

2. Herleitung der Aufgabenstellung

2.1. Einfluss einer Faktor XIII-Prophylaxe auf das Auftreten von Wundheilungsstörungen nach Tumorresektion im Kopf-Hals-Bereich

2.1.1. Zielstellung und Durchführung einer randomisierten, prospektiven Studie an der HNO-Klinik der Charité

Durch großzügige radikale Tumorexzision maligner T3- und T4-Tumore im Kopf-Hals-Bereich und Sanierung der Lymphabflusswege mit anschließender plastischer Rekonstruktion ist eine definitive Versorgung des Defektes in einer operativen Sitzung möglich. Hierbei entstehen jedoch durch die Tumorentfernung, Ausräumung der regionalen Lymphknoten und die Hebung von Lappen aus der Kopf-, Hals-, Brust- und Rückenregion oder beim Einsatz von freien Gewebetransplantaten mit Mikrogefäßanastomosen große Wundflächen. Hinzu kommt, dass sich ein großer Teil des Patientenlientels aus einer Risikogruppe mit Folgeerkrankungen durch starken Nikotin- und Alkoholabusus rekrutiert. Hierin finden sich weitere Störfaktoren für die postoperative Wundheilung. Dabei ist insbesondere die häufig eingeschränkte Leberfunktion durch chronischen Alkoholabusus zu erwähnen.

Dieser Ansatz war der Ausgangspunkt für eine kontrollierte Untersuchung unter der Annahme der Förderung der Wundheilung nach ausgedehnten Malignomresektionen durch eine prophylaktische, postoperative Faktor XIII-Substitution.

100 Tumorpatienten der HNO-Klinik der Charité wurden hinsichtlich ihrer postoperativen Wundheilung untersucht, wobei randomisiert 50 Patienten mit Faktor XIII-Konzentrat (Fibrogammin® HS- Centeon Pharma, Marburg; 1250 IE i.v. am 2., 4. und 6. postoperativen Tag) substituiert wurden, während 50 Patienten der Placebogruppe zugeteilt wurden.

Es erfolgte weiterhin die Einteilung entsprechend eines Risikoscores nach MISHIMA nach dem Risiko für das Auftreten von Wundheilungsstörungen in eine Niedrig- und eine Hochrisikogruppe.

Einflussfaktoren wie Alter, Geschlecht, Art und Stadium der Tumorerkrankung sowie Art und Dauer der Operation waren in der Kontroll- und Verumgruppe gleich verteilt. Die perioperative Antibiose, Magenulkus- und Thromboseprophylaxe erfolgte nach einheitlichem Schema.

2. Herleitung der Aufgabenstellung

2.1.2. Ergebnisse der Vorstudie

Die Faktor XIII-Plasmaaktivität erwies sich nicht als ein geeigneter Parameter zur Prognose der Wundheilung. Nach initialem Abfall postoperativ erfolgte eine Normalisierung auf das präoperativ normale Niveau innerhalb von 14 Tagen sowohl in der Verum- als auch in der Kontrollgruppe. Die Erhöhung des Plasmaspiegels um ca. 30% in der Verumgruppe war bei starker Streuung der Werte innerhalb des Normbereiches nicht signifikant.

Nach der Bewertung anhand des Risikoscores für das Auftreten von Wundheilungsstörungen wurden 58,9% der Patienten der Niedrigrisikogruppe und 41,1% der Hochrisikogruppe zugeteilt. Die Verteilung in Kontroll- und Verumgruppe war vergleichbar.

Bezüglich der Wundheilung traten bei Niedrigrisikopatienten nur geringe Unterschiede in der Kontroll- und Verumgruppe auf.

Niedrigrisikogruppe	Kontrollgruppe	Verumgruppe
Primäre Wundheilung	71,4%	72%
Komplikationslose sekundäre Wundheilung	3,6%	12%
Größere lokale Komplikationen	25%	16%

Tabelle 2: Wundheilung bei Patienten der Niedrigrisikogruppe

Hingegen war die Auswertung der Hochrisikopatienten von größerem Interesse. Es traten signifikant weniger Wundheilungsstörungen, insbesondere weniger größere lokale Komplikationen wie diffuse Hämatome und Fistelbildungen, auf.

Hochrisikogruppe	Kontrollgruppe	Verumgruppe
Primäre Wundheilung	35,3%	50%
Komplikationslose sekundäre Wundheilung	6,9%	20%
Größere lokale Komplikationen	57,8%	30%

Tabelle 3: Wundheilung bei Patienten der Hochrisikogruppe

So konnte abschließend festgestellt werden, dass sich eine Faktor XIII-Substitution nach ausgedehnten Malignomresektionen im Kopf-Hals-Bereich bei Hochrisikopatienten unabhängig von der prä- oder postoperativen Faktor XIII-Plasmaaktivität zur Prophylaxe von Wundheilungsstörungen als sinnvoll erweist [15].

2.2. Liefert die Bestimmung von „lokalem“ Faktor XIII einen Prognosefaktor für das Auftreten von Wundheilungsstörungen?

Nachdem sich in der oben beschriebenen Studie die Faktor XIII-Plasmaaktivität nicht als geeigneter Prognoseparameter für das Auftreten von Wundheilungsstörungen erwiesen hat, andererseits aber der positive Effekt einer Substitution zur Prophylaxe von Wundheilungsstörungen nachgewiesen wurde, stellte sich die Frage, ob Bestimmungen der Faktor XIII-Konzentration in anderen Proben eine Prognose bezüglich der Wundheilung zulassen.

Faktor XIII nimmt mit der Stimulation der Einwanderung von Fibroblasten ins Wundgebiet und der Anregung zu deren Proliferation und Förderung der Kollagensynthese, sowie mit dem Einfluss auf die endotheliale Barriere unterschiedliche Funktionen im komplexen Wundheilungsprozess wahr. So sind eine Konzentrationserhöhung und ein vermehrter Verbrauch von Faktor XIII in einem größeren Wundgebiet anzunehmen.

Hierbei stellt sich nun die Frage, ob Unterschiede in der lokalen Faktor XIII-Konzentration aufzuzeichnen sind und ob ein relativer Faktor XIII-Mangel im Wundgebiet Wundheilungsstörungen zur Folge hat. Um diese Fragen zu beantworten, erfolgten Untersuchungen zur Faktor XIII-Konzentration in nach ausgedehnten Tumorresektionen im Kopf-Hals-Bereich drainierten Wundsekreten und in intraoperativ gewonnenen Gewebeproben.

Die Zielstellung dieser Arbeit lässt sich wie folgt zusammenfassen:

1. erneute Untersuchung der Faktor XIII-Aktivität im Plasma bei HNO-Tumorpatienten nach ausgedehnter Malignomresektion
2. Untersuchung der Faktor XIII-Konzentration im Wundsekret
3. Untersuchung der Faktor XIII-Konzentration in Gewebeproben
4. Klinische Beurteilung der Wundheilung und Einschätzung der Bestimmung der Faktor XIII-Konzentration in unterschiedlichen Proben hinsichtlich der Prognose für das Auftreten von Wundheilungsstörungen