Biochemistry* 2003;42(49):14643-52.
39. Egbring R, Kroniger A, Seitz R. Factor XIII deficiency: pathogenic mechanisms and clinical significance. *Semin Thromb Hemost* 1996;22(5):419-25.
40. Gerlach R, Raabe A, Zimmermann M, Siegemund A, Seifert V. Factor XIII deficiency and postoperative hemorrhage after neurosurgical procedures. *Surg Neurol* 2000;54(3):260-6.

41. Weber CF, Jambor C, Marquardt M, Gorlinger K, Zwissler B. [Thrombelastometric detection of factor XIII deficiency]. *Anaesthesist* 2008;57(5):487-90.
42. Hsieh L, Nugent D. Factor XIII deficiency. *Haemophilia* 2008;14(6):1190-200.
43. Levy JH, Greenberg C. Biology of Factor XIII and clinical manifestations of Factor XIII deficiency. *Transfusion* 2013;53(5):1120-31.
44. Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. 4. überarbeitete und aktualisierte Auflage. 2014. (Accessed June 10, 2017, at [http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/downloads/QLL\\_Haemotherapie\\_2014.pdf](http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/QLL_Haemotherapie_2014.pdf))
45. Fries D, Streif W, Margreiter J, Klingler A, Kühbacher G, Schobersberger W, Wirleitner B, Innerhofer P. The effects of perioperatively administered crystalloids and colloids on concentrations of molecular markers of activated coagulation and fibrinolysis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2004;15(3):213-9.
46. Godje O, Haushofer M, Lamm P, Reichart B. The effect of factor XIII on bleeding in coronary surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 1998;46(5):263-7.
47. Gerlach R, Tolle F, Raabe A, Zimmermann M, Siegemund A, Seifert V. Increased risk for postoperative hemorrhage after intracranial surgery in patients with decreased factor XIII activity: implications of a prospective study. *Stroke* 2002;33(6):1618-23.
48. Shainoff JR, Estafanous FG, Yared JP, DiBello PM, Kottke-Marchant K, Loop FD. Low factor XIII levels are associated with increased blood loss after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108(3):437-45.
49. Chandler WL, Patel MA, Gravelle L, Soltow L, Lewis K, Bishop PD, Spiess BD. Factor XIII and clot strength after cardiopulmonary bypass. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2001;12(2):101-8.
50. Menges T, von Lessen A, Welters I, Wagner RM, Ruwoldt R, Boldt J, Hempelmann G. [Intracranial hemorrhage and hemostasis. Monitoring patients after intracranial hemorrhage by determination and follow-up of activation products of blood coagulation]. *Infusionsther Transfusionsmed* 1994;21(4):244-50.
51. Teich M, Longin E, Dempfle CE, König S. Factor XIII deficiency associated with valproate treatment. *Epilepsia* 2004;45(2):187-9.
52. Godje O, Gallmeier U, Schelian M, Grunewald M, Mair H. Coagulation factor XIII reduces postoperative bleeding after coronary surgery with extracorporeal circulation. *Thorac Cardiovasc Surg* 2006;54(1):26-33.
53. Nielsen VG, Gurley WQ Jr, Burch TM. The impact of factor XIII on coagulation kinetics and clot strength determined by thrombelastography. *Anesth Analg* 2004;99(1):120-3.



54. Korte WC, Szadkowski C, Gähler A, Gabi K, Kownacki E, Eder M, Degiacomi P, Zoller N, Devay J, Lange J, Schnider T. Factor XIII substitution in surgical cancer patients at high risk for intraoperative bleeding. *Anesthesiology* 2009;110(2):239-45.
55. Karkouti K, von Heymann C, Jespersen CM, Korte W, Levy JH, Ranucci M, Sellke FW, Song HK. Efficacy and safety of recombinant factor XIII on reducing blood transfusions in cardiac surgery: a randomized, placebo-controlled, multicenter clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;146(4):927-39.
56. Brockmeier SJ, Schwub D, Gloddek B. [Is the use of factor XIII for delayed wound healing in patients with head-neck tumors of value?]. *Laryngorhinootologie* 1998;77(12):715-8.
57. Born P, Lippl F, Ulm K, Gerein P, Lersch C, Eckel F, Fischer G, Sandschin W, Dlaska U, Classen M. Reduced levels of coagulation factor XIII in patients with advanced tumor disease. *Hepatogastroenterology* 2000;47(31):194-8.
58. Blome M, Isgro F, Kiessling AH, Skuras J, Haubelt H, Hellstern P, Saggau W. Relationship between factor XIII activity, fibrinogen, haemostasis screening tests and postoperative bleeding in cardiopulmonary bypass surgery. *Thromb Haemost* 2005;93(6):1101-7.
59. Gasser G, Mossig H, Fischer M, Eidler R, Klaring W, Lurf H. [Modification of suprapubic prostatectomy using a biological gluing technic]. *Wien Klin Wochenschr* 1983;95(12):399-403.
60. Rousou J, Levitsky S, Gonzalez-Lavin L, Cosgrove D, Magilligan D, Weldon C, Hiebert C, Hess P, Joyce L, Bergsland J. Randomized clinical trial of fibrin sealant in patients undergoing re sternotomy or reoperation after cardiac operations. A multicenter study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;97(2):194-203.
61. Saunders JB, Aasland OG, Babor TF, de la Fuente JR, Grant M. Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption--II. *Addiction* 1993;88(6):791-804.
62. Alcohol screening and Brief Intervention (SBI) for Trauma Patients. (Accessed June 10, 2017, at <https://www.facs.org/~media/files/quality%20programs/trauma/publications/sbirtguide.ashx>)
63. Ewing JA. Detecting alcoholism. The CAGE questionnaire. *JAMA* 1984;252(14):1905-7.
64. Gebrauchsinformation und Fachinformation Fibrogammin® 250/1250 CSL Behring. Frankfurt: Rote Liste Service GmbH. 2015. (Accessed June 10, 2017, at [http://www.cslbehring.de/docs/624/734/Fachinformation\\_Fibrogammin.pdf](http://www.cslbehring.de/docs/624/734/Fachinformation_Fibrogammin.pdf))

65. Lotfi R, Klüter H, Sireis W, Seifried E, Schrezenmeier H. Transfusionsassoziierte Risiken; Update 2014. *Klinikarzt* 2014;43(1):42-7.
66. Guest JF, Ruiz FJ, Tang R, Wang JY, Changchien CR, Wexner S, Choti MA. Cost implications of post-surgical morbidity following blood transfusion in cancer patients undergoing elective colorectal resection: an evaluation in the US hospital setting. *Curr Med Res Opin* 2005;21(3):447-55.
67. Stopinski J, Staib I, Weissbach M. [Do nicotine and alcohol abuse effect the occurrence of postoperative bacterial infections?]. *Langenbecks Arch Chir* 1993;378(2):125-8.
68. Song SW, Burm JS, Yang WY, Kang SY. Minimally Invasive Excision of Epidermal Cysts through a Small Hole Made by a CO2 Laser. *Arch Plast Surg* 2014;41(1):85-8.
69. Spies CD, Dubisz N, Neumann T, Blum S, Müller C, Rommelspacher H, Brummer G, Specht M, Sanft C, Hannemann L, Striebel HW, Schaffartzik W. Therapy of alcohol withdrawal syndrome in intensive care unit patients following trauma: results of a prospective, randomized trial. *Crit Care Med* 1996;24(3):414-22.
70. Idris Z, Muzaimi M, Hussin S, Mahmood WH, Abdullah WZ. Association of perioperative factor XIII activity levels and other haemostatic markers with the risk of postoperative intracranial haematoma in a selected cohort of neurosurgical patients. *Acta Neurochir* 2012;154(5):887-93; discussion 893-4.
71. Wettstein P, Haeberli A, Stutz M, Rohner M, Corbetta C, Gabi K, Schnider T, Korte W. Decreased factor XIII availability for thrombin and early loss of clot firmness in patients with unexplained intraoperative bleeding. *Anesth Analg* 2004;99(5):1564-9; table of contents.
72. Ichinose A. Hemorrhagic acquired factor XIII (13) deficiency and acquired hemorrhaphilia 13 revisited. *Semin Thromb Hemost* 2011;37(4):382-8.

## 7. Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Julia Wolfram, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Einfluss der prophylaktischen Gabe von Faktor XIII auf den perioperativen Blutverlust und die Rate an Bluttransfusionen bei Patienten mit chronischem Alkoholkonsum mit Neck Dissection“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE - [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## **8. Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.



## 9. Danksagung

Ich danke Frau Professor Dr. med. Claudia Spies aufrichtig für die Überlassung des interessanten Themas sowie ihre Unterstützung bis zur endgültigen Durchsicht meiner Arbeit.

Frau Dr. med. Katharina Chalk gilt mein besonderer Dank, da sie diese Studie über den gesamten Zeitraum hinweg betreut hat und mir mit wertvollen Hinweisen bei der Lösung aller im Zusammenhang mit dieser Arbeit anstehenden Probleme zur Seite stand. Vielen Dank für die Geduld und Mühen.

Bedanken möchte ich mich darüber hinaus bei den Mitarbeitern der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin, Klinik für Hals- Nasen- Ohrenheilkunde und Klinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie und plastische Operationen sowie dem Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der CHARITÉ- Universitätsmedizin Berlin und Herrn Prof. Wernecke, ohne die diese Studie nicht hätte durchgeführt werden können.

Meine Freunde und mein Freund haben mich bei der Durchführung der Promotionsarbeit stets motiviert und aufgebaut. Ohne euer Engagement, eure hilfreiche Kritik, euren liebevollsten Druck und die aufmunternden Worte hätte ich mein Ziel nicht verwirklichen können. Dafür möchte ich mich bei euch ganz herzlich bedanken. Ich bin froh, dass es euch gibt.

Zuletzt bedanke ich mich von ganzem Herzen bei meiner Familie und möchte diese Arbeit meinen Eltern und Großeltern widmen, die immer für mich da sind.