

Einsatz von Antifibrinolytika bei Massivtransfusionen*

Use of antifibrinolytics in massive transfusion

C. Jámor¹ und K. Görlinger²

¹ Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt (Direktor: Prof. Dr. B. Zwißler)

² Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum Essen (Direktor: Prof. Dr. J. Peters)

► **Zusammenfassung:** Wird das physiologische Gleichgewicht zwischen Gerinnselbildung und Fibrinolyse gestört, kommt es zu Thrombosen oder zu einer Hyperfibrinolyse. Eine Schädigung der inhibitorischen Mechanismen oder eine überschießende Plasminbildung verschieben das Gerinnungssystem in Richtung einer gesteigerten Fibrinolyse, die dann zu massiver diffuser Blutung führen kann.

Die Thrombelastographie ist das Mittel der Wahl für die Diagnose einer systemischen Hyperfibrinolyse und für das Therapiemonitoring. Bei Nichtverfügbarkeit der Methode ist es von großer Wichtigkeit, die Risiken der Hyperfibrinolyse zu kennen, an diese zu denken und gegebenenfalls auch kalkuliert zu therapieren. Hierzu stehen als Therapieoption die Antifibrinolytika zur Verfügung. Tranexamsäure ist ein synthetisches Lysin-Analogen und hemmt das Andocken von Plasminogen an das Fibrinmolekül und damit die Plasminbildung. Aprotinin ist ein unspezifischer Serin-Protease-Inhibitor und hemmt damit nicht nur das Plasmin, sondern auch andere Enzyme des Gerinnungs- und Komplementsystems.

Die Therapie mit einem Antifibrinolytikum ist grundsätzlich dann indiziert, wenn einer massiven diffusen Blutungsneigung die Steigerung der fibrinolytischen Aktivität zugrunde liegt.

Die Effektivität der Prophylaxe mit einem Fibrinolysehemmer ist zweifellos belegt bei kardiochirurgischen Eingriffen unter Verwendung einer Herz-Lungen-Maschine sowie bei Lebertransplantationen – vor allem im Rahmen eines fulminanten Leberversagens. Ob die prophylaktische Applikation dieser Medikamente bei Operationen mit einem hohen Hyperfibrinolyse-Risiko und bei schwer verletzten polytraumatisierten Patienten einen Nutzen aufweist, kann im Moment noch nicht endgültig beantwortet werden.

► **Schlüsselwörter:** Hyperfibrinolyse – Antifibrinolytika – Aprotinin – Tranexamsäure – Thrombelastographie.

► **Summary:** The disturbance of the physiological balance between clot formation and fibrinolysis may lead to thrombosis or hyperfibrinolysis. A damage of the inhibitory mechanisms, or an excessive release of plasmin, shifts the coagulation system towards increased fibrinolysis which may result in massive bleeding.

Thrombelastography is highly informative in the diagnosis of systemic hyperfibrinolysis and therapy monitoring. If the method is unavailable, it will be of particular importance to know the risks of hyperfibrinolysis. In these cases, a blind treatment with antifibrinolytics may be required. Administration of antifibrinolytics is the therapeutic option available in the treatment of hyperfibrinolysis. Tranexamic acid is a synthetic lysine analogue that inhibits plasmino-

gen from binding to the fibrin molecule and hence plasmin formation. Aprotinin is an unspecific serine protease inhibitor and therefore not only inhibits plasmin but also other enzymes belonging to the coagulation and complement system.

Therapeutic administration of antifibrinolytics is indicated in any case of massive diffuse bleeding due to a pathological increase of fibrinolysis.

The efficacy of the prophylactic administration of antifibrinolytics has been clearly demonstrated in cardiac surgery using cardiopulmonary bypass and during orthotopic liver transplantation – especially in case of an excessive liver failure. It cannot be answered yet whether the prophylactic use of aprotinin or tranexamic acid during surgery with high risk of hyperfibrinolysis and in the surgery of multiple trauma patients will have beneficial effects on reducing the need for blood products.

► **Keywords:** Hyperfibrinolysis – Antifibrinolytics – Aprotinin – Tranexamic Acid – Thrombelastography.

Physiologische Grundlagen

Durch eine Gefäßverletzung wird TF (tissue factor) freigesetzt, der im Komplex mit Faktor VII über mehrere Schritte zur Thrombinbildung und schließlich zur Bildung eines dreidimensionalen Gerinnsels führt (Abb. 1a). Thrombin aktiviert auch den Faktor XIII, der dann durch die Quervernetzung der Fibrinmoleküle zur weiteren Verfestigung des Gerinnsels beiträgt. Außerdem baut Faktor XIII α_2 -Antiplasmin in den Clot ein und macht ihn resistenter gegen den fibrinolytischen Abbau. Ein weiterer Mechanismus zur Gerinnselstabilisierung ist die Aktivierung von TAFI (thrombin activatable fibrinolysis inhibitor) durch Thrombin. TAFI_a (aktiviertes TAFI) spaltet vom Fibrin die Bindungsstellen für tPA- (tissue plasminogen activator) und Plasminogen ab. Damit können tPA und Plasminogen nicht mehr andocken, und das Fibrinnetz kann nicht gespalten werden.

Das Fibrinolyse-System ist im Bereich des intakten Gefäßendothels ständig aktiv, und es findet eine kontinuierliche Freisetzung von tPA statt, um die Perfusion der Mikrozirkulation aufrecht zu erhalten (Abb. 1b). tPA wandelt das Plasminogen in Plasmin um. In Anwesenheit von Fibrin läuft diese Reaktion in tausendfacher Geschwindigkeit ab und wird damit direkt am Gerinnsel lokalisiert. Dies führt zur Aufspaltung des Clots und zur Entstehung von Fibrin-Spaltprodukten. Der wichtigste Inhibitor des tPA ist der Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 (PAI-1). Dieser neutralisiert sofort den frei zirkulierenden tPA und verhindert somit

* Rechte vorbehalten

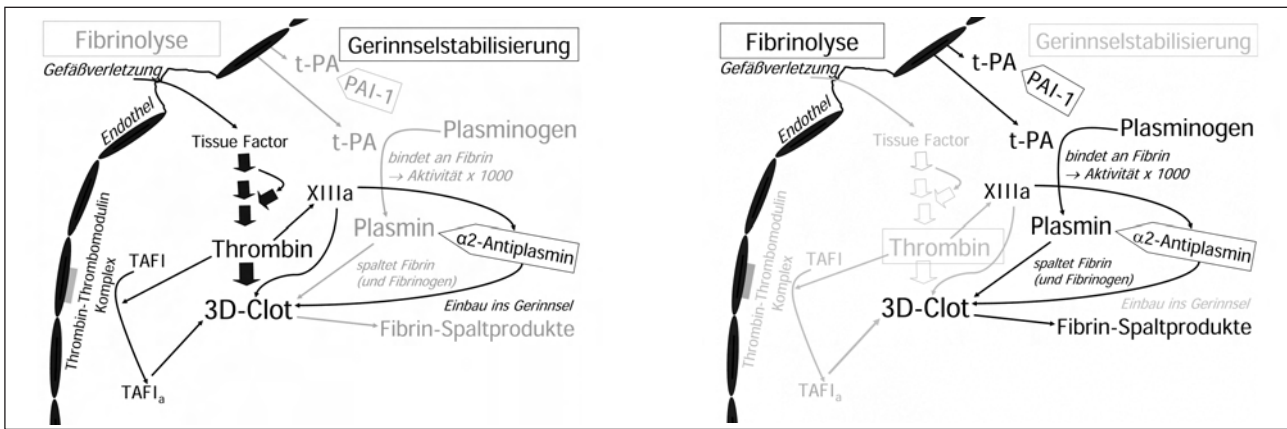


Abb. 1a und b: Physiologische Mechanismen der Gerinnselstabilisierung und Fibrinolyse. Erläuterungen s. im Text.

► in der Regel eine überschießende Fibrinolyse. α_2 -Antiplasmin hemmt die Plasminaktivität sowohl systemisch als auch lokal nach Einbau durch den Faktor XIII in das Gerinnsel.

Dieses Gleichgewicht zwischen Gerinnselbildung und Fibrinolyse ist sehr sensibel. Eine Schädigung der inhibitorischen Mechanismen oder eine überschießende Plasminbildung verschieben das Gleichgewicht in Richtung einer gesteigerten Fibrinolyse. Die systemische Aktivierung der Fibrinolyse wird als Hyperfibrinolyse bezeichnet und kann durch die Auflösung von Gerinnseln und die Zerstörung des zirkulierenden Fibrinogens zu einer lebensbedrohlichen Blutung führen.

Risikofaktoren für eine Hyperfibrinolyse

Es gibt eine ganze Reihe von Krankheitsbildern, bei denen mit der Entwicklung einer Hyperfibrinolyse gerechnet werden muss (Tab. 1). Über die genaue Inzidenz einer Hyperfibrinolyse bei diesen Krankheitsbildern liegen bisher keine genauen Daten vor.

Diagnostik der Hyperfibrinolyse

Klassische Laborparameter – wie z.B. die D-Dimere – haben keine Korrelation zum Auftreten und dem Ausmaß einer Hyperfibrinolyse und sind daher als Fibrinolysemarker im Rahmen einer akuten Blutung ungeeignet [1]. Den Goldstandard der Hyperfibrinolyse-Diagnostik stellt die Thrombelastographie (TEG) dar [2]. Die TEG erlaubt eine Beurteilung des Gerinnungssystems als ganzheitlicher dynamischer Prozess und ermöglicht Aussagen, die weit

über die Bestimmung von Gerinnungszeiten der klassischen Gerinnungsuntersuchungen hinausgehen [3]. So wird nicht nur die Zeit bis zum Beginn der Gerinnselbildung gemessen, sondern es werden Aussagen über die Qualität und die mechanische und zeitliche Stabilität des entstandenen Gerinnsels getroffen. Generell spricht man von einer Hyperfibrinolyse, wenn die MCF_{EXTEM} (maximal clot firmness, maximale Gerinnselfestigkeit im EXTEM) innerhalb von 60 Minuten um mehr als 15% abnimmt. Eine weitere Differenzierung der Hyperfibrinolyse im ROTEM erfolgt nach dem Zeitpunkt des Beginns und dem Ausmaß der Hyperfibrinolyse (Abb. 2).

Eine Verkürzung der CT (coagulation time, Gerinnungszeit) bzw. Steigerung der MCF im APTEM im Vergleich zum EXTEM um mindestens 25% kann als Hinweis auf eine beginnende Hyperfibrinolyse gewertet werden (Abb. 3).

Wirkungsweise und Dosierung von Tranexamsäure und Aprotinin

Antifibrinolytika hemmen bestimmte Schritte der Fibrinolyse. Tranexamsäure (Cyklokapron®, Uguro®, Anvitoff®) ist ein synthetisches Lysin-Analogen und hemmt das Andocken von Plasminogen an das Fibrinmolekül. Dadurch wird die Umwandlung von Plasminogen zu Plasmin gehemmt (Abb. 4a und b).

Aprotinin ist ein unspezifischer Serin-Protease-Inhibitor und hemmt das Plasmin durch Komplexbildung. Somit werden neben der Spaltung des Fibrinmoleküls auch andere Wirkungen von Plasmin blockiert: z.B. die Spaltung von von-Willebrand-Faktor und von Glykoprotein-Rezeptoren an den Thrombozyten. Diese Wirkungen weisen auf ►

Tab. 1: Risikofaktoren für eine Hyperfibrinolyse.

Kardiochirurgie (Einsatz der extrakorporalen Zirkulation)	Polytrauma [33]
Lebertransplantation [26]	fulminantes Leberversagen [34]
Operationen an der Lunge, Pankreas und an den Nebennieren	Prostata- oder Blasenresektionen
Tumorassoziierte Hyperfibrinolyse (Ovarial-Ca, Prostata-Ca, Pankreas-Ca, colorektale Tumoren und die Promyelozytenleukämie) [35]	peripartale Blutungen (Uterus, Placenta) [29]
Verbrauchskoagulopathie (DIC)	vorhergehende „lokale“ Lysetherapie
Hypothermie/Hyperthermie	Kreislaufstillstand / Reanimation
medikamentös induzierte Hyperfibrinolyse (z.B. nach DDAVP, aPC)	erworbener α_2 -Antiplasminmangel (bei Tansfusion großer SD-Plasma-Mengen) [36]

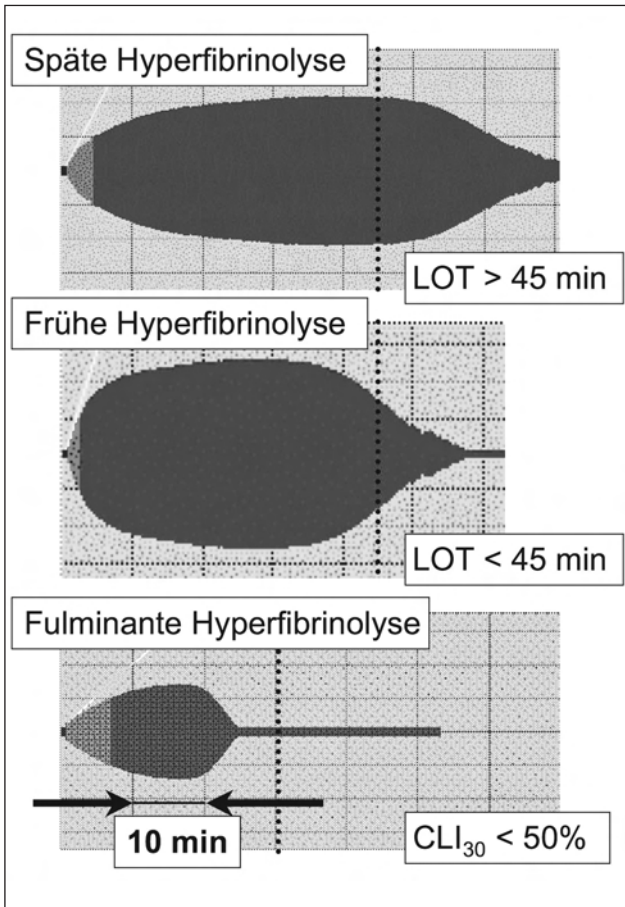


Abb. 2: Je nach Zeitpunkt des Beginns (LOT, lysis onset time) und Ausmaß (CLI₃₀, CLI₆₀, etc., clot lysis index, prozentualer Anteil der maximalen Gerinnselfestigkeit, der nach 30 bzw. 60 Minuten nach Beginn der Gerinnselfestigkeit noch vorhanden ist) der Hyperfibrinolyse unterscheidet man zwischen einer späten (LOT > 45 min), frühen (LOT < 45 min) oder fulminanten (CLI₃₀ < 50%) Hyperfibrinolyse.

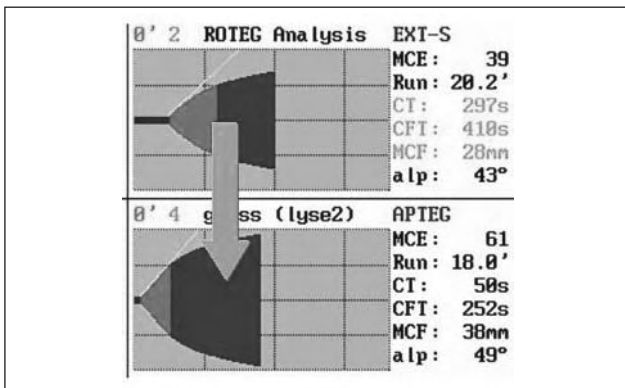


Abb. 3: Frühzeichen einer Hyperfibrinolyse.

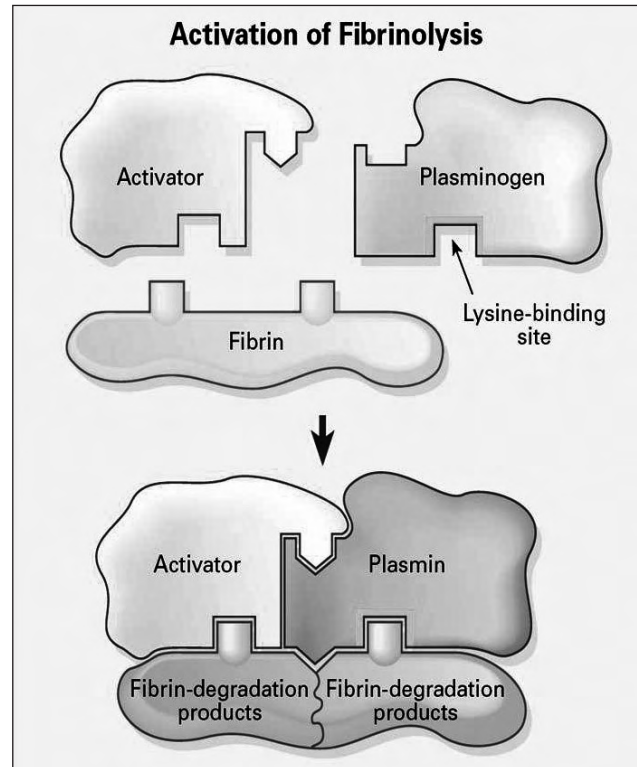


Abb. 4a: Plasminogen bindet sich durch Lysin-Bindungsstellen an Lysin-Reste des Fibrinmoleküls. Dadurch wird seine Umwandlung zu Plasmin 1.000fach beschleunigt.

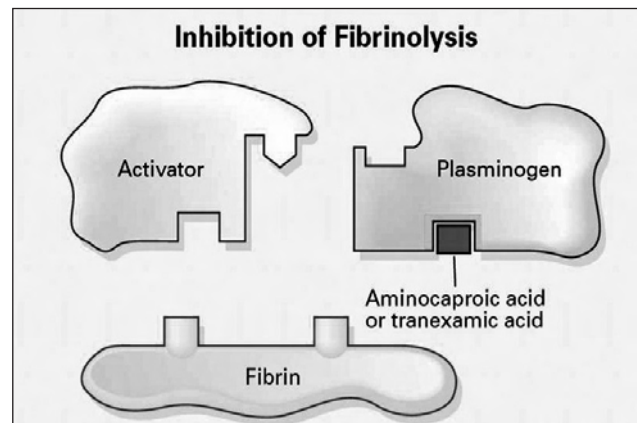


Abb. 4b: Tranexamsäure blockiert diese Lysin-Bindungsstellen und hemmt dadurch die Plasminbildung. Abbildung entnommen aus [4].

► einen thrombozytenschützenden Effekt des Aprotinins hin [5]. Aprotinin hemmt in sehr hohen Dosen auch andere Serin-Proteasen, wie Thrombin, C1-Esterase und Kallikrein und besitzt damit auch eine antikoagulatorische und anti-inflammatorische Wirkung.

Zur Therapie einer Hyperfibrinolyse können die folgenden Medikamente eingesetzt werden:

- Aprotinin: 0,5-2 Mio. KIE als Bolus i.v. (bzw. 10.000-40.000 KIE/kg KG i.v.)
- Tranexamsäure: 0,5-2 g als Bolus i.v. (bzw. 15-30 mg/kg KG i.v.)

Die Gabe des Antifibrinolytikums muss in ein therapeutisches Gesamtkonzept der Therapie der Koagulopathie einbezogen werden, da es im Rahmen der Hyperfibrinolyse häufig zu einem starken Verbrauch des Fibrinogens bis hin zur vollständigen Defibrinierung des Patienten kommen kann. Dieser Fibrinogenmangel muss dann nach Durchbrechen der Hyperfibrinolyse entsprechend ausgeglichen werden.

Klinische Situationen zum Einsatz von Antifibrinolytika

Kardiochirurgie

Beim Einsatz der extrakorporalen Zirkulation kommt es zu einer Aktivierung der Fibrinolyse durch verschiedene Mechanismen:

- Kontaktaktivierung durch den Fremdoberflächenkontakt
- Das durch die Gerinnungsaktivierung entstehende Fibrin führt zur Freisetzung des tPA aus dem tPA/PAI-Komplex und stimuliert somit die Umwandlung von Plasminogen zu Plasmin
- Inflammatorische Reaktion auf die EKZ.

Zur prophylaktischen Anwendung von Antifibrinolytika ist die Datenlage insoweit eindeutig, als dass die Antifibrinolytika Aprotinin, Tranexamsäure und ϵ -Aminokapronsäure den Blutverlust, den Fremdblutbedarf und die Rethorakotomierate bei herzchirurgischen Eingriffen mit extrakorporaler Zirkulation (EKZ) senken [6,7]. Es ist bislang jedoch unklar, ob diese Medikamente in ihrer Effektivität für alle Patientengruppen vergleichbar sind. Die Metaanalyse von Carless und Mitarbeitern zeigte einen geringeren Blutverlust nach Aprotinin im Vergleich zu Tranexamsäure. Der Transfusionsbedarf und die Rethorakotomierate waren jedoch nicht unterschiedlich [8]. Aprotinin ist in seiner Effektivität der Tranexamsäure bei primären herzchirurgischen Eingriffen [9-12], bei einfacheren Doppeleingriffen und Re-Operationen [13,14] und bei Patienten mit ASS-Vorbehandlung bis zum OP-Tag [15] nicht überlegen. Bezüglich der Nebenwirkungen scheint Aprotinin im Vergleich zu Tranexamsäure ein höheres Risikoprofil zu besitzen [14,16]. Die erneute FDA-Evaluierung vom Dezember 2006 weist ausdrücklich auf die Gefahr von Nierenfunktionsstörungen und anaphylaktischen Reaktionen bei der Verwendung von Aprotinin hin [17]. Die Prophylaxe mit Aprotinin wird demnach ausschließlich bei Bypassoperationen mit erhöhtem Blutungsrisiko empfohlen. Für eine endgültige Aussage bezüglich des Nebenwirkungsprofils von Aprotinin müssen die Ergebnisse der multizentrischen kanadischen BART-Studie abgewartet werden [18]. Vor diesem Hintergrund wird in unserer Klinik die antifibrinolytische Prophylaxe bei primären kardiochirurgischen Eingriffen, einfacheren Doppeleingriffen (z.B. AKE+ACVB) und Re-Operationen mit Tranexamsäure durchgeführt. Bei Re-Operationen innerhalb von 6 Monaten nach vorheriger Aprotinin-Gabe, bei bekannter Allergie auf Aprotinin sowie bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Serum-Kreatinin > 1,7 mg/dl) ist Aprotinin kontraindiziert. Auch in diesen Fällen wird Tranexamsäure appliziert. Eine antifibrinolytische Prophy-

laxe mit Aprotinin führen wir nur bei Eingriffen durch, bei denen das stark erhöhte Blutungsrisiko das potentielle Risiko der renalen Nebenwirkungen übersteigt.

Lebertransplantation

Patienten zur Lebertransplantation haben eine sehr komplexe Pathologie, was die Gerinnungsstörungen betrifft. Meistens weisen diese Patienten einen profibrinolytischen Status auf. Die Aktivität von tPA ist aufgrund der reduzierten Klärfunktion des retikuloendothelialen Systems erhöht, die inhibitorische Aktivität erniedrigt, und es kommt während der Reperfusion zu einer massiven Freisetzung von tPA. Diese Faktoren begünstigen die Entstehung einer Hyperfibrinolyse [19]. Aufgrund des häufigen Auftretens einer Hyperfibrinolyse – vorwiegend in der anhepatischen Phase der Lebertransplantation oder im Rahmen der Reperfusion des Transplantates – werden in vielen Transplantationszentren prophylaktisch Antifibrinolytika eingesetzt [20]. Das scheint effektiv den Blutverlust und den Transfusionsbedarf zu senken [21].

Es gibt aber auch Patienten, die einen prothrombotischen Status aufweisen. Die Prophylaxe mit einem Antifibrinolytikum kann bei diesen Patienten zu thromboembolischen Komplikationen führen [22-24].

Schließlich haben verbesserte chirurgische Techniken, anästhesiologisches Management und Organprotektion zu einer drastischen Reduktion des Transfusionsbedarfes beigetragen [25]. Vor diesem Hintergrund und im Zeitalter des POC-Gerinnungsmonitorings mit TEG wird der Nutzen einer antifibrinolytischen Prophylaxe bei Lebertransplantationen unterschiedlich beurteilt [26].

Am Universitätsklinikum Essen wird seit 1999 nur bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine Hyperfibrinolyse (fulminantes Leberversagen oder stark eingeschränktes Gerinnungspotential) zu Beginn der Operation ein Fibrinolysehemmer appliziert [27]. Nach den Erfahrungen mit 642 Lebertransplantationen zwischen 2000 und 2005 lag die Inzidenz einer intraoperativen Hyperfibrinolyse unter Monitoring mittels Thrombelastographie bei 60% (Abb. 5). Davon war ein Drittel nach der Reperfusion des Transplantates selbstlimitierend. Die Therapie mit einem Antifibrinolytikum war nur bei zwei Drittel, also bei 40% der Transplantationen notwendig. ▶

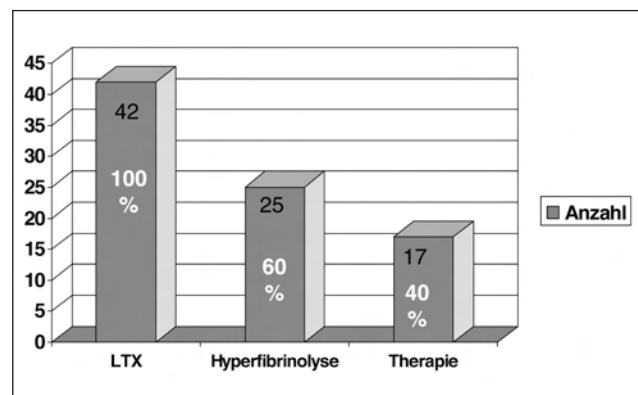


Abb. 5: Häufigkeit von Hyperfibrinolyse bei Lebertransplantationen (LTX) (Januar bis Mai 2005, Universitätsklinikum Essen) [27].

► Ein Beispiel für eine selbstlimitierende Hyperfibrinolyse zeigt die **Abbildung 6**.

Die Schwierigkeit besteht nicht in der sicheren Erfassung einer Hyperfibrinolyse, sondern in der Differenzierung zwischen therapiebedürftigen und nicht therapiebedürftigen Hyperfibrinolyse. In welchen Fällen eine Prophylaxe sinnvoll ist und welches Medikament bevorzugt werden sollte, kann im Moment noch nicht endgültig beantwortet werden [28].

Operationen an tPA-reichen Organen

Bei Operationen an tPA-reichen Organen (Lunge, Pankreas, Nebenniere, Uterus, Prostata, Blase, Gehirn) kann durch die Traumatisierung des Gewebes mit hoher fibrinolytischer Aktivität eine lokale Aktivierung der Fibrinolyse zu massiven lokalen Blutungen führen. Die Entwicklung einer systemischen Hyperfibrinolyse rechtfertigt den Einsatz eines Fibrinolysehemmers (**Abb. 7**).

Peripartale Blutung

Die Hyperfibrinolyse spielt bei lebensbedrohlichen peripartalen Blutungen eine besondere Rolle. Post partum wird die tPA-Synthese gesteigert, zudem kommt es zu einer Abnahme des α_2 -Antiplasmin-Spiegels. Daraus resultiert eine gesteigerte Plasminbildung und -aktivität, die durch eine Zunahme der Fibrinolyse große Gefahren in sich birgt. Eine überschießende Aktivierung des Fibrinolyseystems z.B. im Rahmen von Geburtsverletzungen, Uterusatonie, Fruchtwasserembolie oder HELLP-Syndrom kann zu fulminant verlaufender Hyperfibrinolyse mit massiven Blutungskomplikationen führen [29].

Polytrauma

Hyperfibrinolyse sind bei schweren Polytraumen wahrscheinlich häufiger, als in der Literatur beschrieben [30]. Schöchl fand in der retrospektiven Analyse von über 200 polytraumatisierten Patienten, dass die Inzidenz von HF bei Polytraumata mit einem ISS-Score über 25 bei knapp 15% liegt [31]. Das Auftreten einer Hyperfibrinolyse kann bei Schwerstverletzten nicht sicher vorhergesagt werden. Am häufigsten ist eine Hyperfibrinolyse bei Patienten mit Thoraxtrauma, stumpfem Bauchtrauma, Becken- und Schädel-Hirn-Trauma. Die Letalität dieser Patienten innerhalb der ersten 48h ist mit ca. 80% sehr hoch. Dies wirft die Frage auf, ob die prophylaktische Gabe eines Antifibrinolytikums die Sterblichkeit von schwer polytraumatisierten Patienten mit massiver Blutung beeinflussen kann. Die Antwort auf diese Frage liefern uns hoffentlich bald die Ergebnisse der weltweit angelegten CRASH2-Studie. Hier wird etwa 20.000 erwachsenen Traumatopatienten mit schwerer Blutung randomisiert entweder Tranexamsäure oder Placebo appliziert und untersucht, ob die Intervention einen Einfluss auf Blutverlust und Sterblichkeit hat. Ein neuerer Therapiealgorithmus zur Gerinnungstherapie des blutenden polytraumatisierten Patienten mit einem ISS-Score > 25 empfiehlt die prophylaktische Gabe eines Fibrinolysehemmers bei einer $MCF_{EXTM} < 35$ mm oder $CT_{EXTM} > 80$ s im ROTEM [32].

Zusammenfassung

Die Prophylaxe mit einem Fibrinolysehemmer sollte bei herzchirurgischen Eingriffen im Rahmen der extrakorpo- ►

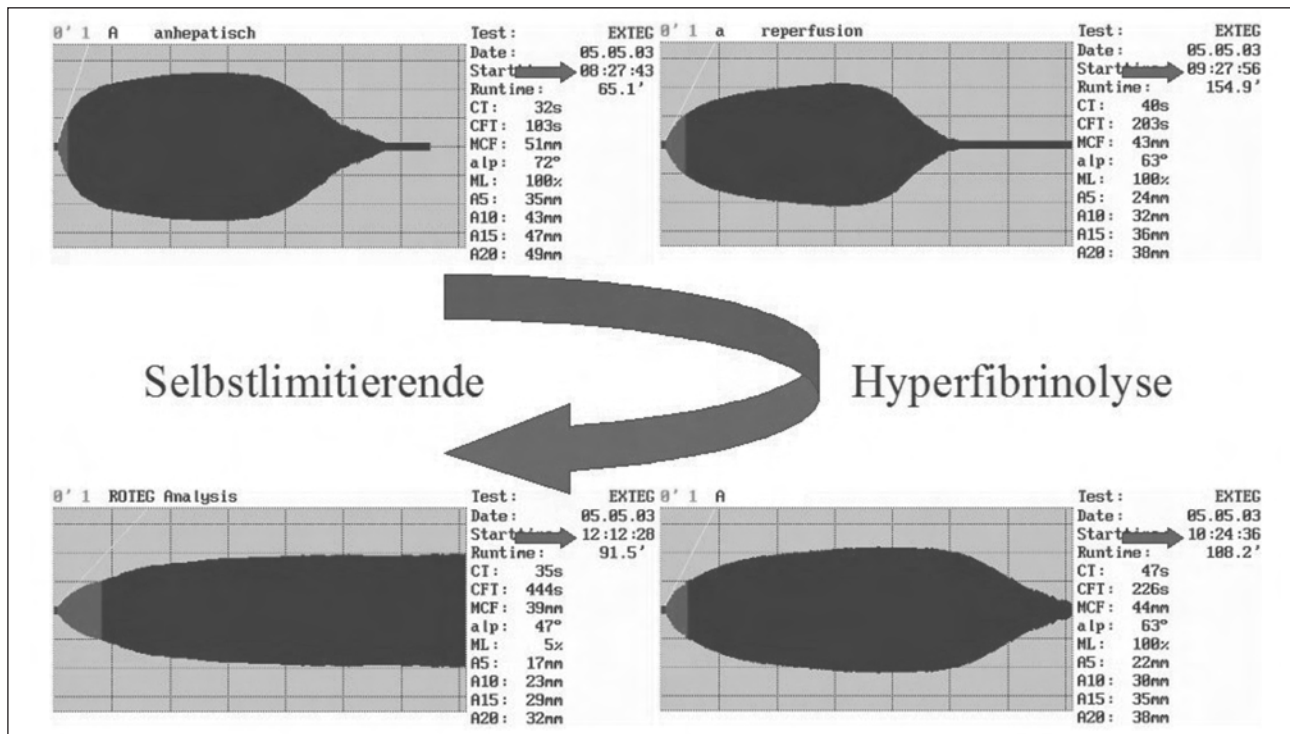


Abb. 6: Selbstlimitierende Hyperfibrinolyse bei einer Lebertransplantation im ROTEM. Am Ende der anhepatischen Phase wird das Gerinnsel nach 40 min instabil und löst sich auf. Ohne diffuse Blutungsneigung wurde keine Therapie durchgeführt. In der Reperfusion ist die Hyperfibrinolyse unverändert, und am OP-Ende beginnt die Lyse deutlich später. Zwei Stunden danach ist sie nicht mehr nachweisbar. Die Hyperfibrinolyse hat sich ohne Therapie selbst limitiert.

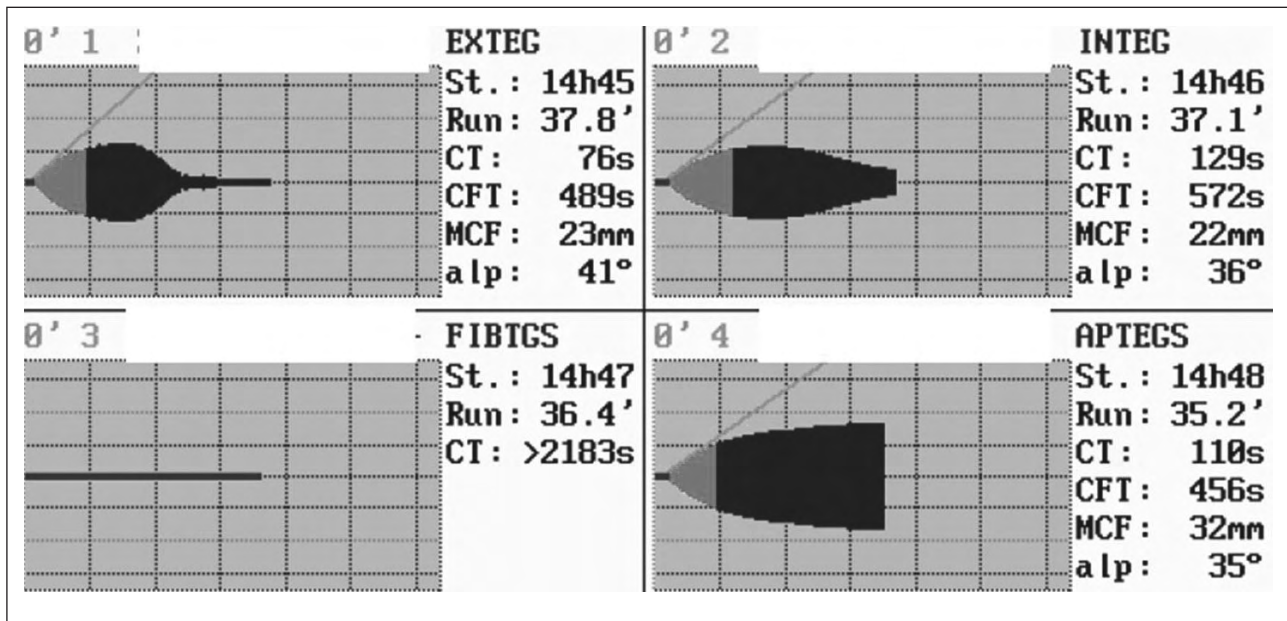


Abb. 7: ROTEM eines Patienten mit komplexer intraoperativer Hämostasestörung und massiver diffuser Blutung während eines urologischen Eingriffes. Im EXTEG und INTEG löst sich das Gerinnsel innerhalb von 20-30 Minuten auf. Diese fulminante Hyperfibrinolyse wird im APTEG beseitigt. Die Gabe eines Antifibrinolytikums stellt die kausale Therapie dar.

► ralen Zirkulation durchgeführt werden. Bei Lebertransplantationen erscheint der prophylaktische Einsatz vor allem bei Patienten mit einem fulminanten Leberversagen mit der Notwendigkeit der präoperativen Gerinnungssubstitution sinnvoll. Ob eine Prophylaxe bei Operationen mit hohem Hyperfibrinolyserisiko bzw. bei schwerstverletzten Polytraumata indiziert ist, kann im Moment noch nicht endgültig beantwortet werden. Die Entscheidung zum gezielten Einsatz von Antifibrinolytika wird durch ein Monitoring mittels TEG ermöglicht. Damit - ohne entsprechendes Monitoring - bei Verdacht auf eine Hyperfibrinolyse eine kalkulierte Therapie eingeleitet werden kann, ist die Kenntnis der Risiken für die Entwicklung einer Hyperfibrinolyse von besonderer Bedeutung. Ferner muss bedacht werden, dass neben der kausalen Behandlung der Hyperfibrinolyse mit Aprotinin oder Tranexamsäure auch mit einem Verbrauch des Fibrinogens gerechnet werden muss, der entsprechend ersetzt werden sollte.

Literatur

- Lang T, von Depka M. [Possibilities and limitations of thromboelastometry/-graphy]. *Hämostaseologie* 2006;26:S20-9.
- Luddington RJ. Thrombelastography/thromboelastometry. *Clin Lab Haematol* 2005;27:81-90.
- Innerhofer P, Streif W, Kuhbacher G, Fries D. [Monitoring of Perioperative Dilutional Coagulopathy Using the ROTEM Analyzer: Basic Principles and Clinical Examples]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2004;39:739-44.
- Mannucci PM. Hemostatic drugs. *N Engl J Med* 1998;339:245-53.
- Paparella D, Brister SJ, Buchanan MR. Coagulation disorders of cardiopulmonary bypass: a review. *Intens Care Med* 2004;30:1873-81.
- Laupacis A, Fergusson D. Drugs to minimize perioperative blood loss in cardiac surgery: meta-analyses using perioperative blood transfusion as the outcome. *The International Study of Peri-*

operative Transfusion (ISPOT) Investigators. *Anesth Analg* 1997;85:1258-67.

7. Henry DA, Moxey AJ, Carless PA, O'Connell D, McClelland B, Henderson KM, et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;CD001886.

8. Carless PA, Moxey AJ, Stokes BJ, Henry DA. Are antifibrinolytic drugs equivalent in reducing blood loss and transfusion in cardiac surgery? A meta-analysis of randomized head-to-head trials. *BMC Cardiovasc Disord* 2005;5:19.

9. Speekenbrink RG, Vonk AB, Wildevuur CR, Eijssman L. Hemostatic efficacy of dipyridamole, tranexamic acid, and aprotinin in coronary bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1995;59:438-42.

10. Casati V, Guzzon D, Oppizzi M, Bellotti F, Franco A, Gerli C, et al. Tranexamic acid compared with high-dose aprotinin in primary elective heart operations: effects on perioperative bleeding and allogeneic transfusions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;120:520-7.

11. Hekmat K, Zimmermann T, Kampe S, Kasper SM, Weber HJ, Geissler HJ, et al. Impact of tranexamic acid vs. aprotinin on blood loss and transfusion requirements after cardiopulmonary bypass: a prospective, randomised, double-blind trial. *Curr Med Res Opin* 2004;20:121-6.

12. Pugh SC, Wielogorski AK. A comparison of the effects of tranexamic acid and low-dose aprotinin on blood loss and homologous blood usage in patients undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1995;9:240-4.

13. Wong BI, McLean RF, Fremes SE, Deemar KA, Harrington EM, Christakis GT, et al. Aprotinin and tranexamic acid for high transfusion risk cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2000;69:808-16.

14. Karkouti K, Beattie WS, Dattilo KM, McCluskey SA, Ghannam M, Hamdy A, et al. A propensity score case-control comparison of aprotinin and tranexamic acid in high-transfusion-risk cardiac surgery. *Transfusion* 2006;46:327-38.

15. Bernet F, Carrel T, Marbet G, Skarvan K, Stulz P. Reduction of blood loss and transfusion requirements after coronary artery bypass grafting: similar efficacy of tranexamic acid and aprotinin in aspirin-treated patients. *J Card Surg* 1999;14:92-7.

16. Mangano DT, Tudor IC, Dietzel C. The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. *N Engl J Med* 2006;354:353-65.

17. FDA. Information for Healthcare Professionals Aprotinin Injection, <http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/aprotininHCP.htm> 2006 [cited].

- **18. BART.** Blood conservation using antifibrinolytics: A randomized trial in a cardiac surgery population - the BART study. Trial registered at: <http://controlled-trials.com/isrctn/trial/APROTININ/0/15166455.html>. 2006 [cited].
- 19. Groenland TH, Porte RJ.** Antifibrinolytics in liver transplantation. *Int Anesthesiol Clin* 2006;44:83-97.
- 20. Pietsch UC, Schaffranietz L.** [Anaesthesiological management in orthotopic liver transplantation -- results of a survey]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2006;41:21-6.
- 21. Porte RJ, Molenaar IQ, Begliomini B, Groenland TH, Januszkiwicz A, Lindgren L, Palareti G, Hermans J, Terpstra OT.** Aprotinin and transfusion requirements in orthotopic liver transplantation: a multicentre randomised double-blind study. EMSALT Study Group. *Lancet* 2000;355:1303-9.
- 22. Ramsay MA, Randall HB, Burton EC.** Intravascular thrombosis and thromboembolism during liver transplantation: antifibrinolytic therapy implicated? *Liver Transpl* 2004;10:310-4.
- 23. Baubillier E, Cherqui D, Dominique C, Khalil M, Bonnet F, Fagniez PL, et al.** A fatal thrombotic complication during liver transplantation after aprotinin administration. *Transplantation* 1994;57:1664-6.
- 24. Fitzsimons MG, Peterfreund RA, Raines DE.** Aprotinin administration and pulmonary thromboembolism during orthotopic liver transplantation: report of two cases. *Anesth Analg* 2001;92:1418-21.
- 25. Lentschener C, Roche K, Ozier Y.** A review of aprotinin in orthotopic liver transplantation: can its harmful effects offset its beneficial effects? *Anesth Analg* 2005;100:1248-55.
- 26. Xia VW, Steadman RH.** Antifibrinolytics in orthotopic liver transplantation: current status and controversies. *Liver Transpl* 2005;11:10-8.
- 27. Görlinger K.** Gerinnungsmanagement bei Lebertransplantationen. *Hämostaseologie* 2006;26:S64-76.
- 28. Dalmou A, Sabate A, Koo M, Bartolome C, Rafecas A, Figueras J, et al.** The prophylactic use of tranexamic acid and aprotinin in orthotopic liver transplantation: a comparative study. *Liver Transpl* 2004;10:279-84.
- 29. Pfanner G, Kilgert K.** [Haemorrhagic complications in obstetrics]. *Hamostaseologie* 2006;26:S56-63.
- 30. Enderson BL, Chen JP, Robinson R, Maul KI.** Fibrinolysis in multisystem trauma patients. *J Trauma* 1991;31:1240-6.
- 31. Schoechl H.** [Coagulation management in major trauma]. *Hamostaseologie* 2006;26:S52-5.
- 32. Görlinger K, Vorweg M, Hanke A, Monaca E, Wappler F, Peters J.** Gerinnungsmanagement beim Polytrauma auf der Grundlage eines ROTEM-basierten Algorithmus. *Intensivmed* 2006;43 (Suppl1):87.
- 33. Mittermayr M, Margreiter J, Velik-Salchner C, Klingler A, Streif W, Fries D, et al.** Effects of protamine and heparin can be detected and easily differentiated by modified thrombelastography (Rotem): an in vitro study. *Br J Anaesth* 2005;95:310-6.
- 34. Colucci M, Binetti BM, Branca MG, Clerici C, Morelli A, Semeraro N, et al.** Deficiency of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in cirrhosis is associated with increased plasma fibrinolysis. *Hepatology* 2003;38:230-7.
- 35. Oudijk EJ, Nieuwenhuis HK, Bos R, Fijnheer R.** Elastase mediated fibrinolysis in acute promyelocytic leukemia. *Thromb Haemost* 2000;83:906-8.
- 36. Hellstern P.** Solvent/detergent-treated plasma: composition, efficacy, and safety. *Curr Opin Hematol* 2004;11:346-50.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Csilla Jámbor dr. (MU Budapest)
 Fachärztin für Anästhesie
 Coagulation research group
 Institut für Anästhesiologie
 Kantonsspital St. Gallen
 9007 St. Gallen, Schweiz
 Tel.: +41 71 494 1111, Fax: +41 71 494 28 89
 E-Mail: csilla.jambor@kssg.ch