

5. Diskussion

5.1. Diagnose und Therapie

Die für diese Arbeit erhobenen Daten werden im folgenden mit den Daten der Faktor XIII-Studie aus der HNO-Klinik der Charité verglichen, welche im Vorfeld dieser Arbeit den Effekt einer Faktor XIII-Substitution auf die Wundheilung bei HNO-Tumorpatienten untersucht hat [15]. Andere Arbeiten mit einer entsprechenden Risikoeinteilung bei gleichem Patientengut sind in der Literatur nicht beschrieben.

5.1.1. Verteilung der Kopf-Hals-Tumoren

Oro-, Hypopharynx- und Larynxmalignome machten den größten Anteil der behandelten Tumoren aus. Es wurden 59,4% der Niedrigrisikopatienten und 80,8% der Hochrisikopatienten an einem Tumor dieser Lokalisationen operiert. In der Vorstudie war dieser Anteil höher (85,1% in der Niedrigrisikogruppe, 95% in der Hochrisikogruppe).

Ein relativ hoher Anteil der Patienten hatte einen Primärtumor im Bereich der Mundhöhle (21,9% in der Niedrigrisiko- und 19,2% in der Hochrisikogruppe), in der Vorstudie wurden keine Patienten mit einer derartigen Tumorlokalisation behandelt.

5.1.2. Tumorstaging

Es dominierten beim Tumorstaging die fortgeschrittenen Stadien T3 und T4 mit lokoregionärer Lymphknotenmetastasierung der Stadien N2 und N3. Dabei war die Verteilung innerhalb der Risikogruppen vergleichbar mit der anfangs beschriebenen Vorstudie.

Bezüglich des Stadiums des Primärtumors fanden sich in der Hochrisikogruppe 85,7% T3- und T4-Tumoren, in der anfangs beschriebenen Vorstudie waren es bei den Hochrisikopatienten 94,1% in der Kontroll- und 90% in der Verumgruppe mit diesem Tumorstadium. Bei den Niedrigrisikopatienten hatten 55% ein Stadium T3 oder T4, in der Vorstudie waren es 60,7%, bzw. 72% in Kontroll- und Verumgruppe.

Bezüglich der Lymphknotenmetastasierung bestand bei 60,7% der Hochrisikopatienten ein Stadium N2 oder N3. In der Vorstudie waren es in dieser Risikogruppe 47,1% in der Kontroll- und 60% in der Verumgruppe. Bei den Niedrigrisikopatienten waren 52,5% der Patienten dem Stadium N2 oder N3 zuzuordnen, vergleichbare Anteile fanden sich in der Vorstudie bei den Niedrigrisikopatienten der Verumgruppe (52%), während die Niedrigrisikopatienten der Kontrollgruppe nur zu 25% ein Stadium N2 oder N3 hatten.

5. Diskussion

Ein häufigeres Auftreten höherer Tumorstadien und ausgedehnterer Lymphknotenmetastasierung in der Hochrisikogruppe verglichen mit der Niedrigrisikogruppe findet sich in beiden Untersuchungen. Das häufigere Auftreten der schlechteren Stadien in der Vorstudie mag darauf beruhen, dass es sich bei den behandelten Tumoren überwiegend um Oro-, Hypopharynx- und Larynxmalignome handelte. Bei diesen Tumorlokalisationen überwiegen die höheren Stadien (T3/4, N2/3) zum Diagnosezeitpunkt [41].

5.1.3. Histologie

Sowohl bei meinen Untersuchungen als auch in der Vorstudie handelte es sich fast ausschließlich um Plattenepithelkarzinome unterschiedlicher Differenzierung, was durch die überwiegende Tumorlokalisation in der Mundhöhle, im Pharynx und im Larynx bedingt ist.

5.1.4. Operative Therapie

Aufgrund der größeren Anzahl höherer Tumorstadien in der Vorstudie, insbesondere bei den Oro- und Hypopharynxmalignomen, war bei diesen Patienten häufiger eine ausgedehnte Tumorresektion nach Pharyngotomie oder Wangenaufklappung erforderlich, welche dann eine plastische Deckung (Temporalismuskellappen, infrahyoidaler Muskellappen, Myokutanlappen vom M. pectoralis major oder M. latissimus dorsi) notwendig machte. Eine solche plastische Rekonstruktion war bei 16,2% der von mir untersuchten Patienten nötig, während es in der Vorstudie bei 52,7% der Patienten der Fall war.

5.2. Risikogruppenzuordnung

Die erhobenen Daten werden im folgenden mit den Daten der Faktor XIII-Studie verglichen, welche im Vorfeld dieser Arbeit den Effekt einer Faktor XIII-Substitution auf die Wundheilung bei HNO-Tumorpatienten untersucht hat [15]. Anderweitige Literaturquellen mit vergleichbarem Patienten Klientel fanden sich nicht.

Von den 68 untersuchten Patienten wurden 40 Patienten (58,8%) der Niedrigrisikogruppe zugeordnet und 28 Patienten (41,2%) der Hochrisikogruppe. Diese Verteilung entspricht genau der Verteilung in der Vorstudie (58,9% Niedrigrisikopatienten versus 41,1% Hochrisikopatienten).

5.2.1. Altersverteilung

Die Altersverteilung der Patienten in den Risikogruppen unterschied sich nur wenig von der Vorstudie, wobei die von mir untersuchten Patienten etwas älter waren. Der Median lag bei meinen Untersuchungen in beiden Risikogruppen bei 60 Jahren, in der Vorstudie bei 57 Jahren in der Niedrigrisikogruppe und bei 56 Jahren in der Hochrisikogruppe.

5.2.2. Geschlechtsverteilung

Die Geschlechtsverteilung in der Niedrigrisikogruppe ist der der Vorstudie entsprechend. Es waren bei beiden Untersuchungen 75% der Patienten männlich und 25% weiblich. Bei den Hochrisikopatienten waren es in der Vorstudie 21,6% weibliche und 78,4% männliche Patienten, während bei meinen Untersuchungen in dieser Gruppe 39,3% der Patienten Frauen und 60,7% Männer waren. Unterschiede lassen sich hier durch den insgesamt höheren Anteil weiblicher Patienten bei meinen Untersuchungen (31% versus 23,3% in der Vorstudie) erklären. Weiterhin war der Anteil der Frauen, die der Hochrisikogruppe zuzuordnen waren, höher (52,4%) als in der Vorstudie (38,1%) und der Anteil der Männer, die der Hochrisikogruppe zuzuordnen waren geringer (36,2%) als in der Vorstudie (42%).

5.2.3. Präoperative Anämie

Auffallend bei meinen Untersuchungen war, dass Hochrisikopatienten präoperativ signifikant häufiger Hämoglobinwerte im Normbereich aufwiesen als Niedrigrisikopatienten. Diese Aussage deckt sich nicht mit der Vorstudie, dort waren die präoperativen Hämoglobinwerte in der Hochrisikogruppe deutlich vermindert.

5.2.4. Nebenerkrankungen

Patienten der Hochrisikogruppe litten signifikant häufiger unter *Ulcera ventriculi et duodeni* und waren signifikant häufiger kachektisch. Dieses traf auch auf die Hochrisikopatienten der Vorstudie zu. Eine Erklärung ist das signifikant fortgeschrittenere Tumorstadium bei Therapiebeginn.

Ebenfalls fanden sich wie auch in der Vorstudie Patienten mit vorbehandelten Malignomen im Kopf-Hals-Bereich vermehrt in der Hochrisikogruppe wieder, allerdings wurden diesbezügliche Aussagen über signifikante Unterschiede in der Vorstudie nicht getroffen.

5.2.5. Operationsdauer

Hinsichtlich der Operationsdauer ergibt sich ein großer Einfluss auf die Risikogruppenzuteilung. Bei den meisten der Hochrisikopatienten bestand eine Operationsdauer von mehr als 5 Stunden (75% der Hochrisikopatienten meiner Untersuchungen und der Vorstudie), während dieser Anteil bei den Niedrigrisikopatienten geringer war (37,5% versus 47% in der Vorstudie). Dies ist durch die ausgedehnte stadiengerechte Tumorresektion (Wangenaufklappung, Unterkieferresection, laterale Pharyngotomie) zum Teil kombiniert mit plastischer Deckung (myofaszialer M.-temporalis-Lappen, infrahyoidaler Muskellappen, fasziokutaner Radialislappen mit Mikrogefäßanastomosen) sowie mindestens einseitiger Neck dissection zurückzuführen.

5.2.6. Frühe Zweitoperation

Bei 5% der Niedrigrisikopatienten und bei 21,4% der Hochrisikopatienten kam es zu revisionsbedürftigen Komplikationen. Es wurden im Wesentlichen Wundrevisionen bei Nachblutungen im Sinne ausgedehnter Hämatombildungen durchgeführt.

In der Vorstudie war bei den Niedrigrisikopatienten in keinem Fall eine frühe Zweitoperation notwendig. In der Hochrisikogruppe kam es in 12,8% der Fälle zu operationsbedürftigen Komplikationen, hierbei handelte es sich bei 8,5% der Patienten um Wundrevisionen bei ausgedehnter Hämatombildung und bei 4,3% um Wundrevisionen bei konservativ nicht therapierbaren Fisteln.

5.2.7. Menge der Blutproduktesubstitution

Die Menge der Blutproduktesubstitution (Erythrozytenkonzentrat und FFP) als indirektes Maß für den intraoperativen Blutverlust erwies sich als großer Einflussfaktor auf die Wundheilung und ging mit entsprechend hohem Punktwert in den Risikoscore ein. Obwohl in der Hochrisikogruppe der präoperative Hämoglobinwert bei den von mir untersuchten Patienten höher war, war die Menge der Blutproduktesubstitution mit den in der Vorstudie erhobenen Daten annähernd vergleichbar. 82,2% der Patienten wurden mit 1000-3000 ml substituiert, in der Vorstudie waren es 70,3%. Bei den Niedrigrisikopatienten war jedoch eine deutlich geringere Substitutionsmenge notwendig (27,5% erhielten 1000-2000ml, keiner mehr als 2000ml). Unterschiede zur Vorstudie (45% erhielten 1000-3000ml) sind durch eine geringere Anzahl aufwendiger Operationsmethoden (Wangenaufklappung, Pharyngotomie und plastische Defektdeckungen) zu erklären. Durch die aufwendigere und großflächigere Tumorresektion und die nachfolgend teilweise aufwendige Defektdeckung durch Lappenplastiken bei den häufiger in

5. Diskussion

höheren Tumorstadien zur Diagnose gelangten Hochrisikopatienten sind die Unterschiede zwischen den Risikogruppen zu erklären.

5.2.8. Systemische postoperative Komplikationen

Bei 10,7% der Hochrisikopatienten kam es zu systemischen Komplikationen, in der Niedrigrisikogruppe traten keine auf. In der Vorstudie waren es 8,6% in der Hochrisikogruppe und 3,7 % in der Niedrigrisikogruppe.

5.3. Faktor XIII-Aktivität im Plasma

5.3.1. Präoperativer Ausgangswert

Betrachtet man alle Patienten (n=68), so liegen bei den hier erfolgten Untersuchungen die präoperativen Faktor XIII-Werte zwischen 66 und 197% mit einem Median von 113%.

Eine Übersicht über die in der Literatur angegebenen konkreten präoperativen Faktor XIII-Werte bietet die folgende Tabelle:

Autor	Eingriff	Anzahl der Patienten	Faktor XIII präoperativ
Gierhake et al. 1970 [46]	breites allgemeinchirurgisches Operationsspektrum	44/140 54/140 42/140	40-91% 92-104% 105-143%
Fürstenberg et al. 1975 [40]	Magenoperationen Gallenoperationen	62 44	Mittelwert: 85% Mittelwert: 100%
Meyer et al. 1999 [82]	Operation eines Ösophaguskarzinoms	18	90-120% (aus graphischer Darstellung entnommen)
Wozniak et al. 1997 [125]	Herzoperation bei Neugeborenen oder Kleinkindern	40	Mittelwerte: 55% bzw. 80%
Gödje et al. 1999 [48]	Aortokoronare Bypassoperation	11	Mittelwert: 88,7%
Bomnüter 2004 [11]	Operation von Druckgeschwüren bei Querschnittsgelähmten	285	51-234% Mittelwert: 108,2% Median: 103%
Brockmeier 1999 [13]	Tumoresektion und Neck dissection bei Kopf-Hals- Tumoren	22	79-150%

Tabelle 29: Literaturangaben zu präoperativen Faktor XIII-Werten

5. Diskussion

Vergleichbare Arbeiten findet man in der Literatur nicht vor 1970, da erstmalig 1968 ein für die klinische Anwendung praktikables, quantitatives Testverfahren, nämlich ein immunologischer Hemmtest veröffentlicht wurde [10].

So wurden in den beiden ältesten Untersuchungen von GIERHAKE [46] und FÜRSTENBERG [40] die Faktor XIII-Aktivitäten mit dem immunologischen Hemmtest bestimmt. Die Werte lagen insbesondere bei GIERHAKE deutlich niedriger als bei meinen Untersuchungen, wo sich bei nur 1,36% aller Patienten präoperative Ausgangswerte unter 70% fanden. Inwieweit dies den unterschiedlichen Messmethoden anzulasten ist, bleibt unklar, da vergleichende Untersuchungen beider Verfahren nicht in der Literatur beschrieben sind.

Seit Anfang der 90er Jahre wird mit dem Berichrom® Faktor XIII-Test nach FICKENSCHER [34, 35] praktisch nur noch das gleiche Testverfahren wie bei den hier erfolgten Untersuchungen angewendet [11, 13, 48, 82, 125].

Zusammenfassend kann man feststellen, dass sich trotz eines anderen Patientengutes wesentliche Unterschiede nur bei Neugeborenen und Kleinkindern mit physiologisch niedrigeren Werten finden [125]. Neugeborene weisen im Mittel 36% niedrigere Faktor XIII-Aktivitäten auf als Erwachsene und Erwachsenenwerte werden erst mit 8-9 Jahren erreicht [62].

Insbesondere Patienten, die ebenfalls an Kopf-Hals-Tumoren operiert wurden, hatten vergleichbare präoperative Faktor XIII-Werte [13].

Eine große Streuung der Werte mit Faktor XIII-Aktivitäten ober- und unterhalb des Referenzbereiches von 70-130% findet sich ebenfalls in allen anderen Arbeiten wieder, wobei die absolute Streubreite von der Fallzahl abhängig zu sein scheint.

5.3.1.1. Risikogruppen

Bei den Hochrisikopatienten (n=28) reichen die präoperativen Faktor XIII-Werte von 70 bis 197%, der Median liegt bei 104,5%. Die präoperativen Faktor XIII-Werte der Niedrigrisikogruppe (n=40) liegen zwischen 66 und 190%, der Median bei 121,5%. Unterschiede zwischen den Risikogruppen waren erkennbar, jedoch nicht signifikant (p=0,077).

Nach gleichem Risikoscore erfolgte die Unterteilung bei folgenden Arbeiten:

5. Diskussion

Autor	Eingriff	Risikogruppe	Faktor XIII präoperativ
Schramm et al. 1977 [102]	Laparotomie n=43	1. Normales Risiko einer Wundruptur 2. Hohes Risiko ohne Wundruptur 3. Hohes Risiko mit Wundruptur	Mittelwert: 100% Mittelwert: 75% Mittelwert: 66%
Chaoui, Ziemer, Lammert- Vorstudie 1999 [15]	Tumorresektion und Neck dissection im Kopf-Hals-Bereich n=95	1. Hochrisikogruppe 2. Niedrigrisikogruppe	73-164% Mittelwert: 109% 68-190% Mittelwert: 115%

Tabelle 30: Literaturangaben zu präoperativen Faktor XIII-Werten nach Einteilung mittels Risikoscore

Die Werte in der von SCHRAMM [102] durchgeführten Studie liegen unter den hier erhobenen, wobei mit der Rocket-Elektrophorese eine andere Messmethode angewandt wurde. Für diese Methode gibt der Hersteller (Dade Behring) des hier angewandten Tests einen Korrelationskoeffizienten von 0,8 bis 0,95 an [21]. Damit entspricht nach Umrechnung die Größenordnung den hier gemessenen Werten. Die Hochrisikopatienten in der oben beschriebenen Untersuchung weisen deutlich niedrigere Faktor XIII-Ausgangskonzentrationen auf als Patienten mit normalem Risiko einer Bauchwandruptur. Diese Aussage stützt die auch von mir beobachteten niedrigeren Faktor XIII-Ausgangswerte in der Hochrisikogruppe, jedoch handelte es sich um ein anderes Patientengut.

Eine Unterteilung bei gleichem Patientenlientel erfolgte nur in der im Vorfeld dieser Arbeit an der Charité durchgeführten Studie zum Einfluss einer Faktor XIII-Substitution auf die Wundheilung bei Patienten nach Resektion von Tumoren im Kopf-Hals-Bereich. Die hier beschriebenen Faktor XIII-Ausgangswerte entsprachen im Wesentlichen denen meiner Untersuchungen [15].

5.3.1.2. Substitution mit Faktor XIII-Konzentrat

Die präoperativen Faktor XIII-Ausgangswerte lagen bei Patienten, die postoperativ kein Fibrogammin® erhielten (n=51) zwischen 66 und 197% mit einem Median von 114%. Bei den Patienten, die Fibrogammin® erhielten (n=17) lagen die Werte zwischen 75 und 190%, der Median lag bei 107%, also etwas niedriger. Dieser Unterschied war nicht signifikant.

5. Diskussion

Autor	Eingriff	Substitutionskriterium	Faktor XIII präoperativ
Baer et al. 1980 [5]	Abdominelle und gefäßchirurgische Eingriffe	FXIII präoperativ oder bis zum 5. postoperativen Tag <87,5%	Mittelwert: 89%
Bomnüter 2004 [11]	Operation von Druckgeschwüren bei Querschnittsgelähmten	FXIII präoperativ <85% n=51	48-85% Mittelwert: 71,6%
Schwab et al. 1999 [104]	Operation einer Defektpseudarthrose an langen Röhrenknochen	randomisiert n=13	im unteren Normbereich
Gödje et al. 1999 [48]	Aortokoronare Bypassoperation	randomisiert n=11	Mittelwert: 96%
Chaoui, Ziemer, Lammert- Vorstudie 1999 [15]	Tumoresektion und Neck dissection im Kopf-Hals-Bereich	randomisiert n=50	73-190% Mittelwert: 112%

Tabelle 31: Literaturangaben zu präoperativen Faktor XIII-Werten bei Patienten mit Faktor XIII-Substitution

Da zum einen bei den oben genannten Studien teilweise unterschiedliche Substitutionskriterien, die an eine präoperativ geringere Faktor XIII-Aktivität gebunden sind, Anwendung fanden und andererseits auch ein anderes Patientengut hinsichtlich Erkrankung und erfolgter Operation untersucht wurde, sowie die Fallzahlen unterschiedlich waren, erklären sich hiermit die Unterschiede zu den von mir untersuchten Patienten.

5.3.1.3. Wundheilungsstörungen

Die präoperativen Faktor XIII-Ausgangsaktivitäten bei Patienten, welche im postoperativen Verlauf Wundheilungsstörungen (n=24) bekamen, lagen zwischen 77 und 197%, der Median lag bei 105,5%. Bei Patienten ohne Wundheilungsstörungen (n=44) bewegten sich die präoperativen Faktor XIII-Werte zwischen 66 und 181%, der Median lag etwas höher bei 115%. Diese Unterschiede waren nicht signifikant. Somit konnte aus der Faktor XIII-Ausgangsaktivität kein Rückschluss auf die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Wundheilungsstörungen gezogen werden.

- Bei GIERHAKE et al. wurde das Patientengut anhand der präoperativ gemessenen Faktor XIII-Konzentrationen gedrittelt und es wurde in jeder Gruppe die gleiche Komplikationshäufigkeit postoperativ beschrieben [46], so dass keine Voraussagen zur Wundheilung zu treffen waren.

- BOMNÜTER beschrieb bei komplikationslosen postoperativen Verläufen geringfügig höher liegende präoperative Faktor XIII-Aktivitäten als bei Patienten mit Wundheilungsstörungen oder schweren Komplikationen, welche eine Revisionsoperation notwendig machten [11]. Diese Unterschiede waren jedoch trotz höherer Fallzahl nicht signifikant.
- SCHRAMM et al. beschrieben einen deutlich niedrigeren präoperativen Mittelwert bei nach dem auch von mir verwendeten Risikoscore in eine Hochrisikogruppe eingeteilten Patienten, welche im Verlauf Wundheilungsstörungen erlitten (66% versus 75% bei Hochrisikopatienten ohne Wundheilungsstörungen und 100% bei Niedrigrisikopatienten [102]. Eine weitergehende statistische Auswertung ist nicht erfolgt.
- Auch in der bereits mehrfach erwähnten Vorstudie an der Charité fand sich keine Korrelation der präoperativen Faktor XIII-Aktivitäten zum Auftreten von Wundheilungsstörungen [15].

In keiner der oben beschriebenen Arbeiten konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der präoperativen Faktor XIII-Aktivität und der Wundheilung nachgewiesen werden.

Jedoch wies KORTE nach, dass Patienten mit ungeklärten intraoperativen Koagulopathien und postoperativ gesteigerter Blutungsneigung einen relativen Faktor XIII-Mangel aufwiesen, der durch eine bereits präoperative erhöhte Konzentration an Fibrinmonomer als Ausdruck einer verminderten Quervernetzungs Kapazität nachweisbar war [60].

5.3.2. Postoperativer Verlauf

5.3.2.1. Risikogruppen

In der Hochrisikogruppe (n=28) lagen die Faktor XIII-Plasmaaktivitäten am 1. postoperativen Tag zwischen 35 und 109%, der Median lag bei 65%. Hiermit bestanden signifikant niedrigere Werte als in der Niedrigrisikogruppe (n=40), welche zwischen 28 und 129% streuten mit einem Median bei 89%. Dieser Unterschied war sowohl bei den absoluten Werten signifikant als auch bei dem prozentualen Anteil der Patienten, welche Faktor XIII-Aktivitäten über 70% hatten. Auch am 2. postoperativen Tag war dieser prozentuale Anteil der Hochrisikopatienten signifikant geringer. Im weiteren Verlauf kam es zu einem allmählichen Anstieg, welcher in den ersten 4 Tagen in der Hochrisikogruppe langsamer erfolgte als in der Niedrigrisikogruppe, in beiden Gruppen war nach 14 Tagen das präoperative Ausgangsniveau wieder erreicht.

Autor	Eingriff	Gruppe	Patienten- anzahl	Faktor XIII-Werte									
				präoperativ	Tag postoperativ								
					1	2	3	4	5	6	7	8	
Gierhake et al. 1970 [46]	breites allgemeinchirurgisches Operationspektrum		140	40-143%		73%					68%		
Gierhake et al. 1974 [45]	Abdominalchirurgische Eingriffe		300						62%				
Fürstenberg et al. 1975 [40]	Magenoperationen Gallenoperationen		62	85%		52%		56%				66%	
			44	100%		82%		94%			91%		
Bomnüter 2004 [11]	Operation von Druckgeschwüren bei Querschnittsgelähmten		285	108%	89,6%								
Gödje et al. 1999 [48]	Aortokoronare Bypassoperation		11	88,7%	51,7%								
Meyer et al. 1999 [82]	Operation eines Ösophaguskarzinoms		18	90-120%		75%	ungefähr gleichbleibend bis zum 10. postoperativen Tag						
Schwab et al. 1999 [105]	chirurgische und urologische Abdominaleingriffe		72	100%	65%*		60%*	Wiederanstieg bis auf 75% am 10. postoperativen Tag					
Brockmeier/Arnold 1999 [13]	Tumoresektion und Neck Dissection im Kopf-Hals-Bereich	Pseudocholinesterase normal	14	116%		85%*						100%*	
		Pseudocholinesterase erniedrigt	8	106%		70%*						70%*	
Schramm et al. 1970 [102]	Abdominalchirurgische Eingriffe	Niedrigrisiko		100%					67%				83%
		Hochrisiko ohne Komplikation		75%				44%				65%	
		Hochrisiko mit Komplikation		66%				49%				51%	
Chaoui, Ziemer, Lammert Vorstudie 1999 [15]	Tumoresektion und Neck dissection im Kopf-Hals-Bereich	Niedrigrisiko	58	109%	86%	langsamer Wiederanstieg bis zum Erreichen des präoperativen Niveaus am 14. postoperativen Tag							
		Hochrisiko	37	115%	79%								

Tabelle 32: Literaturangaben zu postoperativen Faktor XIII-Werten (Angabe von Mittelwerten; bei [40, 45, 46, 102] Angabe von FXIII- Konzentrationen, sonst Angabe von FXIII-Aktivitäten; *Daten aus einer Grafik entnommen)

5. Diskussion

Die in den ältesten Untersuchungen von GIERHAKE [45, 46] und FÜRSTENBERG [40] postoperativ beschriebenen Faktor XIII-Konzentrationen liegen teilweise deutlich unter den von mir gemessenen. Diese Unterschiede sind bei den hier beschriebenen älteren Arbeiten am ehesten den verschiedenen Messmethoden zuzuschreiben, da ähnliche Unterschiede bereits bei den präoperativen Ausgangswerten bestanden.

Im Vergleich der aktuellen Arbeiten, bei denen die Faktor XIII-Aktivität nach derselben Messmethode bestimmt wurde wie bei meinen Untersuchungen sind die Ergebnisse deutlich homogener [11, 13, 15, 48, 82, 105].

Der postoperative Abfall der mittleren Faktor XIII-Aktivität findet sich in allen Arbeiten wieder, wobei dieser unterschiedlich stark ausgeprägt ist. Allerdings sind die Angaben auch nur bedingt vergleichbar, da Messungen in anderen Arbeiten teilweise erst am 2. oder 3. postoperativen Tag erfolgt sind und von mehreren Autoren ein weiterer Abfall über den 1. postoperativen Tag hinaus beschrieben wurde. Dies war sowohl bei meinen Untersuchungen als auch in der Vorstudie [15] und in den Untersuchungen von BROCKMEIER [13] an einem ähnlichen Patientenkollektiv nicht der Fall.

Unterschiede in den einzelnen Arbeiten im weiteren postoperativen Verlauf sind möglicherweise unterschiedlichen Fallzahlen zuzuschreiben, ein weiterer postoperativer Abfall über mehrere Tage mag mit der Schwere der Operation zusammenhängen [14, 42, 48, 87, 105], der damit verbundenen Narkosedauer mit den Auswirkungen auf die Syntheseleistung der Leber [46, 103], einem erhöhten perioperativen Umsatz, welcher die Syntheseleistung der Leber überschreitet [130] und dem intraoperativen Blutverlust [5, 11, 23].

Untersuchungen mit einem Vergleich unterschiedlicher Risikogruppen hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit postoperativer Komplikationen erfolgten nur in der Vorstudie [15], welche zu ähnlichen Ergebnissen kam, die jedoch nicht weiter statistisch beleuchtet wurden, und in der Arbeitsgruppe von SCHRAMM [102], die bereits einen präoperativen Unterschied in den Risikogruppen beschrieb, der sich postoperativ nicht weiter vertiefte. Auch hier ist keine weitergehende statistische Auswertung erfolgt.

5.3.2.2. Substitution mit Faktor XIII-Konzentrat

Die Patienten, welche eine Faktor XIII-Substitution erhielten (n=17), hatten am 1. postoperativen Tag niedrigere Faktor XIII-Aktivität (45 bis 123%, Median 71,5%) als jene Patienten, die nicht substituiert wurden (n=51, 28 bis 129%, Median 87%). Dieser absolute Unterschied war nicht signifikant, jedoch war der Anteil der substituierten Patienten mit einer Faktor XIII-Aktivität

5. Diskussion

über 70% signifikant geringer als dieser Anteil bei den nicht substituierten Patienten. Auch am 2. postoperativen Tag war dieser Anteil bei den substituierten Patienten geringer, jedoch nicht mehr signifikant.

Diese Unterschiede erscheinen zunächst unplausibel, allerdings lassen sie sich durch die wesentlich höhere Anzahl der Patienten, welche keine Substitution erhielten, erklären. Weiterhin erfolgte die Substitution mit Fibrogammin® erst am 2., 4. und 6. postoperativen Tag, so dass zu diesem Messzeitpunkt dieser Einfluss noch nicht bestand. Es kann also festgestellt werden, dass die Patienten, die im Verlauf substituiert wurden, unmittelbar postoperativ, aber vor Substitution schlechtere Ausgangswerte hatten als die Patienten ohne Substitution.

Die Differenz der Faktor XIII-Plasmaaktivitäten vom 1. zum 2. postoperativen Tag (bei den substituierten Patienten nach Substitution) war erwartungsgemäß signifikant höher bei den substituierten Patienten, somit also ein deutlicher Substitutionserfolg erkennbar. Weiterhin wurde das präoperative Ausgangsniveau bei den substituierten Patienten durchschnittlich am 4. postoperativen Tag wieder erreicht.

- GIERHAKE et al. applizierten in einem Doppelblindversuch 300 Patienten mit abdominalchirurgischen Operationen ein Faktor XIII-Konzentrat, welches nur die A2-Untereinheit enthielt in 4 Einzeldosen mit 2 unterschiedlichen Dosierungen je Einzeldosis am Operationstag und den darauf folgenden 3 Tagen und erreichten danach je nach Dosierung bis zum 5. postoperativen Tag für die niedrigere Dosierung einen geringeren Abfall der Faktor XIII-Konzentration als in der Placebogruppe (15% Abfall versus 25%) und für die höhere Dosierung einen Anstieg um 0,2% [45]. Es fehlte jedoch die enzymatisch aktive B2-Untereinheit, so dass wahrscheinlich bereits ein Teil der Substitutionsmenge vorzeitig inaktiviert wurde.
- FÜRSTENBERG substituierte 22 von 44 Patienten nach Cholezystektomie mit 500 IE Faktor XIII präoperativ und an den kommenden 3 Tagen. In der Verumgruppe war der Faktor XIII-Wert am 2. postoperativen Tag nahezu identisch mit dem präoperativen, in der Kontrollgruppe betrug der Abfall der Faktor XIII-Konzentration 18,3% [40].
- GÖDJE substituierte 11 von 22 Patienten nach aortokoronarer Bypassoperation einmalig postoperativ mit 2500 IE Fibrogammin®. Damit wurde der initiale Abfall der Faktor XIII-Aktivität um durchschnittlich 31% nicht nur ausgeglichen, es bestand sechs Stunden postoperativ sogar ein durchschnittlicher Anstieg der Faktor XIII-Aktivität von 7,6%, während in der Kontrollgruppe der postoperative Abfall nach sechs Stunden durchschnittlich 35% betrug [48].

5. Diskussion

- BOMNÜTER substituierte Patienten, welche präoperativ einen Faktor XIII-Wert unter 85% aufwiesen mit jeweils 500 IE Fibrogammin® intraoperativ und am 1. bis 3. postoperativen Tag. Innerhalb von 24 Stunden postoperativ lagen die Faktor XIII-Werte der substituierten Patienten im Mittel um 7,8% signifikant über dem präoperativen Ausgangswert. Nach Abschluss der Substitution war die gemessenen Faktor XIII-Aktivität noch weiter angestiegen, im Mittel auf 107% [11].
- SCHWAB et al. erreichten bei 13 Patienten nach Operation einer Defektpseudarthrose an langen Röhrenknochen durch präoperativ begonnene Substitution von 2x1250 IE Fibrogammin® über insgesamt 8 Tage sogar einen postoperativen Anstieg der Faktor XIII-Aktivität bis auf 230% am 5. bis 7. postoperativen Tag (aus einer Grafik entnommen), wogegen in der Kontrollgruppe ein nicht signifikanter postoperativer Abfall der Faktor XIII-Aktivität beschrieben wurde, welcher bis zum 5. postoperativen Tag wieder ausgeglichen war [104].
- In der Vorstudie [15] waren die von mir untersuchten Patienten eingeschlossen. Es wurde bei insgesamt 45 substituierten Patienten (1250 IE Fibrogammin® am 2., 4. und 6. postoperativen Tag) der präoperative Ausgangswert am 4. postoperativen Tag wieder erreicht, während dieser Anstieg in der Kontrollgruppe 14 Tage dauerte.

Durch die in den anderen Studien bereits intraoperativ oder unmittelbar postoperativ begonnene Substitution konnte bereits mit niedrigeren Dosen der ansonsten übliche postoperative Faktor XIII-Abfall verhindert werden. Es erscheint sinnvoll, eine weitere Studie mit verändertem Substitutionsschema, welches eine unmittelbar postoperative Faktor XIII-Substitution beinhaltet, durchzuführen.

5.3.2.3. Wundheilungsstörungen

Patienten, welche im Verlauf Wundheilungsstörungen entwickelten (n=24) hatten am 1. postoperativen Tag etwas niedrigere Faktor XIII-Plasmaaktivitäten (28 bis 123%, Median 69%) als Patienten ohne Wundheilungsstörungen (n=44, 45 bis 129%, Median 87%). Dieser absolute Unterschied war jedoch nicht signifikant. Allerdings war der Anteil der Patienten mit Wundheilungsstörungen und einer Faktor XIII-Aktivität über 70% signifikant geringer als dieser Anteil bei Patienten ohne Wundheilungsstörungen. In den Risikogruppen traf diese Tatsache jedoch nur auf Hochrisikopatienten und nicht auf Niedrigrisikopatienten zu. An den weiteren postoperativen Tagen hatten Patienten mit Wundheilungsstörungen im Verlauf tendenziell etwas

5. Diskussion

niedrigere Faktor XIII-Aktivität, jedoch wurden keine signifikanten Unterschiede mehr nachgewiesen, auch wurde das präoperative Niveau ungefähr gleichzeitig wieder erreicht.

- SCHWAB und GERNGROß fanden bei 8 Patienten mit postoperativen Komplikationen einen weiteren signifikanten Faktor XIII-Abfall nach dem 3. postoperativen Tag mit einem Minimum meist 2 Tage vor der klinischen Manifestation von Komplikationen [105].
- SCHRAMM et al. fanden bei 12 Patienten, welche postoperativ einen Platzbauch entwickelten keinen stärkeren Faktor XIII-Abfall als bei komplikationslosen Verläufen, jedoch blieb der erneute Anstieg ab dem 4. postoperativen Tag aus [102].
- GIERHAKE fand bei 140 Patienten mit unterschiedlichem Operationsspektrum die höchste Komplikationsrate (23,1%) bei Patienten, die am 2. postoperativen Tag Faktor XIII-Werte unter 66% hatten, gefolgt von 10,7% Komplikationen bei Patienten mit einem Wert von 66-91%. Patienten mit einem Faktor XIII-Wert über 91% am 2. postoperativen Tag wiesen keine Komplikationen auf und lagen damit deutlich unter dem auf 17jähriger Erfahrung basierten eigenen Erwartungswert von 10,7% [46].
- BAER et al. fanden bei einem gemischten Patientengut (n=140) einen größeren postoperativen Faktor XIII-Abfall bei Patienten mit komplikativen Verläufen [5].
- MEYER et al. beschrieben bei einer Patientin nach Sigmateilresektion einen zunächst steilen Abfall der Faktor XIII-Aktivität innerhalb der ersten beiden Tage postoperativ und dann erneut einen Abfall nach dem 8. postoperativen Tag, an dem es zu einer Anastomoseninsuffizienz kam [82].
- BOMNÜTER konnte nachweisen, dass die postoperative Faktor XIII-Aktivität am höchsten bei komplikationslosen Verläufen und am niedrigsten bei Verläufen mit schwerwiegenden Komplikationen war. Diese Unterschiede waren jedoch nicht signifikant und betrafen nur die unmittelbar postoperativen Werte [11].
- BROCKMEIER und ARNOLD beschrieben bei zwei Gruppen von je 11 Patienten bei der Gruppe mit der eine Woche postoperativ niedrigeren Faktor XIII-Aktivität das signifikant häufigere Auftreten von Komplikationen [13].
- In der Vorstudie konnte bei 90 HNO-Tumorpatienten kein signifikanter Zusammenhang zwischen postoperativer Faktor XIII-Plasmaaktivität und dem Auftreten von Wundheilungsstörungen nachgewiesen werden, allerdings wurde auch nicht, wie in meiner Arbeit, nach unterschiedlichen Faktor XIII-Aktivitäten gruppiert [15].

Bei 6 Untersuchungen der genannten Autoren wurde ein stärkerer postoperativer Faktor XIII-Abfall bei Patienten mit Komplikationen im weiteren Verlauf gefunden, diese Unterschiede

waren jedoch nur zum Teil signifikant. In einem Fall handelt es sich nur um eine Einzelfallbeschreibung. Bei drei Untersuchungen waren diese beschriebenen Unterschiede signifikant, wobei es sich jedoch in zwei Fällen um Untersuchungen mit recht geringen Fallzahlen handelt.

Ähnliche Aussagen können auch von mir getroffen werden, allerdings sind die Unterschiede möglicherweise wegen einer nicht ausreichenden Fallzahl nicht signifikant. Eine Tendenz, die diese Vermutung stützt, ist daran zu erkennen, dass insbesondere bei Hochrisikopatienten, welche einen geringeren Anteil mit einer postoperativen Faktor XIII-Aktivität im Normbereich aufweisen, häufiger Wundheilungsstörungen erleiden.

In der Arbeit von SCHRAMM, welche die Patienten ebenfalls nach dem von mir genutzten Risikoscore einteilt, konnte kein stärkerer postoperativer Faktor XIII-Abfall bei Patienten mit Komplikationen nachgewiesen werden, jedoch blieb der in den anderen Fällen beobachtete Wiederanstieg aus.

5.4. Bestimmungen in Proben der Drainageflüssigkeiten

5.4.1. Menge der Wundsekrete

5.4.1.1. Risikogruppen

Die Menge des Wundsekrets nahm in beiden Risikogruppen kontinuierlich ab, wobei Patienten der Hochrisikogruppe (n=28) eine durchschnittlich 30-50% höhere Fördermenge aufwiesen als Niedrigrisikopatienten (n=40). Diese Unterschiede waren am 3. und 4. postoperativen Tag signifikant. Eine mögliche Erklärung liegt darin, dass Hochrisikopatienten signifikant häufiger Wundheilungsstörungen in Form diffuser Hämatome und auch Lymphfisteln aufwiesen, welche mit einer erhöhten Förderung von Wundsekret einhergehen. Diese im Vergleich zu Patienten ohne entsprechende Wundheilungsstörungen erhöhte Förderleistung macht sich nicht unmittelbar postoperativ bemerkbar, sondern häufig erst am 3. oder 4. postoperativen Tag.

5.4.1.2. Substitution mit Faktor XIII-Konzentrat

Patienten ohne Substitution mit Fibrogammin® (n=51) hatten mit Ausnahme des dritten postoperativen Tages etwas geringere Fördermengen an Wundsekret als substituierte Patienten (n=17). Die Unterschiede waren jedoch zu keinem Zeitpunkt signifikant.

5. Diskussion

- WOZNIAK konnte dosisabhängig die Verminderung der Permeabilität eines Endothelzellverbandes um 30% und damit eine Verbesserung der endothelialen Schrankenfunktion im Experiment durch aktivierten Faktor XIII (A*) nachweisen. Dieser Effekt war nicht unter Behandlung mit nicht aktiviertem Faktor XIII (A-Kette) oder mit der B-Kette nachweisbar. Weiterhin wurde die Senkung einer induzierten Hyperpermeabilität durch die erhöhte Transglutaminasewirkung und dadurch ausgeprägte Proteinvernetzung durch Peptidbindung (Fibrinogen, Fibrin, Fibronectin, extrazelluläre Matrixproteine) im Bereich der vergrößerten interendothelialen Spalten durch aktivierten Faktor XIII nachgewiesen. Damit wurde weiterhin die Migration von reparativ wirkenden zellulären Elementen (Fibroblasten) verbessert [127, 128, 130] Im Rahmen einer klinische Untersuchung an Patienten mit einem chronisch venösen Ulcus cruris wurde unter topischer Therapie mit Faktor XIII-Konzentrat eine fast völlige Reduktion der initialen Hypersekretion beobachtet [130].
- GÖDJE beschrieb bei den 11 mit Faktor XIII substituierten Patienten nach aortokoronarer Bypassoperation signifikant niedrigere Drainagevolumina am 1. und 2. postoperativen Tag im Vergleich zur Kontrollgruppe [48]. In der Konsequenz war auch der Verbrauch an Blutprodukten in dieser Gruppe geringer.
- In einer weiteren prospektiven, randomisierten Doppelblindstudie beobachtete GÖDJE einen signifikant geringeren postoperativen Blutverlust und in der Konsequenz einen geringeren Transfusionsbedarf bei Patienten, welche postoperative Faktor XIII-Plasmaaktivitäten über 70% hatten [47]. Diese Patienten profitierten von einer Substitution.
- SCHROTH et al. untersuchten retrospektiv 40 Kinder, welche einer Operation am offenen Herzen unterzogen wurden. Bei 20 Kindern, die eine Einmaldosis Faktor XIII-Konzentrat erhalten hatten, war der Pleuraerguss innerhalb der ersten 24 Stunden postoperativ signifikant geringer, während nach 72 Stunden kein Unterschied mehr zur Kontrollgruppe bestand. Die Dauer des Krankenhausaufenthaltes wurde davon nicht beeinflusst [103].

Eine mögliche Erklärung für die von mir beobachteten geringeren Fördermengen an Wundsekret bei den nicht substituierten Patienten an den ersten beiden postoperativen Tagen könnte die höhere postoperative Faktor XIII-Plasmaaktivität in dieser Gruppe sein. Für eine Abhängigkeit von der Faktor XIII-Plasmaaktivität spricht ebenfalls die niedrigere Fördermenge am 3. postoperativen Tag in der Gruppe der substituierten Patienten, das heißt

5. Diskussion

einen Tag nach erstmaliger Substitution. Gestützt werden diese Beobachtungen ebenfalls durch die Untersuchungen der oben genannten Autoren [47, 48, 103, 130].

5.4.1.3. Wundheilungsstörungen

Die Fördermenge an Wundsekret lag an den ersten 4 Tagen postoperativ bei Patienten, die Wundheilungsstörungen entwickelten (n=24) etwas höher als bei Patienten mit einer primären Wundheilung (n=44), jedoch waren diese Unterschiede nicht signifikant. Dieser Unterschied ist möglicherweise nur nicht signifikant, weil die häufig aufgetretenen Wund- und Nahtdehiszenzen nicht unbedingt mit einer Erhöhung des Drainagevolumens einhergehen und bei den ebenfalls häufigen diffusen Hämatomen die Einblutung großflächig ins Gewebe erfolgt, und dadurch nicht unbedingt eine erhöhte Förderung der Redon-Drainage zu verzeichnen ist. Allerdings wiesen Patienten, bei denen die Entfernung der Redon-Drainagen bis zum 4. postoperativen Tag nicht möglich war in der Regel Wundheilungsstörungen auf. Eine länger dauernde Drainage des Wundsekrets war insbesondere bei Patienten mit diffusen Hämatomen oder Lymphfisteln notwendig.

5.4.2. Faktor XIII-Konzentration in Wundsekreten

Die von mir vorgestellten Ergebnisse stellen eine Erstbeschreibung dar. Untersuchungen zur Faktor XIII-Konzentration in Wundsekreten oder Drainageflüssigkeiten sind bisher in der Literatur nicht beschrieben. Deshalb sind vergleichende Betrachtungen aus diesem Grunde nicht möglich.

5.4.2.1. Risikogruppen

Es konnte ein typischer Verlauf der Faktor XIII-Konzentration in den Wundsekreten beobachtet werden, wobei es zu einem stetigen Abfall kam, welcher vom ersten zum zweiten postoperativen Tag am deutlichsten war. Signifikante Unterschiede zwischen den Risikogruppen konnten nicht nachgewiesen werden.

Die typische Verlaufskurve der Faktor XIII-Konzentration in den Wundsekreten lässt sich durch den mit der Zeit abnehmenden Anteil an Blut in der Drainageflüssigkeit erklären.

5. Diskussion

5.4.2.2. Substitution mit Faktor XIII-Konzentrat

Die Substitution mit Fibrogammin® wirkte sich nicht auf die Faktor XIII-Konzentration im Wundsekret aus. Allerdings muss hierbei erneut in Betracht gezogen werden, dass die Substitution bei den von mir untersuchten Patienten erstmalig am 2. postoperativen Tag erfolgt ist. Zu diesem Zeitpunkt war die Drainageflüssigkeit bereits in den meisten Fällen überwiegend serös, so dass möglicherweise aus diesem Grund keine Auswirkungen der Substitution auf die Faktor XIII-Konzentration im Wundsekret zu beobachten war.

5.4.2.3. Wundheilungsstörungen

Durch Messung der Faktor XIII-Konzentration im Wundsekret konnte keine Vorhersage bezüglich des Auftretens von Wundheilungsstörungen getroffen werden.

5.5. Bestimmungen in Gewebeproben

5.5.1. Faktor XIII-Konzentration in Gewebeproben

Die A-Untereinheit Faktor XIII wurde intrazellulär in Thrombozyten, Monozyten und Makrophagen sowie in Hepatozyten nachgewiesen [1, 78, 86]. In unterschiedlichen Gewebeproben (Placenta, Uterus, Prostata) gelang der Nachweis von Faktor XIII-Aktivität in den in diesen Geweben enthaltenen Gewebsmakrophagen [86]. ADANY beschrieb außerdem das Vorkommen von Faktor XIII-A in maligne entarteten Hepatozyten sowie in Megakaryozyten und Monozyten nach leukämischer Transformation [1].

INBAL und DARDIK beschrieben die Hemmung der Apoptose und den positiven Einfluss von aktiviertem Faktor XIII auf die Einwanderung und Proliferation von Monozyten und Fibroblasten, jedoch wurde dieser Einfluss nicht bei glatten Muskelzellen beobachtet [51].

Bei allen oben beschriebenen Untersuchungen handelt es sich um qualitative Nachweisverfahren durch Immunperoxidase- oder Immunfluoreszenztechniken oder in situ Hybridisierung.

FORKEL beschreibt in ihrer Arbeit als einzige einen quantitativen Nachweis von Faktor XIII in Darmgewebeproben bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen [38]. Allerdings stellen die hier dargestellten Ergebnisse von Proben dreier Patienten aus unterschiedlichen Dickdarmabschnitten nur Einzelfallbeschreibungen dar. Methodisch wurde auch hier ein Sandwich-ELISA nach Homogenisierung der Proben im Potterglas angewandt. Allerdings wurde

5. Diskussion

die gemessene Faktor XIII-Konzentration ins Verhältnis zum Probengewicht gesetzt und nicht wie bei mir zum Proteingehalt. Durch diesen methodischen Unterschied ist ein direkter Vergleich der Ergebnisse nicht möglich.

5.5.1.1. Risikogruppen

Der in Bezug zum Proteingehalt bestimmte Faktor XIII-Gehalt war am höchsten in Proben der Glandula submandibularis gefolgt von Hautproben und Proben der resezierten Malignome, welche die höchste Streubreite aufwiesen. Am geringsten war der relative Faktor XIII-Gehalt in Proben der Skelettmuskulatur.

Signifikante Unterschiede zwischen den Risikogruppen wurden für keine Gewebeart nachgewiesen.

Weder Untersuchungen ähnlicher Gewebetypen noch eine Differenzierung der von mir eingeteilten Risikogruppen sind in der Literatur beschrieben, so dass ein entsprechender Vergleich nicht möglich ist.

5.5.1.2. Wundheilungsstörungen

Die Bestimmung des relativen Faktor XIII-Gehaltes der von mir untersuchten Gewebeproben erwies sich nicht als nutzbarer Prognoseparameter zur Vorhersage von Wundheilungsstörungen. Einschränkend zu meinen Ergebnissen muss bemerkt werden, dass die Stichprobengröße relativ gering und inhomogen war. Außerdem erfolgten die Untersuchungen nur zu einem Zeitpunkt in intraoperativ gewonnenen Proben. Es kann also hieraus kein Schluss über eine eventuelle postoperative Veränderung der Faktor XIII-Konzentration im Gewebe gezogen werden. Ähnliche Untersuchungen sind in der Literatur bisher nicht beschrieben, so dass auch hier kein Vergleich möglich ist.

5.6. Wundheilung

5.6.1. Risikogruppen

In der Hochrisikogruppe traten signifikant häufiger Wundheilungsstörungen auf. Nur 46,4% der Hochrisikopatienten wiesen eine primäre Wundheilung auf, während es in der

5. Diskussion

Niedrigrisikogruppe 80% waren. Insbesondere Wund- und Nahtdehiszenzen, diffuse Hämatome und Fisteln bzw. Lymphfistel traten in der Hochrisikogruppe signifikant häufiger auf.

Ähnliche Ergebnisse wurden in der Vorstudie beschrieben, hier kam es bei 45,9% der Hochrisikopatienten zu einer primären Wundheilung, auch waren insbesondere bei den Hochrisikopatienten der Kontrollgruppe diffuse Hämatome und Fistel- bzw. Lymphfistelbildungen besonders häufig. Bei den Niedrigrisikopatienten kam es in der Vorstudie in 71,6% der Fälle zu einer primären Wundheilung [15]. Andere Literaturquellen mit vergleichbarem Patientenkontext finden sich nicht.

5.6.2. Substitution mit Faktor XIII-Konzentrat

Die von mir untersuchten Patienten, welche am 2., 4. und 6. postoperative Tag jeweils 1250 IE Fibrogammin® erhalten haben (n=17), hatten seltener eine primäre Wundheilung (52,9% versus 70,6% bei den nicht substituierten Patienten, n=51). Allerdings traf diese Tatsache nur auf die Hochrisikopatienten zu (41,7% primäre Wundheilung bei den substituierten Patienten, 50% bei den nicht substituierten) und nicht auf die Patienten der Niedrigrisikogruppe, bei denen sich kein Unterschied zeigte (primäre Wundheilung 80% unabhängig von Substitution).

Diese Ergebnisse widersprechen insbesondere bei den Hochrisikopatienten den Ergebnissen der Vorstudie [15]. Hochrisikopatienten mit Substitution von Faktor XIII-Konzentrat nach gleichem Schema zeigten hier zu 50% eine primäre Wundheilung, während es in der Kontrollgruppe nur 35,3% waren. Zu erklären ist dies zum einen durch die geringere Zahl an substituierten Patienten bei meinen Untersuchungen und zum anderen durch die signifikant schlechteren Faktor XIII-Plasmaaktivitäten am 1. postoperativen Tag in der Gruppe der substituierten Patienten. Damit waren die Ausgangsbedingungen der Patienten, welche mit Fibrogammin® substituiert wurden signifikant schlechter. Da die Substitution erstmals am 2. postoperativen Tag erfolgt ist, machten sich diese Unterschiede auch in der Wundheilung bemerkbar, denn es zeigte sich bei meinen Untersuchungen, dass Patienten mit einer Faktor XIII-Plasmaaktivität unter 70% am 1. postoperativen Tag signifikant häufiger Wundheilungsstörungen im weiteren postoperativen Verlauf entwickelten.

In den folgenden experimentellen Arbeiten wird im Tiermodell der positive Effekt von Faktor XIII auf die Wundheilung nachgewiesen.

- Bereits 1983 wiesen CHUNG und CHANG im Tiermodell die Wirkung von Faktor XIII auf die Wundheilung nach, wobei die Wunden von Hasen, welche durch die Applikation von Anti-Faktor XIII-IgG erniedrigte Plasmaspiegel hatten, langsamer epithelisierten und

die Fibroblastenproliferation und Bildung der Kollagenmatrix ebenfalls verlangsamt waren als bei den Kontrollen [17].

- Im Tiermodell wiesen INBAL et al. nach, dass eine 30%ige Verlangsamung der Wundheilung bei Mäusen mit gezielter Deletion des Exons, welches das aktive Zentrum des Faktor XIII-A kodiert, durch Substitution mit Faktor XIII-Konzentrat ebenso vollständig normalisiert werden konnte wie eine verlangsamte Reepithelisierung und eine Nekrose der Wundränder [52].
- In einer anderen Untersuchung beschrieben INBAL und DARDIK einen proangiogenetischen Effekt des Faktor XIII, welcher eine entscheidende Rolle in der Wundheilung spielen könnte [51].
- Im Tiermodell wiesen BIRNBAUM, ZIEMER et al. nach, dass Faktor XIII die Mukosakapillarperfusion vor einer Beeinträchtigung durch Endotoxine schützt, jedoch waren die Leukozytenanheftung an das Venenendothel und die mesenteriale Plasmaextravasation unbeeinflusst [9].

Verschiedene Autoren beschreiben den positiven Effekt einer Faktor XIII-Substitution auf die Wundheilung in klinischen Untersuchungen.

- MISHIMA et al. [85] therapierten je 21 Patienten mit ansonsten seit mindestens 15 Tagen therapierefraktären Wundheilungsstörungen wie Fisteln oder Nahtdehiszenzen mit 3x750 bzw. 1250 IE Fibrogammin® über 3 Tage beginnend am 6. Tag nach Aufnahme in die Studie. Diese Therapie führte im Vergleich zu einer Kontrollgruppe (n=19, 10,5% Besserungsrate) zu einer signifikanten Besserung der Wundverhältnisse im Sinne einer Verkleinerung der Wundflächen oder der Fisteldrainagevolumina und war in der Gruppe der höherdosiert therapierten Patienten (76,2% Besserungsrate) ausgeprägter als in der Gruppe der niedrigdosierten Patienten (61,9 % Besserungsrate). Eine Besserung der Wundverhältnisse trat nur bei Faktor XIII-Plasmaspiegeln im Normbereich ein (>70%).
- MUTO et al. untersuchten 310 Patienten mit nach gastrointestinalen Eingriffen postoperativ nicht heilenden Wunden oder Fisteln und teilten sie randomisiert in eine Kontrollgruppe und eine Verumgruppe, welche an fünf aufeinander folgenden Tagen 1500 IE Fibrogammin® erhielt, ein. Zum Aufnahmezeitpunkt lag die Faktor XIII-Plasmaaktivität bei allen Patienten unterhalb der Norm (<70%). Es war unter Faktor XIII-Therapie eine ca. doppelt so hohe Faktor XIII-Aktivität messbar, wohingegen in der Kontrollgruppe keine Normalisierung erreicht wurde. Die Besserung der Wundverhältnisse in der Verumgruppe war sowohl bei den schlecht heilenden Wunden als auch bei den Fisteln signifikant höher [87].

5. Diskussion

- JOKIEL beschrieb in einem Einzelfall eine erhebliche Beschleunigung des lokalen Heilungsprozesses einer schweren Decollement-Verletzung nach einem Überrolltrauma durch Substitution mit Fibrogammin® bei zuvor nachgewiesenem Faktor XIII-Mangel [53].
- SILBERZAHN berichtete vom positiven Einfluss einer Therapie mit Faktor XIII-Konzentrat bei Patienten mit postoperativen Wundheilungsstörungen nach Tumorresektion im Kopf-Hals-Bereich, der eine Bestrahlung oder kombinierte Radio-Chemotherapie vorausgegangen war [109].
- BROCKMEIER und ARNOLD behandelten 10 Patienten mit anderweitig therapierefraktären Wundheilungsstörungen nach HNO-Tumoroperationen zusätzlich mit 3x1250 IE Fibrogammin® täglich über 3 Tage und erreichten hiermit eine Abheilung von Nahtdehiszenzen und einen Fistelverschluss bei 8 Patienten. Lediglich bei 2 Patienten mit ausgedehnten Gewebedefekten wurde keine ausreichende Befundbesserung erzielt [13].
- SCHWAB et al. beschrieben bei 13 Patienten, welche über 8 Tage 2x1250 IE Fibrogammin® erhielten eine frühere Belastbarkeit und schnellere röntgenologisch gesicherte knöcherne Durchbauung nach Operation von Defektpseudarthrosen an langen Röhrenknochen im Vergleich zur Kontrollgruppe (n=10) [104].

In den Untersuchungen von MUTO und MISHIMA konnte nachgewiesen werden, dass die postoperative Faktor XIII-Substitution zum Ausgleich des erworbenen Faktor XIII-Mangels bei komplikativen Verläufen zu einer deutlichen Verbesserung der Wundheilung führt. SCHWAB konnte durch die Substitution ebenfalls eine schnellere Heilung erzielen. Einen ähnlich positiven Effekt einer Faktor XIII-Substitution bei Patienten mit Wundheilungsstörungen wurde von JOKIEL, SILBERZAHN und BROCKMEIER und ARNOLD beschrieben, wobei in diesen Arbeiten keine Kontrollgruppe existierte.

MISHIMA beobachtete den positiven Effekt einer Faktor XIII-Substitution auf die Wundheilung nur bei Werten im Normbereich (70%). Dieses deckt sich mit dem von mir beschriebenen häufigeren Auftreten von Wundheilungsstörungen bei Hochrisikopatienten mit einer postoperativen Faktor XIII-Aktivität unter 70%.

Als Fazit kann ein positiver Substitutionseffekt bei diesen Patienten angenommen werden, sofern nach einem anderen Schema als dem in dieser Arbeit verwandten, nämlich mit früherem Substitutionsbeginn prophylaktisch intraoperativ oder unmittelbar postoperativ, substituiert wird. Diese Hypothese sollte in weiteren Studien untersucht werden.