

Klinischer Einsatz von Desmopressin und Antifibrinolytika

Clinical use of desmopressin and antifibrinolytic drugs

R. Latza, J. Koscielny, A. Pruß und H. Kiesewetter

Institut für Transfusionsmedizin, Universitätsklinikum Charité, Campus Charité Mitte,
Medizinische Fakultät der Humboldt-Universität zu Berlin

Zusammenfassung: Bei circa 10% bis 20% der Operationen treten perioperativ mehr oder weniger starke Blutungen auf, von denen 25% durch Hämostasedefekte verursacht werden. Einige können bereits im präoperativen Vorfeld durch eine standardisierte Blutungsanamnese und eine gezielte Diagnostik, z.B. mit der Blutungszeit, erkannt werden. Circa 5% der Patienten weisen eine hämorrhagische Diathese auf. Insbesondere bei den prozentual am häufigsten auftretenden Thrombopathien, zumeist medikamentös induziert, und der am häufigsten angeborenen hämorrhagischen Diathese, dem von-Willebrand-Jürgens-Syndrom, gibt es eine effektive blutstillende Therapie mit Desmopressin (DDAVP). Aber auch Antifibrinolytika haben ihren Stellenwert als Antihämorrhagika in einem Stufenkonzept, welches prägnant und übersichtlich gestaltet sein sollte.

Einleitung

1996 wurden in der Bundesrepublik Deutschland in 2.400 Kliniken 5 Millionen Operationen durchgeführt. Bei circa 10% bis 20 % der Operationen (1.000.000) traten perioperativ mehr oder weniger starke Blutungen auf, von denen 75 % chirurgisch bedingt waren und 25 % durch Hämostasedefekte verursacht waren. Im Durchschnitt werden bei diesen Blutungen 2 Erythrozytenkonzentrate (EK), 1 gefrorenes Frischplasma (GFP) und bei jeder 10. Blutung ein Thrombozytenhochkonzentrat (TK) verabreicht. Dies bedeutet, daß bei den hämostaseologisch bedingten perioperativen Blutungen jedes 8. EK, insgesamt 500.000 EK, jede 16. GFP-Einheit, insgesamt 250.000, und jedes 10. TK, insgesamt 25.000, in Deutschland verbraucht werden (5).

Bei einem derzeit durchschnittlichen EK-Preis von 130 bis 150 DM, einem GFP-Preis von 100 DM und einem TK-Preis von 1.200 DM entstehen Kosten von circa 125 Millionen DM nur für die verbrauchten Blutprodukte bei hämostaseologisch bedingten perioperativen Blutungen. Zusätzlich müssen auch die Kosten für einen höheren Antibiotika-Einsatz bei transfundierten Patienten, derzeit dreimal so hoch wie bei Patienten ohne Transfusionen, in Höhe von circa

50 Millionen DM hinzugerechnet werden. Des Weiteren ist das potentielle Infektionsrisiko bezüglich einer HIV- (1 : 1.000.000), HBV- (1 : 50.000), HCV- (1 : 30.000) und auch Lues- (1 : 100.000 durch TK) Infektion zu berücksichtigen (11).

Daher besitzt die Differentialdiagnostik und Therapie von perioperativen Blutungen in der Prothesenchirurgie, z.B. Knie- und Hüftgelenkersatz, und bei weiteren Eingriffen mit hohen Blutverlusten einen besonderen Stellenwert.

So ist es sinnvoll, Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko bereits präoperativ zu erfassen und adäquat vorzubereiten. Insbesondere die präoperative Erfassung von Thrombopathien (medikamenteninduzierte Thrombopathien (insbesondere durch Acetylsalicylsäure (ASS)), von-Willebrand-Jürgens-Syndrom, andere angeborene Thrombopathien) ist bei der Minimierung von Blutverlusten effektiv. Nicht elektive Situationen (Blutung bei Notoperationen, Akutpatienten) müssen oft ohne gezielte hämostaseologische Diagnostik rational therapiert werden. Einfache Schemata sind für ein schnelles Handeln unabdingbar.

Präoperative Erfassung von Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko

Die Detektion von Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko sollte, wenn möglich, bereits präoperativ erfolgen. Dies geschieht durch eine spezielle, auf die Erfassung von Blutungsübeln ausgerichtete Anamneseerhebung (Tab. 1). So sollte nach folgenden Aspekten gezielt gefragt werden:

- positive Familienanamnese bzgl. Blutungen
- rezidivierende Blutungsereignisse (Epistaxis, Zahnfleischbluten, Schleimhautblutungen, Wundheilungsstörungen, Hämatomeigung insbesondere am Körperstamm) mit Angabe der Häufigkeit
- Transfusionsanamnese (erhöhter Blutbedarf)
- Frage nach Einnahme von Schmerzmitteln (ASS, nichtsteroidale Antirheumatika), Antikonvulsiva (Valproinsäure) und Antibiotika
- bei Frauen Menstruationsanamnese (Hypermenorrhoe).

Tabelle 1: Standardisierter Fragebogen**Fragebogen zur Ermittlung eines erhöhten Blutungsrisikos**

Ist Ihre Blutgerinnung in Ordnung? Gibt es Hinweise auf eine gestörte Blutstillungsfunktion? Haben Sie ein erhöhtes Risiko, im Falle einer Verletzung, eines Unfalles oder einer Operation stärker zu bluten und vermehrt Blut zu verlieren? Beantworten Sie die nachfolgend aufgeführten Fragen durch Ankreuzen bzw. Eintragen der erforderlichen Angaben. Die Auswertung und Beurteilung Ihres individuellen „Blutgerinnungsprofils“ können Sie selbst vornehmen (Bitte ankreuzen und ausfüllen!).

1. Haben Sie bei sich selbst vermehrt Nasenbluten, auch ohne erkennbaren Grund, festgestellt? Ja: Nein:
 2. Treten oder traten bei Ihnen vermehrt - ohne sich anzustoßen - blaue Flecke oder kleine, punktförmige Blutungen auf? Ja: Nein:
 Wenn Sie diese Frage mit „Ja“ beantwortet haben, geben Sie bitte an, ob diese Symptome auch am Körperrumpf oder anderen, für Sie ungewöhnlichen Stellen aufgetreten sind? Ja: Nein:
 3. Haben Sie bei sich selbst Zahnfleischbluten ohne erkennbaren Grund festgestellt? Ja: Nein:
 4. Treten Blutungen oder blaue Flecke **mehr als** 1 bis 2 mal pro Woche, oder 1 bis 2 mal pro Woche, oder 1 bis 2 mal pro Monat auf? Ja: Nein:
 Ja: Nein:
 Ja: Nein:
 5. Haben Sie den Eindruck, daß es bei Schnitt- oder Schürfwundenwunden (z.B. Rasieren) länger nachblutet? Ja: Nein:
 6. Traten bei Ihnen bereits einmal längere und verstärkte Nachblutungen nach oder während Operationen (z.B. Mandeloperation, Blinddarmoperation, Geburten) auf? Ja: Nein:
 7. Traten bei Ihnen längere und verstärkte Nachblutungen nach oder während dem Ziehen von Zähnen auf? Ja: Nein:
 8. Wurden Ihnen bei einer Operation bereits Blutkonserven oder Blutprodukte gegeben? Bitte geben Sie die Art der Operation(en) an: Ja: Nein:

 9. Gab oder gibt es in der Familie Fälle von Blutungsneigungen? Ja: Nein:
 10. Nehmen Sie Schmerz- oder Rheumamittel ein? Ja: Nein:
 Wenn ja, bitte Namen des Medikaments eintragen: _____
 11. Nehmen Sie weitere Medikamente oder Vitaminpräparate ein? Ja: Nein:
 Wenn ja, bitte Namen der Medikamente eintragen: _____
- Folgende Frage ist nur von Frauen / Mädchen zu beantworten:**
12. Haben Sie den Eindruck, daß Ihre Monatsblutungen verlängert (> 7 Tage) und / oder verstärkt (häufiger Tamponwechsel) sind? Ja: Nein:

Die Erhebung eines klinischen Status sollte vorausgesetzt werden. Sollten sich im Rahmen der Befragung auffällige Daten ergeben, so müssen umgehend hämostaseologische Parameter erhoben werden (Tab. 2). Circa 5% der 1997 in der Charité operierten Patienten wiesen bereits präoperativ eine hämorrhagische Diathese auf. Als Grundprogramm wird empfohlen (5, 6, 12):

- Blutbild mit Thrombozytenzahl

- In-vivo-Blutungszeit (Surgicutt oder nach *Duke* bei Kindern)
- Gerinnungsstatus (INR [Quick], PTT, Fibrinogen, AT-III).

Zur Absicherung der In-vivo-Blutungszeit ist die Durchführung einer In-vitro-Blutungszeit (z.B. am PFA 100, Fa. Dade) sinnvoll. Bei pathologischer Blutungszeit ist ein DDAVP (Minirin®)-Test anzuschließen, um die Endothelzell-Reserven an

von-Willebrand-Faktor und Faktor VIII des Patienten zu mobilisieren. Ist DDAVP unwirksam, sollte Tranexamsäure oder die Kombination von Tranexamsäure und DDAVP getestet werden (Tab. 3).

Tabelle 2: Präoperative Logistik bei Verdacht auf erhöhte Blutungsneigung

1. Erhebung der standardisierten Blutungsanamnese (Fragebogen), ggf. konsiliarische Hinzuziehung des diensthabenden Hämostaseologen / Transfusionsmediziners oder Anästhesisten / Internisten
2. Bestimmung der in-vivo-Blutungszeit (Surgicutt, Duke)
3. Plasmatischer Gerinnungsstatus (INR [Quick], PTT, Fibrinogen, D-Dimere, HEP-Test bei Heparinisierung)
4. Bestimmung der in-vitro-Blutungszeit (z. B. PFA 100)
5. Bei Verdacht auf von-Willebrand-Jürgens-Syndrom Durchführung des von-Willebrand-Faktor (vWF)-Schnelltestes

DDAVP oder auch Desmopressin (1-Desamino-Cys-8-D-Arginin-Vasopressin) ist ein Arzneimittel, dessen Funktion hauptsächlich in der Freisetzung von Faktor VIII, von-Willebrand-Faktor (vWF), Integrinen und Gewebeplassminogen-Aktivator aus dem Zellendothel besteht und somit allgemein zur Steigerung der

Thrombozytenadhäsivität und damit zur Verkürzung der Blutungszeit führt (7). Offensichtlich setzt der Effekt des DDAVP eine Restpopulation noch funktionstüchtiger Thrombozyten voraus (9). Die Halbwertszeit in vivo beträgt 4-5 Stunden. Nebenwirkungen sind, abgesehen von gelegentlichen "flush"-Phänomenen, gesteigerter Thrombozytenaggregation im Sinne einer leichten Erhöhung des relativen Thromboembolierisikos, einer Hypervolämie und einer gesteigerten Hyperfibrinolyse eher selten (4). Abgesehen von den klassischen Indikationen, wie leichten und mittelschweren Formen der Hämophilie A (7), von-Willebrand-Jürgens-Syndrom Typ I (über 70 % aller von-Willebrand-Patienten), II A sowie II N (8) und Thrombopathien (4, 7, 8), sollte der perioperative Einsatz von DDAVP jedoch unter strenger Indikation erfolgen, solange die Blutungsursache noch nicht abgeklärt ist. Insbesondere gilt dies bei Patienten mit schweren Formen eines bekannten Epilepsie-Leidens, fortgeschrittener Atherosklerose, wie z.B. Myokardinfarkt oder ischämischer Hirninsult, Hyponatriämie, fortgeschrittener Niereninsuffizienz und Schwangeren. Bei Patienten mit fortgeschrittener Atherosklerose empfiehlt sich beim DDAVP-Einsatz eine parallele Thromboembolieprophylaxe, z.B. mit niedermolekularem Heparin. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz in kompensierter Retention oder

Tabelle 3: Stufenkonzept bis zum Einsatz von DDAVP oder Tranexamsäure

- I. Bei negativen Befunden (Blutungszeiten, vWF), aber auffälliger Blutungsanamnese:
 - **Freigabe zur Operation** mit der Maßgabe, daß bei **verstärkter** intraoperativer Blutung 0,3 µg/kg KG DDAVP eingesetzt werden muß!
- II. Bei positiven Befunden bzw. einem positiven Befund: DDAVP-Teststimulation:
 1. 3/4 Ampulle (3 µg) DDAVP pro 10 kg Körpergewicht in 50 ml 0,9% NaCl-Lösung über 20 Minuten als Kurzinfusion (RR-Kontrolle)
 2. 30-60 Minuten nach der Kurzinfusion von DDAVP:
 - Blutungszeit: Surgicutt oder Duke (Verkürzung)
 - und/oder PFA 100-Messung; in vitro-Blutungszeit (Verkürzung)
 - und/oder 3-5 ml Zitratblut für vWF-Schnelltest (Anstieg der vWF-Aktivität)
- III. Bei nachgewiesener Wirksamkeit von DDAVP:
 1. **Sofortige Freigabe zur Operation**
 2. Verzögert sich die Operation um mehr als 6 h, erneute Verabreichung von DDAVP (Therapieplan)
 3. Anordnung, daß alle 12 h DDAVP verabreicht werden muß! (Therapieplan: maximale Gabe bis 6 Tage postoperativ)
 4. Sollten unter DDAVP verstärkte Nachblutungen auftreten, zusätzlich Tranexamsäure verabreichen (Therapieplan)
- IV. Bei nachgewiesener Unwirksamkeit von DDAVP: Gabe von Tranexamsäure:
 1. Langsame i.v. Injektion: 1 Ampulle Tranexamsäure
 2. 15-30 Minuten später: Blutungszeit und/oder PFA 100-Messung; in vitro-Blutungszeit
- V. Bei nachgewiesener Wirksamkeit von Tranexamsäure:
 1. **Sofortige Freigabe zur Operation**
 2. 1 Ampulle (10 mg/kg KG) Tranexamsäure 30 Minuten vor OP-Beginn
 3. 1/2 Ampulle Tranexamsäure pro 1 h perioperativ als Infusion
 4. 3 x 3 Tabl. Tranexamsäure pro Tag für mindestens 3 Tage postoperativ

Tabelle 4: Therapie der plasmatisch bedingten hämorrhagischen Diathese	
Hämostasestörung	Therapeutisches Vorgehen
Verdünnungs- bzw. Verbrauchskoagulopathie im Rahmen des akuten Blutverlustes/Massivtransfusion (siehe auch Stufenkonzept „Störung exogen/endogen“)	Frischplasma bis einige Liter/d (Therapie nur im Gesamtkonzept !) cave: Hypervolämie
Faktor V-Mangel	Frischplasma bis Werte mindestens > 30 %
Faktor XI-Mangel	Frischplasma bis Werte mindestens > 30 %
sekundäre Hyperfibrinolyse (postoperativ, Komplikationen bei Thrombolyse-Therapie)	<i>Aprotinin</i> : initialer Bolus von 500.000 Kallikrein-Inhibitor-Einheiten (KIE) i.v., anschließend 200.000 KIE alle 4h bis zum Stehen der Blutung
sekundäre Hyperfibrinolyse (bei Operation mit extrakorporaler Zirkulation)	<i>Aprotinin</i> : initial 2 Millionen KIE als Infusion über 20 Min. (ab Op-Beginn) gefolgt von 500.000 KIE/h bis zum Op-Ende; zusätzlich 2 Millionen KIE in das „priming volume“ der HLM
primäre Hyperfibrinolyse	<i>Tranexamsäure</i> : initial 1 Ampulle Ugurol (0,5 g) langsam i.v. (max. 5 ml/min); bei persistierender Blutung Dauerinfusion (1/2 Ampulle Ugurol = 0,25 g pro Stunde in wässriger Lösung) oral: 3x2-4 (6x1-2) Filmtabletten Ugurol/d.
Verdünnungskoagulopathie mit Störung im exogenen und endogenen System (Stufenkonzept)	<p>1. Stufe: AT III-Konzentrat bis AT III > 80 % (initial 100%) [Dosis: KG x (100-aktuelle AT III-Aktivität) x 2/3]</p> <p>2. Stufe: PPSB (II, VII, IX, X) anfangs bis Quick 100% (Faustregel: 1 IE / kg KG hebt Quick um 1%) oder Faktor VIIa bis Quick > 50 %</p> <p>3. Stufe: DDAVP oder Faktor VIII-Konzentrat bis Aktivität > 60% [Dosis: KG x gewünschter F VIII-Anstieg (%) x 0,5] Fibrinogen-Konzentrat bis Thrombinzeit normal und Fibrinogen 1 g/l [Dosis (g) = Fibrinogen (g) = erwünschter Anstieg (g/l) x Plasmavolumen (1 l = 40 ml/kg Körpergewicht)]</p>
Faktor XIII-Mangel (bei Wundheilungsstörungen wegen fehlender Fibrin-Quervernetzung)	Faktor XIII-Konzentrat bis Aktivität > 30% bzw. Blutstillung (Dosis: 10-20 E / kg KG)

mit Herzinsuffizienz ist die parallele Gabe von Schleifendiuretika oder deren Dosiserhöhung sinnvoll. Als Kontraindikation für den Einsatz von DDAVP gilt das Vorliegen eines von-Willebrand-Jürgens-Syndrom Typ II B („platelet-type“) (5).

Thrombozytär bedingte Blutungskomplikation

Die häufigste, medikamentös verursachte, thrombozytär bedingte hämorrhagische Diathese ist die ASS-induzierte Thrombopathie, die jedoch auch durch andere Thrombozytenaggregationshemmer (Ticlopidin, Clopidogrel) sowie weitere nichtsteroidale Analgetika (Diclofenac, Ibuprofen, Piroxicam)

bewirkt werden kann. Von diesen Thrombopathien sind in Deutschland ca. 2.000.000 Menschen betroffen, d.h. bei ca. 20 Millionen Bürgern, die insbesondere nichtsteroidale Analgetika einnehmen, entwickelt jeder 10. eine Thrombopathie als relevante Nebenwirkung (4, 5). Die häufigste genetisch bedingte hämorrhagische Diathese ist das von-Willebrand-Jürgens-Syndrom, bei dem durch Reduktion des Ristocetin-Cofaktors (vWF) oder eine morphologische Störung dieses Faktors die Thrombozytenaggregation und -adhäsion stark vermindert sein können (12). An dieser Erkrankung leiden in Deutschland ca. 800.000 Menschen, die Prävalenz liegt bei ca. 1:100 (15). Als weitere Ursache ist der akute Blutverlust zu nennen, wobei hier im wesentlichen eine Thrombopenie oder ein starker Verlust von Gerinnungsfaktoren im Plasma einer Verdünnungs-

bzw. Verlustkoagulopathie zu einer ausgeprägten Blutung führen kann (1). Aber auch hyperfibrinolytische Zustände, insbesondere bei längerer Blutsperrung, können das Blutungsrisiko steigern.

Plasmatisch bedingte Blutungskomplikation

Folgende klinische Befunde bzw. Konstellationen sprechen, unter Beachtung des o.a. Abschnittes, eher für eine plasmatisch bedingte Gerinnungsstörung:

- erhöhte Wund- und Drainageblutungen (DD: Thrombozytenstörung)
- großflächige Hämatome
- Sugillationen
- Gelenkblutungen usw.

Um die Indikation einer Plasmatransfusion bzw. der u.U. indizierten Komponententherapie mit Plasma-derivaten paraklinisch zu sichern, sollte ein diagnostisches Minimalprogramm durchgeführt werden. Der einfachste diagnostische Test ist auch hier die Bestimmung der Blutungszeit mittels Surgicutt-Test (13) am Unterarm oder nach *Duke* (2). An Laboruntersuchungen sollten INR (Quick), PTT, Fibrinogen und D-Dimere bestimmt werden. Falls eine Heparinisierung vorgenommen wird, sollte die Kontrolle des therapeutischen Effekts mit dem HEP-Test (10, 14, 16) vorgenommen werden.

Das Behandlungsziel ist die Stillung der Blutung. Dies kann klinisch schnell erfaßt werden. Die Blutstillung geht einher mit einer Normalisierung von Blutungszeit und Gerinnungsstatus.

Bei einer Verdünnungs- bzw. Verbrauchskoagulopathie ist der Einsatz von Frischplasma Mittel der Wahl (bei Verbrauchskoagulopathie sollte jedoch vor GFP-Gabe die intravasale Gerinnung unterbrochen sein). Es dürfen einige Liter pro Tag verabreicht werden, jedoch muß die Gefahr der Hypervolämie unbedingt berücksichtigt werden (bei Absinken der Faktorenaktivitäten auf ein Drittel müssen als Ausgleich 2 Liter Plasma bei einem 70 kg schweren Patienten gegeben werden). Bei starken Verdünnungs-koagulopathien, aber auch zur Prophylaxe von Blutungskomplikationen beim Einsatz der Herz-Lungen-Maschine, hat sich der Einsatz von Aprotinin und bei Kontraindikationen gegen Aprotinin Tranexamsäure bewährt (3). Liegt der Quick-Wert (INR beachten) deutlich unter 40% und sind PTT-Verlängerungen über 50-60 Sekunden nachweisbar, so sollte PPSB zum Einsatz kommen. Diese Therapie muß fortgesetzt werden, bis sich ein Quick-Wert über 50% einstellt bzw. die Blutung sistiert. Bei starker Verdünnungs-koagulopathie mit einer PTT-Verlängerung über 100 Sekunden kann, nach Gabe von DDAVP, zusätzlich Faktor VIII-Konzentrat, ja sogar Fibrinogen (Faktor I)-Konzentrat verabreicht werden, wenn dessen Werte unter 0,5 g/l abgefallen sind

(Tab. 4). Bei Verminderung einzelner Faktoren sollten gezielt Faktorenkonzentrate eingesetzt werden (6, 11). Dies muß auch dann geschehen, wenn die Menge der Plasmatransfusionen kritische Werte erreichen könnte (da in einem Milliliter Plasma ungefähr eine Einheit eines Gerinnungsfaktors vorliegt, müssen z.B. zur Substitution von 2000 E Faktoren 2 Liter Plasma transfundiert werden). Liegt ein isolierter Faktor V bzw. XI-Mangel vor, so muß, da es keine diesbezüglichen Faktorenkonzentrate gibt, mit ausreichenden Mengen an Frischplasma bis zum Erreichen einer Restaktivität von mindestens 30 % therapiert werden. Für Patienten mit Anti-IgA ist die Transfusion von Frischplasma absolut kontraindiziert. Es dürfen nur Plasmaderivate verabreicht werden. Relative Kontraindikationen sind die manifeste oder latente kardiale Dekompensation (cave: Hypervolämie), das Lungenödem, die Plasmaeiweißallergie/IgA-Mangel und die Gabe als reiner Volumenersatz (6).

Summary: Perioperative severe bleedings have been documented in 10 to 20 % of operations, in 25 % caused by hemostatic defects. Accurate preoperative questions of history with previous bleeding tendency and special diagnostic procedures such as laboratory analysis and bleeding time could help find the special disorder. 5 % of patients have a hemostatic disorder. As hemostatic drug, desmopressin (DDAVP) is well known in the therapy of thrombopathies. It is the treatment of choice for patients with the congenital bleeding disorder, the von Willebrand's disease. Antifibrinolytic drugs also have a role in a phased therapy plan, which should be concise and clear.

Key words:
Critical care;
Blood coagulation disorders;
Desmopressin;
Antifibrinolytic agents.

Literatur

1. *Blauhut B, Lundsgaard-Hansen P*: Akuter Blutverlust und Verbrennungen in der operativen Medizin. In: *Mueller-Eckhardt C* (Hrsg.) *Transfusionsmedizin*, 2. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York (1996) 291-308
2. *Duke WW*: The relation of blood platelets to hemorrhagic disease. Description of a method for determining the bleeding time and coagulation time and report three cases of hemorrhagic disease relieved by transfusion. *JAMA* 55 (1910) 1185-1192
3. *Fremes SE*: Metaanalysis of prophylactic drug treatment in the prevention of postoperative bleeding. *Ann Thorac Surg* 58 (1994) 1580-1588
4. *Koscielny J, Radtke H, Ziemer S, Pindur G, Jung F, Kiesewetter H, Wenzel E*: Normalisierung der Thrombozytenfunktion durch Desmopressin. *Anästh Intensivmed* 36 (1995) 205-210
5. *Koscielny J, Blaiche, A M, Felferni, D, Latza R, Wenzel E, Kiesewetter H*: Consensus use of desmopressin and antifibrinolytics in three university clinics. *Anaesthesia* 53 (1998) 60-62

6. Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, Deutscher Ärzte-Verlag, Köln (1995) 7-66
7. *Lethagen S*: Desmopressin - a hemostatic drug: state-of-the-art review. *Europ J Anaesth* 14 (1997) 1-9
8. *Lethagen S, Flordal P, van Aken H, Hunt B J, Cattaneo M*: The UK guidelines for the use of desmopressin in patients with von Willebrand's disease. *Europ. J Anaesth* 14 (1997) 19-22
9. *Manucci P M, Vincente V, Vianello L*: Controlled trial of DDAVP in liver cirrhosis and other conditions associated with a prolonged bleeding time. *Blood* 67 (1986) 1148-1153
10. *Ockelford P A, Carter C J, Mitchell L, Hirsh J*: Discordance between the anti-Xa activity and antithrombotic activities of an ultra-low molecular weight heparin fraction. *Thromb Res* 28 (1982) 401-409
11. Richtlinien zur Blutgruppenbestimmung und Bluttransfusion-Hämotherapie Deutscher Ärzte-Verlag Köln (1996)
12. *Seifried E*: Angeborene plasmatische Gerinnungsstörungen einschließlich von Willebrand-Syndrom. In: *Mueller-Eckhardt C* (Hrsg.) *Transfusionsmedizin*, 2. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York (1996) 361-382
13. *Smith C*: Surgicutt: a device for modified template bleeding times. *J Med Tech* 3 (1986) 229-231
14. *Walenga J*: Practical issues on the laboratory monitoring of low molecular weight heparins and related polysaccharides. *Sem Thromb Hemost* 19 (1993) 69-72
15. *Werner E J, Broxson E H, Tucker E L, Giroux D S, Shults J, Abshire T C*: Prevalence of von Willebrand disease in children: A multiethnic study. *J Pediatr* 123 (1993) 893-898
16. *Yin E T, Eisenkramer L, Butler J V*: Heparin. In: *Bradshaw/Wessler* (Eds.) *Heparin, Functions and Clinical Implications*, Plenum Press, New York (1974) 88-92.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. *Jürgen Koscielny*
Institut für Transfusionsmedizin
Universitätsklinikum Charité, Campus Charité Mitte,
Humboldt-Universität zu Berlin
Schumannstraße 20/21
D-10117 Berlin.