



## Zusammenfassung

Eine Ursache für vermehrten intra- und postoperativen Blutverlust sind nicht bekannte vererbte, iatrogen oder durch Eigenmedikation verursachte erworbene Thrombozytenfunktionsstörungen. Das eingeschränkte thrombozytäre Aggregationspotential wird durch die konventionelle Gerinnungsanalyse und die Bestimmung der Zahl der Blutplättchen nicht detektiert. Ebenso ist das perioperative Monitoring von kardialen Risikopatienten unter bekannter Plättchenhemmung sowohl hinsichtlich ihrer Thromboemboliegefahr als auch des Blutungsrisikos mit diesen Methoden nicht verlässlich. Die Implementierung der Thrombozytenfunktionsdiagnostik in den perioperativen Bereich ist zu erwägen. Weiterhin ist zu prüfen, ob der Versuch einer pharmakologischen Intervention eine kostengünstige und nebenwirkungsarme Alternative zur Transfusion von Thrombozytenkonzentraten darstellt.

## Summary

Increased intra- and postoperative blood loss might be caused by acquired or undiagnosed inherited platelet function disorders. Due to the failure of conventional laboratory analyses to detect a platelet derived coagulopathy, presurgical implementation of platelet function tests should be considered. In addition, the monitoring of high risk cardiac patients with known platelet inhibition would be more precise considering the risk

# Perioperative Diagnostik und Therapie von Thrombozytenfunktionsstörungen

## Perioperative diagnosis and therapy of platelet dysfunctions

C. F. Weber<sup>1</sup> · C. Jámbor<sup>2</sup> · M. Spannagl<sup>3</sup> · S. Kozek<sup>5</sup> · T. Frietsch<sup>4</sup>

thromboemboli and blood loss. Once the platelet dysfunction was identified as the cause for diffuse bleeding, it should be evaluated if pharmacological interventions represent a low cost alternative to platelet transfusions with minor side effects.

### Einleitung

Der Anteil von thrombozytär verursachten Blutverlusten im nicht-herzchirurgischen Kollektiv ist unklar. Thrombozytenfunktionsstörungen stellten bereits vor mehr als 10 Jahren mit einer Prävalenz von ca. 3-5 % im Gesamtkollektiv der chirurgischen Patienten die häufigste Ursache für perioperative Gerinnungsstörungen dar [1]. Der Anteil der freiverkäuflichen nichtsteroidalen Antiphlogistika ist seitdem deutlich gestiegen; die Zahl der Mischpräparate mit dem Inhaltstoff Acetylsalicylsäure (ASS) ist immer noch unüberschaubar, und die Behandlung unserer Koronarpatienten mit unbeschichteten und beschichteten Stents hat entsprechend der demographischen und medizintechnischen Entwicklung deutlich zugenommen. Das Ausmaß der präoperativ nicht bekannten Cyclooxygenase-(COX)Hemmung und Plättchenrezeptorhemmung durch ADP- und GpIIb/IIIa-Antagonisten ist auch beim Patienten mit duality Hemmung nicht kontrolliert, obwohl das Nichtansprechen von sogenannten „Non-Respondern“ für Acetylsalicylsäure (ASS) und Clopidogrel in ca. 30 % gleichermaßen bekannt ist. Intra- und

- 1 Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Klinikum der Johann Wolfgang Goethe - Universität Frankfurt am Main
- 2 Klinik für Anästhesiologie, Arbeitsgruppe „Perioperative Hämostase“, Klinikum der Universität München
- 3 Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie, Klinikum Großhadern, Ludwig-Maximilian-Universität München
- 4 Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum Marburg/Giessen Standort Marburg
- 5 Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin, Evangelisches Krankenhaus Wien

### Interessenkonflikt:

Die Autoren weisen auf eine Verbindung mit folgenden Firmen hin:

Dr. C. F. Weber und Dr. C. Jámbor haben Honorar für wissenschaftliche Vorträge von den Firmen CSL Behring und IL Informati onssysteme GmbH erhalten.

Prof. Dr. T. Frietsch hat wissenschaftliche Vorträge für CSL Behring, Janssen-Cilag und NovoNordisk gehalten.

Prof. Dr. Sibylle Kozek-Langenecker hat von Dynabyte, Pentapharm, CSL Behring, Biostest, Baxter und NovoNordisk Honorare für Vorträge, Consulting und Sponsoring der e-learning Plattform www.perioperativebleeding erhalten.

### Schlüsselwörter

Thrombozytenfunktionsstörung – Hämostaseologische Rahmenbedingungen – DDAVP – Tranexamsäure – Thrombozytentransfusion

### Keywords

Platelet Dysfunction – Pre-conditions of Haemostasis – DDAVP – Tranexamic Acid – Platelet Transfusion

postoperativ wird die eingeschränkte Thrombozytenfunktion noch durch Hypothermie, Interaktionen mit Kolloiden, Anämie oder mechanischer Schädigung (z.B. bei Operationen mit Herz-Lungen-Maschine oder bei Intensivpatienten mit extrakorporalen Organersatzverfahren) agraviert. Wird die therapeutische Plättchenhemmung bei auftretenden Blutungskomplikationen reduziert, inadäquat überbrückt oder gar ausgesetzt, sind Stentthrombosen und arterielle Verschlüsse eine gefährliche Folge.

Sowohl in diesem Spezialkollektiv als auch beim Patienten mit unerkannten Thrombozytenfunktionsstörungen vor chirurgischen Eingriffen mit großem Blutverlust steigen neue zusätzliche Überwachungstechniken zu höherer Notwendigkeit auf, weil sie eine Thrombozytenfunktionsstörung nicht nur quantifizieren können, sondern auch die Funktionshemmung nach Rezeptor bzw. Mechanismus differenzieren können [2].

Ziel dieses Artikels ist es darzustellen, wann und bei welchen Patienten diese Verfahren eingesetzt werden können, welche der Techniken sinnvoll sind und welche Behandlungsempfehlungen daraus erwachsen. Für eine ausführliche Darstellung der einzelnen Methoden wird jedoch auf eine frühere Publikation in der Zeitschrift Anästhesiologie & Intensivmedizin verwiesen [3].

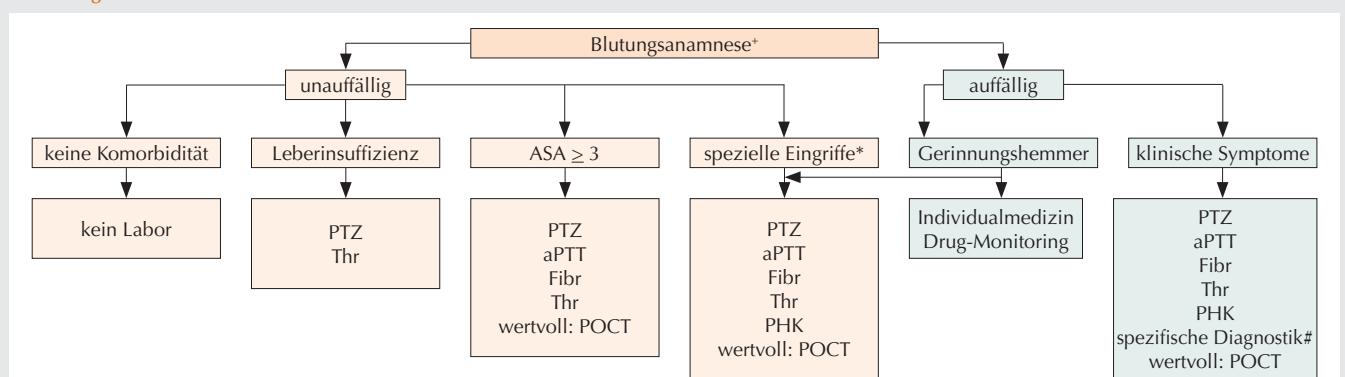
### Der Patient ohne auffällige Blutungsanamnese: perioperative Einflüsse auf die Thrombozytenfunktion

Die weit verbreiteten pharmakologischen Konzepte unter Verwendung von Cyclooxygenase (COX)-Inhibitoren, ADP-Antagonisten, GpIIb/IIIa-Antagonisten oder Thrombin-Rezeptor-Inhibitoren verringern die thrombozytäre Aktivierung und Aggregation und steigern das Risiko perioperativer Blutungen [4]. Die dauerhafte oder gelegentliche, präoperative Einnahme von antiaggregatorischer Dauermedikation mit Acetylsalicylsäure wird oft nicht erwähnt, weil es entweder vom Patienten vergessen wird, weil das Medikament mit Handelsname anders heißt oder als nicht mehr verschreibungspflichtiges Medikament als unwichtig angesehen wird. Diese Funktionsstörung wird meist nicht präoperativ vermutet, während eine Thrombozytopenie weitere Untersuchungen veranlasst und meist die Diagnose eines M. Werlhoff oder einer idiopathisch thrombozytopenischen Purpura (ITP) erbringt. Außerdem geht das schwach ausgeprägte, meist autosomal rezessiv bedingte von-Willebrand-Syndrom oft ohne klinische Symptome einher, kann aber auch bei Eingriffen mit geringem Blutungsrisiko zu einer vermehrten Blutungsneigung führen. Den Empfehlungen der deutschen Querschnitts-Leitlinien [5]

entsprechend, kann eine untere Grenze von 50.000-80.000 Thrombozyten/ $\mu$ l bei mittleren und kleineren Eingriffen ohne Konsequenzen toleriert werden. Allerdings gehen die evidenzbasierten Empfehlungen dieser Leitlinien mangels kontrollierter Studien nicht auf die Thrombozytenfunktion ein. Intra- und postoperativ ist die Veränderung der Thrombozytenzahl ein schlechtes Maß für das Monitoring eines potentiellen Verlustes oder Einschränkungen in der Thrombozytenfunktion. Die Freisetzung neuer Thrombozyten aus Milz und Knochenmark maskiert die sich entwickelnde Thrombozytopenie bis zu einem Blutverlust von mehr als 200% [6,7]. Vermutlich ist das Aktivierungspotential von wenigen Thrombozyten bedeutsamer für die perioperative Hämostase als die tatsächliche Anzahl der Blutplättchen. Wie also kann man die Blutungsneigung vorhersagen?

Ein präoperatives Routinescreening ist für die Vorhersage von Blutungskomplikationen wertlos [8]. Empfohlen wird das Befragen der Patienten nach Blutungen in der Anamnese mit dafür geeigneten Fragebögen und die Veranlassung von gezielten diagnostischen Maßnahmen [9], wie sie die Arbeitsgruppe „Präoperative Evaluierung“ der ÖGARI in ihrem Algorithmus zur präoperativen Koagulopathiediagnostik publiziert hat [10] (Abb. 1). In ähnlicher Weise ist die

Abbildung 1



\* siehe auch [www.oegari.at](http://www.oegari.at), Arbeitsgruppe AGPG

\* Labortests können erfolgen vor intrakraniellen und spinalen Eingriffen, Eingriffen an der Retina, neuroaxialen Regionalanästhesien mit Katheteranlage außerhalb der Geburtshilfe, zentralvenöser Katheteranlage infra-, supraklavikular

# bei bekannter Gerinnungstörung, z.B. Faktor VIII bei Hämophilie A

aPTT=aktivierte partielle Thromboplastinzeit; Fibr=Fibrinogenspiegel; POCT=Point-of-Care funktionelles Gerinnungsmonitoring (z.B. ROTEM®);

PHK=primäre Hämostasekapazität, d.h. vWF:Ag, vWF:RCO, PFA-100 oder Aggregometrie; PTZ=Prothrombinzeit; Thr=Thrombozytentanzahl.

Sektion Klinische Hämotherapie und Hämostase der DIVI im Begriff, eine S2-Leitlinie zur „Diagnostik und Therapie perioperativer Gerinnungsstörungen“ zu erarbeiten.

Ist die Anamnese sowie die Thrombozytenzahl unauffällig, und liegt aber ein ASA3-Status (oder schlechter) des Patienten vor und/oder ist ein Eingriff mit erwartungsgemäß hohem Blutverlust oder extrakorporalem Kreislauf geplant, kann es sinnvoll sein, die Thrombozytenfunktion mit zusätzlichen Mitteln bereits präoperativ zu bestimmen. Rahe-Meyer et al. demonstrierten, dass die präoperativ ex vivo erfassste thrombozytäre Aggregation ein unabhängiger Prädiktor für die Notwendigkeit der perioperativen Transfusion von Thrombozytenkonzentraten ist [11].

Für den sinnvollen Einsatz der Plättchenfunktionsdiagnostik ist deshalb unter anderem ausschlaggebend, welche Eingriffe geplant sind. Erbrachten diese Tests präoperativ keinen pathologischen Befund und kommt es dennoch intra- oder postoperativ zu einer Beeinträchtigung der Thrombozytenfunktion mit Blutungsneigung, kann sich diese aufgrund unterschiedlicher Mechanismen entwickelt haben:

#### Hypothermie und Azidose

Hypothermie und Azidose beeinflussen die Aktivität der Gerinnungskaskade. Bei Temperaturniedrigung von 37 °C auf 32 °C ist die Aktivität der Enzyme um ein Viertel gesenkt. Ebenso ist unterhalb eines pH von 7,2 nur noch eine minimale Restfunktion vieler Gerinnungsfaktoren zu verzeichnen. Hypothermie beeinflusst aber auch die Thrombozytenfunktion und deren Anzahl. Unter einer Temperatur von ca. 33 °C findet eine erhebliche Sequestration von Thrombozyten in die Leber und Milz [12] statt, und schon bei 35 °C sind reversible Störungen [13-15] der thrombozytären Adhäsion und Aggregation festzustellen [16], in vitro aber sind die Thrombozyten bei diesen Temperaturen allerdings aktiviert. Insbesondere in der Kardio- und Neurochirurgie und der Unfallchirurgie kann der Einfluss der Hypothermie auf die Thrombozyten eine Blutungsneigung induzieren und den perioperativen

Blutverlust vergrößern [16-18]. Auch Heparin und Protamin haben vermutlich klinisch relevanten Einfluss auf die Thrombozytenfunktion [13].

#### Kolloide

Volumenersatz mit kolloidalen Infusionslösungen hat Auswirkungen auf thrombozytäre Adhäsion und Aggregation [19]. Schon ab einer Infusionsmenge von 25 ml/kg HES 200/6 % konnte eine bis zu 80 %ige Reduktion der Konzentration des von-Willebrand-Faktors nachgewiesen werden [20], der elementar für die Adhäsion von Thrombozyten an der subendothelialen Matrix verletzter Blutgefäße ist. Kolloide interferieren nicht mit der intra-thrombozytären Signaltransduktion, sondern behindern durch ein extrazelluläres Coating den Zugang von thrombozytären Gplb- und GpIIb/IIIa-Rezeptoren für die Liganden [21,22]. Auf diesem Wege führen sie zu thrombozytopathischen Blutungen.

#### Anämie

Bei fortgesetzten Blutungen stehen immer weniger Gerinnungsfaktoren, aber auch weniger Erythrozyten für die Interaktion mit den Thrombozyten zur Verfügung. Erythrozyten liefern ADP, Thromboxan und Thrombin als elementare Substrate für die Plättchenaktivierung [23,24]. Weiterhin drängen die zentral im Blutgefäß strömenden Erythrozyten die viel kleineren Thrombozyten an die Gefäßwand und damit an den Ort der Verletzung (Nebenstromprinzip) [25]. So ist bei konstanter Thrombozytenzahl, aber sinkendem Hämatokrit mit einer Verlängerung der Blutungszeit zu rechnen [26].

#### Die Thrombozytenfunktion in der Chirurgie beim kardialen Risikopatienten, in der Kardiochirurgie und auf der Intensivstation

Insbesondere Patienten mit Herzklappenvitien können ein von-Willebrand-(vW)-Syndrom Typ 2a erwerben [27,28]. Mechanischer Stress an stenotischen Klappen und die resultierende chronische Hämolyse führen zur quantitativen oder qualitativen Reduktion des vW-Faktors (vWF). Der vWF ist ein adhäsives

Glykoprotein, das im Endothel und in Megakaryozyten synthetisiert wird und als hochaktive Multimerformationen in den alpha-Granula der Thrombozyten, im Endothel (Weibel-Palade-Bodies) und den Granula der Megakaryozyten exprimiert wird. Die Interaktion mit dem vWF ist einer der wichtigsten Schritte der Thrombozytenaktivierung bei hohem Scherstress, bei Stenosen und in kleinen Arterien. Die Anbindung des zirkulierenden, weniger aktiven latenten vWF-Monomers an subendothiale Strukturen, wie Kollagen, bewirkt eine Konformationsänderung des vWF und damit die Exposition der Bindungsstelle für den Plättchenrezeptor GP1b. Das bewirkt die Aktivierung der Thrombozyten mit Liberation ihres Organelleninhalts (Fibrinogen und ADP) und die Expression aktiver GPIIb/IIIa-Rezeptoren an ihrer Oberfläche.

#### Mechanische Schädigung

Der Einsatz von extrakorporalen Blutkreislauf-Systemen in Operationssaal und Intensivstation führt zu einer thrombozytären Kontaktaktivierung [30].

Die Kombination von Aktivierung und mechanischer Schädigung der Thrombozyten mit konsekutiver Degranulierung (Freisetzung von PF4,  $\beta$ -Thromboglobulin, Adenin- und Guanosin-Nukleotide) führt zu einem weiteren Verlust der thrombozytären Gplb- und GpIIa/IIIb-Rezeptoren [29,31]. Die Gerinnungsfähigkeit ist zudem durch thrombozytenabhängige Mechanismen, wie der durch Heparinbeimengung bedingten verminderter Aktivität der Faktoren II und X sowie der aktivierten Fibrinolyse beeinträchtigt. Heparin scheint über lipolytische Enzyme, die aus dem Endothel nach Heparinisierung freigesetzt werden, die Thrombozytenfunktion zusätzlich und dosisunabhängig zu beeinflussen [13,29].

#### Was sind die zur Verfügung stehenden Überwachungsverfahren

In der perioperativen Diagnostik der Thrombozytenfunktion haben sich in den letzten Jahren einige Verfahren etabliert, die unter Berücksichtigung ihrer

individuellen diagnostischen Grenzen die Detektion und Therapie einer Thrombozytopathie erleichtern [2].

Nach einer adäquaten Korrektur der hämostaseologischen Rahmenbedingungen (pH-Wert,  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration, Temperatur und Hämatokrit) ist die Gabe von Desmopressin (DDAVP) oder Tranexamsäure ein pharmakologischer Therapieansätze zur Korrektur der thrombozytären Funktionsstörung und damit eine mögliche Alternative zur Transfusion von Thrombozytenkonzentraten. In Anbetracht der Kosten (600-800 € pro Apherese-Thrombozytenkonzentrat), der Gefahr einer bakteriellen Infektion und einer immunologisch bedingten Steigerung der perioperativen Morbidität und Mortalität [33,34] sind diese Therapieansätze vielversprechend.

Aus historischen Gründen wird die Lumineszenzaggregometrie nach Born als Goldstandard der Thrombozytenfunktionsdiagnostik betrachtet [35,36]. Aber nur Point-of-Care-taugliche Verfahren (Tab. 1) erlauben eine zeitnahe und differenzierte Analyse der Thrombozytenfunktion im perioperativen Behandlungspfad: Ein Point-of-Care-basierter Algorithmus kann die Anzahl der Thrombozytentransfusionen und damit Kosten und nachteilige Effekte reduzieren [37,38]. Insbesondere die Impedanzaggrometrie mittels multipler-Elektroden-Aggrometrie (Multiplate®, Dynabyte, München) bietet sich für die rasche und ortsungebundene perioperative Differenzialdiagnostik an: medikamentös induzierte Plättchenaggregationshemmung, HLM-induzierte Thrombozytenfunktionsstörungen [39] können detektiert werden, Transfusion von Thrombozytenkonzentraten [40] und pharmakologische Interventionen mit DDAVP [41], Thrombozytenkonzentraten [42] können überprüft und gesteuert werden.

Weiterhin stehen als „Point-of-Care“-Verfahren zur Verfügung: Platelet Function Analyzer (PFA-100®, Dade-Behring GmbH, Marburg), Thrombelastographie (TEG® Platelet Mapping™ assay, Haemoscope Corporation, Niles, Illinois, USA), Rotationsthrombelastometrie (ROTEM®,

Intem GmbH, München), Rapid Platelet Function Assay (VerifyNow®, Accumetrics, San Diego, USA) und der Sonoclot Platelet Function Analyzer (Sienco INC, Morrison, CO, USA).

Die genannten Analysatoren untersuchen unterschiedliche Aspekte der Thrombozytenfunktion und weisen unterschiedliche Limitationen auf [3]. Es ist zu beachten, dass keines der derzeit verfügbaren Messverfahren die im Sinne des zell-basierten Modells der Gerinnungsphysiologie wichtige Thrombozytenfunktion quantifiziert, nämlich die prokoagulante Aktivität. Es ist ungeklärt, ob die Aggregationsfähigkeit mit der prokoagulanten Aktivität korreliert.

## Therapie der Thrombozytenfunktionsstörungen

Die Therapie der Rahmenbedingungen (wie oben dargestellt) zielt auf das rasche Wiederherstellen eines Hämatokrits von mindestens 24 %, einer ionisierten Kalzium-Konzentration von mindestens 1,0 mmol/l und eines pH-Milieus von >7,2 ab [43].

### DDAVP

Perioperativ erworbene Thrombozytenfunktionsstörungen sind insbesondere durch Defizite im Adhäsions- und Aggregationspotential der Thrombozyten bedingt [44-46]. Deshalb ist die Therapie mit dem Vasopressin-Analogon DDAVP

**Tabelle 1**

Thrombozytenfunktionstest „Point-of-Care“-Verfahren [2,3,92].

	Hauptsächlich untersuchte Thrombozytenfunktion / untersuchter Rezeptor	Sensitive Erfassung von	Limitationen
PFA-100®	Adhäsion / Gplb	von-Willebrand-Syndrom; Bernard-Soulier-Syndrom; Morbus Glanzmann; Storage Pool Disease; ASS-Effekten	Geringe Sensitivität für Clopidogrel-Effekt; zu hohe Sensitivität für Gpllbllla-Rezeptor-Inhibitoren; Abhängigkeit der Messergebnisse von Hämatokrit und Thrombozytenzahl
TEG® Platelet Mapping™ assay	Thrombozyten – Fibrin(ogen) - Interaktion / Gpllbllla	ASS- bzw. Clopidogrel-induzierter Thrombozytenaggregation und deren Einfluss auf die Gerinnungsstabilität	Bisher nur geringe Anzahl klinischer Studien
ROTEM®	Thrombozyten – Fibrin(ogen) - Interaktion / Gpllbllla	schweren Thrombozytenfunktionsstörungen mit Resistenz gegen thrombozytäre Thrombin-Stimulation	Geringe Sensitivität gegenüber antithrombozytärer Medikation (z.B. ASS, Clopidogrel, Gpllbllla-Rezeptor-Inhibitoren)
VerifyNow®	Aggregation / Gpllbllla	ASS-, Clopidogrel- und Gpllb/llla-Inhibitoren-Effekten	Valide Ergebnisse nur innerhalb einer begrenzten Spannweite der Thrombozytenzahl und des Hämatokrits
Multiplate®	Aggregation / Gpllbllla	ASS-, Clopidogrel- und Gpllb/llla-Inhibitoren-Effekten; erworbene Thrombozytenfunktionsstörungen	Geringe Sensitivität für das von-Willebrand-Syndrom Typ I; Abhängigkeit der Messergebnisse von Hämatokrit und Thrombozytenzahl
Sonoclot™ Platelet Function Analyzer	Gemisch/Aggregation/ Gpllbllla	Sensibel für alle klinischen Plättchenaggregationshemmer, unklare Trennung anderer plasmatischer Koagulopathien	Keine differenzierte Diagnose einer Rezeptorblockade

(Desmopressin, Deamino D-Arginine Vasopressin) ein erfolgversprechender Ansatz. Die intravenöse (Minirin®, CSL Behring GmbH, Hattersheim, Deutschland) und wahlweise intravenöse oder nasale (Octostim®, CSL Behring GmbH, Hattersheim, Deutschland) Verabreichung bewirkt über eine Stimulation peripherer Vasopressin-V2-Rezeptoren eine Verdreifachung der Konzentration des von-Willebrand-Faktors und des Faktor VIII [47,48]. Wie auch das vWF/FVIII-Konzentrat (Haemate® P, CSL Behring, Hattersheim, Deutschland) ist es damit Mittel der Wahl zur Therapie sowohl des hereditären [49] als auch des erworbenen von-Willebrand-Syndroms, welches z.B. bei Patienten mit Aortenklappenstenose eine Prävalenz von bis zu 30 % aufweist [27,50]. Das Medikament wirkt ferner bei Diabetes insipidus durch die Imitation des ADH (antidiuretischen Hormons), also durch Stimulation der V2-Rezeptoren des Sammelrohrs und der dadurch bedingten Rückresorption von Wasser. DDAVP steigert über einen direkten Effekt auf die Thrombozyten über eine vermehrte Expression des thrombozytären Gplb-Rezeptors das thrombozytäre Adhäsionspotential [51,52]. Außerdem steigt durch DDAVP die Konzentration des intrathrombozytären Serotonin und einer zusätzlichen vermehrten Expression des thrombozytären GplIb/IIa-Rezeptors mit gleichem Effekt [53,54]. Deshalb sind die iatrogen induzierten Funktionsstörungen durch GplIb/IIa-Inhibitoren und/oder ASS mittels DDAVP ganz oder teilweise reversierbar [55,56]. Aber auch intraoperativ erworbene Thrombozytenfunktionsstörungen scheinen über denselben Mechanismus mit dem klinisch relevanten Effekt des verringerten Transfusionsbedarfs behandelbar [57]. Die Wirksamkeit wird durch Hypothermie nur wenig beeinträchtigt [58], ist allerdings nur bei vorliegender thrombozytärer Funktionsstörung nachweisbar[59], weshalb der prophylaktische Einsatz nicht sinnhaft ist [60]. Die Vorhersage der Funktionsstörung stellt durch den zeitlich verzögerten Wirkungseintritt mit einem Wirkungsmaximum nach 1,5 bis 2 Stunden durch

die dann maximale Faktorenfreisetzung VIII ein Problem dar. Die unerwünschten Wirkungen des Medikaments umfassen unter anderem Blutdruckabfall, Flush-Symptomatik sowie eine herabgesetzte Krampfschwelle bei Kindern.

Die übliche (es gab aber für diese Indikation nie eine Dosisfindungsstudie) Desmopressin-Dosis beträgt 0,3µg/kg KG bei i.v.-Applikation (Kurzinfusion über 30 Minuten) bzw. 2 Hübe (bei Kindern bis 40 kg 1 Hub) bei intranasaler Anwendung mittels DDAVP-Spray. Die Applikationen können alle 12 Stunden wiederholt werden, wobei ab der dritten Applikation mit Tachyphylaxie zu rechnen ist, weil dann die endothelialen vWF-Speicher erschöpft sind. Ferner ist bei wiederholter Applikation von DDAVP mit der vermehrten Freisetzung von tissue-Plasminogen-Aktivator (tPA) zu rechnen, was die Entwicklung einer Hyperfibrinolyse begünstigen kann. Daher wird von einigen Autoren – insbesondere bei repetitiver Anwendung von DDAVP – die gleichzeitige Gabe von Tranexamsäure empfohlen [61].

DDAVP hat eine Plasma-Halbwertszeit von vier bis sechs Stunden [62]. Mögliche Nebenwirkungen einer DDAVP-Therapie bestehen in der Entwicklung von arteriellen oder venösen Thrombosen, Niereninsuffizienz, Wasserretention und Hyponatriämie [63], Krampfanfälle (mit Hyponatriämie auch noch 48h nach Applikation auftretend) oder hämodynamischer Instabilität (arterielle Hypotonie bei Verabreichung) [64]. Insgesamt gilt aber die Verabreichung als sicher, der Einsatz bei präoperativ bekannten Hämostasestörungen kann als zu empfehlen bezeichnet werden (Evidenzgrad 2a, Empfehlungsgrad B). In der Herzchirurgie und zur Therapie erworbener Thrombozytenfunktionsstörungen ist DDAVP aber zur Prophylaxe von Hämostasestörungen nicht empfohlen [60]. Zur Therapie ist DDAVP auch in Kombination mit Tranexamsäure wirksam. Die Therapiekontrolle mittels Impedanz-Aggregometrie ist möglich und kann empfohlen werden.

## Antifibrinolytika

Nachdem seit 2008 der Serin-Protease-Inhibitor Aprotinin (Trasylol®, Bayer AG, Leverkusen) nicht mehr verfügbar ist, ist das Lysin-Analogon Tranexamsäure (Cyklokapron®, MEDA Pharma GmbH, Bad Homburg, Deutschland) aktuell das einzige in Deutschland einsetzbare Antifibrinolytikum. Tranexamsäure hat in die evidenzbasierten Querschnitts-Leitlinien der Bundesärztekammer zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten [5] als mögliches Hämostatikum bei Thrombozytenfunktionsstörungen Eingang gefunden. Einige Zentren haben Tranexamsäure bereits in klinischen Behandlungsalgorithmen zur Therapie primärer Hämostasestörung integriert [65]. Duale Plättchenaggregationshemmung scheint zumindest teilweise reversierbar. Nach einem erfolglosen Therapieversuch mit DDAVP werden für den Einsatz von Antifibrinolytika bei unspezifischen Thrombozytenfunktionsstörungen laboranalytische Responder-Raten zwischen 50 und 60 % beschrieben [66]. Es wird als Therapieversuch eine einmalige Dosis von 500 mg Tranexamsäure empfohlen. Die Wirksamkeit auf den Blutverlust (nicht auf die Thrombozytenfunktion) ist zwar gesichert [67], zusätzliche Studien - ausserhalb der Herzchirurgie - [68] werden gefordert (Evidenzgrad IIb). Je eine Cochraneanalyse für die Anwendung bei der Postpartum-Hämorrhagie [69] und in der Myomchirurgie des Uterus bestätigten die mögliche Wirksamkeit. Unter Berücksichtigung der limitierten statistischen Power der Studien kann allerdings keine weiterführende Empfehlung gegeben werden. Weitere Cochraneanalysen und Metaanalysen für das Schädel-Hirn-Trauma [71], orthopädische Endoprothetik [72,73] und die Leberresektion [74] fanden keinen Vorteil des Einsatzes von Fibrinolytika. Die Plasma-Halbwertszeit beträgt circa zwei Stunden. Tranexamsäure wird zu 95 % renal ausgeschieden; eine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz wird empfohlen [75]. In Anbetracht der aktuellen Studienlage und möglicher Nebenwirkungen wie thromboembolische Komplikationen, Hämaturie,

Krampfanfälle, Niereninsuffizienz und allergische Reaktionen [76-78] sollte der Applikation von Tranexamsäure eine entsprechende Nutzen-Risiko-Analyse vorausgegangen sein.

### Rekombinanter Faktor VIIa

Der rekombinante Faktor VIIa (Eptacog alpha, rFVIIa) ist zugelassen in der Therapie der Hemmkörperhämophilie mit Antikörpern gegen die Gerinnungsfaktoren VIII oder IX, bei angeborem Faktor-VII-Mangel, Thrombasthenie Glanzmann mit Antikörpern gegen thrombozytäre GpIIb/IIIa-Rezeptoren [79,80]. Die Wirksamkeit bei erworbenen Thrombozytenfunktionsstörungen beruht auf einer Thrombozytenaktivierung durch eine Erhöhung der Thrombin-Konzentration auf unphysiologisch hohe Werte (Thrombin-Burst). Der Off-label-Einsatz von rFVIIa bei therapierefraktären Blutungen, insbesondere bei Patienten mit thrombozytären Antikörpern, kann deshalb in Erwägung gezogen werden. Es liegen keine kontrollierten Studien über die Effizienz von rVIIa als Therapeutikum bei Thrombozytopathien vor.

### Fibrinogenkonzentrat

Eingeschränkte Thrombozytenaktivität kann durch erhöhte Fibrinogenkonzentration teilweise kompensiert werden [81-83]. Die Effekte von Clopidogrel [84] und Eptifibatid (GpIIb/IIIa-Rezeptor-Antagonist) [85] sind bei erhöhten Fibrinogenkonzentrationen signifikant reduziert. Die Interaktion zwischen Fibrinogenkonzentration und Thrombozytopenie/pathie muss allerdings noch genauer untersucht werden, bevor eine Fibrinogensubstitution in diesem Zusammenhang empfohlen werden kann.

### Thrombozytenkonzentrate

Die produktorientierten Querschnitts-Leitlinien geben sehr differenzierte Empfehlungen zur Therapie mit Thrombozytenkonzentraten in klinischen Situationen mit reduzierter Thrombozytenzahl, aber ohne differenzierte Bestimmung der Thrombozytenfunktion. So wird bei Patienten mit diffuser Blutungsneigung auf dem Boden einer vermuteten Thrombozytenfunktionsstörung die Anhebung der Thrombozytenzahl auf Werte bis zu

100.000/ $\mu$ l empfohlen. Ferner kann vor der Transfusion ein pharmakologischer Therapieversuch mit DDAVP und/oder Tranexamsäure durchgeführt werden [5]. Demnach gilt der Grenzwert von 50.000 Thrombozyten/ $\mu$ l, der sonst für operative Eingriffe mit höherem Blutungsrisiko ausreicht [86], bei Patienten mit bereits präoperativ vorliegender (z.B. nicht pausierte ASS-Therapie) oder erst intraoperativ erworbener Thrombozytentendysfunktion durch den Einsatz der extrakorporalen Zirkulation nicht.

Das Risiko der bakteriellen Besiedelung der bei Raumtemperatur gelagerten Konzentrate übersteigt die Übertragungsgefahr von Viren um 3 bis 4 Potenzen und liegt unverändert seit zwei Dekaden bei 1:1.000 [34]. Die Inzidenz der transfusionsassoziierten Sepsis liegt beim Apherasekonzentrat unter 1:10.000, beim gepoolten Konzentrat um eine Potenz häufiger, sofern keine Pathogenaktivierung durchgeführt wird. Das Risiko einer bakteriellen Kontamination steigt vom vierten auf den fünften Lagerungstag exponentiell an [87,88], weshalb die maximal zulässige Lagerungsdauer auf 4 Tage gesenkt worden ist [5,89]. Ebenso ist die Inzidenz der akuten Lungeninsuffizienz (ALI) konsistenter und häufiger als nach Transfusion von Frischplasma laut SHOT-Report (Serious Hazards of Blood Transfusion) und somit eher bei 1:1.000 als bei 1:2.500 [90]. Das Auftreten des Graft-versus-Host-Disease-Syndroms ist nach Einführung der Bestrahlung laut SHOT-Report offenbar vernachlässigbar. Bei Patienten, die sich einer Lebertransplantation unterzogen, erhöhte die Transfusion von Thrombozyten als unabhängiger Faktor die Mortalität der Patienten. Todesursache war in allen Fällen eine durch die Thrombozytentransfusion bedingte akute Lungeninsuffizienz [91].

Das sogenannte „Inkrement“, der Anstieg der Thrombozytenzahl nach Transfusion eines Thrombozytenkonzentrates liegt bei ca. 20.000-30.000/ $\mu$ l und sollte wegen häufiger auftretender „Refraktärität“ (fehlenden Anstiegs der Thrombozytenzahl, z.B. wegen der Bildung von thrombozytären Antikörpern) nach erfolgter Transfusion gemessen werden.

### Schlussfolgerung

**Neben einer adäquaten Korrektur der hämostaseologischen Rahmenbedingungen stehen in der Infusion von 0,3  $\mu$ g/kg DDAVP oder von 6 bis 25 mg/kg Tranexamsäure pharmakologische Ansätze zur Therapie der Thrombozytopathie und damit potentielle Alternativen zur nebenwirkungsreicheren Transfusion von Thrombozytenkonzentraten zur Verfügung. Der Einsatz von DDAVP (Evidenzgrad 1a) oder Tranexamsäure (Evidenzgrad 2b) kann erwogen werden. Potentielle, bisher aber noch nicht ausreichend untersuchte Therapieansätze stellen die Gabe von rekombinantem Faktor VIIa und von Fibrinogenkonzentrat dar.**

**In akuten Blutungssituationen auf dem Boden thrombozytärer Funktionsstörungen und unter Berücksichtigung der individuellen Blutungsdynamik ist dennoch die Transfusion von Thrombozytenkonzentraten häufig nicht vermeidbar.**

### Literatur

- Flordal PA. Use of desmopressin to prevent bleeding in surgery. Eur J Surg 1998;164:5-11.
- Görlinger K, Jámbor C, Hanke A, et al. Perioperative Coagulation Management and Control of Platelet Transfusion by Point-of-Care Platelet Function Analysis. Transfus Med Hemother 2007;34:396-411.
- Frietsch T. IAKH-Workshop: Perioperatives Management der Gerinnungsstörung. Anästh Intensivmed 2007;11:S126-183.
- Orford JL, Fasseas P, Melby S, et al. Safety and efficacy of aspirin, clopidogrel, and warfarin after coronary stent placement in patients with an indication for anticoagulation. Am Heart J 2004;147:463-467.
- Bundesärztekammer. Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten - 4. Auflage. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag; 2008:31-57.
- McLoughlin TM, Fontana JL, Alving B, Mongan PD, Bunger R. Profound normovolemic hemodilution: hemostatic effects in patients and in a porcine model. Anesth Analg 1996;83:459-465.

7. Hiippala ST, Myllyla GJ, Vahtera EM. Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma-poor red cell concentrates. *Anesth Analg* 1995;81:360-365.
8. Dzankic S, Pastor D, Gonzalez C, Leung JM. The prevalence and predictive value of abnormal preoperative laboratory tests in elderly surgical patients. *Anesth Analg* 2001;93:301-308, 302nd contents page.
9. Koscielny J, Ziemer S, Radtke H, et al. [Preoperative identification of patients with impaired (primary) haemostasis. A practical concept]. *Hämostaseologie* 2007;27:177-184.
10. ÖGARI ApGd. Perioperative Gerinnungsanalytik. In: Wien; 2010: <http://www.oegari.at/dateiarchiv/116/Pr%C113%A114operative%120Gerinnungsanalytik.pdf>.
11. Rahe-Meyer N, Winterhalter M, Boden A, et al. Platelet concentrates transfusion in cardiac surgery and platelet function assessment by multiple electrode aggregometry. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009;53:168-175.
12. Kermode JC, Zheng Q, Milner EP. Marked temperature dependence of the platelet calcium signal induced by human von Willebrand factor. *Blood* 1999;94:199-207.
13. Kozek-Langenecker SA, Mohammad SF, Masaki T, Kamerath C, Cheung AK. The effects of heparin, protamine, and heparinase 1 on platelets *in vitro* using whole blood flow cytometry. *Anesth Analg* 2000;90:808-812.
14. Kozek-Langenecker SA. Perioperative coagulation monitoring. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2010;24:27-40.
15. Scharbert G, Kalb ML, Essmeister R, Kozek-Langenecker SA. Mild and moderate hypothermia increases platelet aggregation induced by various agonists: a whole blood *in vitro* study. *Platelets* 2010;21:44-48.
16. Valeri CR, Feingold H, Cassidy G, et al. Hypothermia-induced reversible platelet dysfunction. *Ann Surg* 1987;205:175-181.
17. Michelson AD, MacGregor H, Barnard MR, et al. Reversible inhibition of human platelet activation by hypothermia *in vivo* and *in vitro*. *Thromb Haemost* 1994;71:633-640.
18. Rajagopalan S, Mascha E, Na J, Sessler DI. The effects of mild perioperative hypothermia on blood loss and transfusion requirement. *Anesthesiology* 2008;108:71-77.
19. de Jonge E, Levi M. Effects of different plasma substitutes on blood coagulation: a comparative review. *Crit Care Med* 2001;29:1261-1267.
20. Kozek-Langenecker SA. Effects of hydroxyethyl starch solutions on hemostasis. *Anesthesiology* 2005;103:654-660.
21. Franz A, Braunlich P, Gamsjager T, et al. The effects of hydroxyethyl starches of varying molecular weights on platelet function. *Anesth Analg* 2001;92:1402-1407.
22. Deusch E, Thaler U, Kozek-Langenecker SA. The effects of high molecular weight hydroxyethyl starch solutions on platelets. *Anesth Analg* 2004;99:665-668, table of contents.
23. Hardy JF. Current status of transfusion triggers for red blood cell concentrates. *Transfus Apher Sci* 2004;31:55-66.
24. Horne MK, 3rd, Cullinane AM, Merryman PK, Hoddeson EK. The effect of red blood cells on thrombin generation. *Br J Haematol* 2006;133:403-408.
25. Eugster M, Reinhart WH. The influence of the haematocrit on primary haemostasis *in vitro*. *Thromb Haemost* 2005;94:1213-1218.
26. Valeri CR, Cassidy G, Pivacek LE, et al. Anemia-induced increase in the bleeding time: implications for treatment of non-surgical blood loss. *Transfusion* 2001;41:977-983.
27. Vincentelli A, Susem S, Le Tourneau T, et al. Acquired von Willebrand syndrome in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2003;349:343-349.
28. Voges I, Burstein C, Budde U, Lenschow U. [Acquired von Willebrand syndrome in two children with congenital heart defects and abnormal haemodynamics]. *Hämostaseologie* 2006;26:345-348.
29. Paparella D, Brister SJ, Buchanan MR. Coagulation disorders of cardiopulmonary bypass: a review. *Intensive Care Med* 2004;30:1873-1881.
30. Despotis GJ, Avidan MS, Hogue CW, Jr. Mechanisms and attenuation of hemostatic activation during extracorporeal circulation. *Ann Thorac Surg* 2001;72:S1821-1831.
31. Sloand JA, Sloand EM. Studies on platelet membrane glycoproteins and platelet function during hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:799-803.
32. Hirsh J, Guyatt G, Albers GW, Harrington R, Schunemann HJ. Executive summary: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:71S-109S.
33. Spiess BD, Royston D, Levy JH, et al. Platelet transfusions during coronary artery bypass graft surgery are associated with serious adverse outcomes. *Transfusion* 2004;44:1143-1148.
34. Khan H, Belsher J, Yilmaz M, et al. Fresh-frozen plasma and platelet transfusions are associated with development of acute lung injury in critically ill medical patients. *Chest* 2007;131:1308-1314.
35. Born GV. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal. *Nature* 1962;194:927-929.
36. Linnemann B, Schwonberg J, Mani H, Prochnow S, Lindhoff-Last E. Standardization of light transmittance aggregometry for monitoring antiplatelet therapy: an adjustment for platelet count is not necessary. *J Thromb Haemost* 2008;6:677-683.
37. Görlinger K, Jambor C, Dirkmann D, et al. [Platelet function analysis with point-of-care methods]. *Herz* 2008;33:297-305.
38. Spalding GJ, Hartrumpf M, Sierig T, et al. Cost reduction of perioperative coagulation management in cardiac surgery: value of „bedside“ thrombelastography (ROTEM). *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31:1052-1057.
39. Velik-Salchner C, Maier S, Innerhofer P, et al. An assessment of cardiopulmonary bypass-induced changes in platelet function using whole blood and classical light transmission aggregometry: the results of a pilot study. *Anesth Analg* 2009;108:1747-1754.
40. Jambor C, Weber CF, Van Beesel K. Monitoring of the efficacy of platelet transfusion in complex cardiac surgery-point of care evaluation with ROTEM and multiplate. *Appl Cardiopulm Pathophysiol* 2007;11:68-69.
41. Weber CF, Dietrich W, Spannagl M, Hofstetter C, Jambor C. A point-of-care assessment of the effects of desmopressin on impaired platelet function using multiple electrode whole-blood aggregometry in patients after cardiac surgery. *Anesth Analg* 2010;110:702-707.
42. Weber CF, Jambor C, Strasser C, et al. Normovolemic modified ultrafiltration is associated with better preserved platelet function and less postoperative blood loss in patients undergoing complex cardiac surgery: A randomized and controlled study. *Thoracic Cardiovasc Surg* 2010;In Press, Corrected Proof.
43. Görlinger K. Coagulation management in liver transplantation. *Hämostaseologie* 2006;26:64-76.

44. Mengistu AM, Rohm KD, Boldt J, et al. The influence of aprotinin and tranexamic acid on platelet function and post-operative blood loss in cardiac surgery. *Anesth Analg* 2008;107:391-397.
45. Rinder CS, Mathew JP, Rinder HM, et al. Modulation of platelet surface adhesion receptors during cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 1991;75:563-570.
46. Ray MJ, Marsh NA, Just SJ, et al. Preoperative platelet dysfunction increases the benefit of aprotinin in cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1997;63:57-63.
47. Mannucci PM. Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first 20 years. *Blood* 1997;90:2515-2521.
48. Cattaneo M. Desmopressin in the treatment of patients with defects of platelet function. *Haematologica* 2002;87:1122-1124.
49. Mannucci PM, Ruggeri ZM, Pareti FI, Capitanio A. D.D.A.V.P. in haemophilia. *Lancet* 1977;2:1171-1172.
50. Velik-Salchner C, Eschertzhuber S, Streif W, et al. Acquired von Willebrand syndrome in cardiac patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2008;22:719-724.
51. Lethagen S. Desmopressin (DDAVP) and hemostasis. *Ann Hematol* 1994;69:173-180.
52. Pereira A, del Valle Onorato M, Sanz C. DDAVP enhances the ability of blood monocytes to form rosettes with activated platelets by increasing the expression of P-selectin sialylated ligands on the monocyte surface. *Br J Haematol* 2003;120:814-820.
53. Sloand EM, Alyono D, Klein HG, et al. 1-Deamino-8-D-arginine vasopressin (DDAVP) increases platelet membrane expression of glycoprotein Ib in patients with disorders of platelet function and after cardiopulmonary bypass. *Am J Hematol* 1994;46:199-207.
54. Cattaneo M, Pareti FI, Zighetti M, et al. Platelet aggregation at high shear is impaired in patients with congenital defects of platelet secretion and is corrected by DDAVP: correlation with the bleeding time. *J Lab Clin Med* 1995;125:540-547.
55. Reiter RA, Mayr F, Blazicek H, et al. Desmopressin antagonizes the in vitro platelet dysfunction induced by GPIIb/IIIa inhibitors and aspirin. *Blood* 2003;102:4594-4599.
56. Beck KH, Mohr P, Bleckmann U, Schwerer H, Kretschmer V. Desmopressin effect on acetylsalicylic acid impaired platelet function. *Semin Thromb Hemost* 1995;21 Suppl 2:32-39.
57. Despotis GJ, Levine V, Saleem R, Spitznagel E, Joist JH. Use of point-of-care test in identification of patients who can benefit from desmopressin during cardiac surgery: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;354:106-110.
58. Ying CL, Tsang SF, Ng KF. The potential use of desmopressin to correct hypothermia-induced impairment of primary haemostasis - an in vitro study using PFA-100. *Resuscitation* 2008;76:129-133.
59. Zott R, Araba F, Bux I. Desmopressin (DDAVP) for minimising perioperative allogenic blood transfusion: a stratified metaanalysis. *Hämostaseologie* 2009;29:A53.
60. Carless PA, Henry DA, Moxey AJ, et al. Desmopressin for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD001884.
61. Levy JH. Pharmacologic methods to reduce perioperative bleeding. *Transfusion* 2008;48:31S-38S.
62. Schulman S, Johnsson H. Heparin, DDAVP and the bleeding time. *Thromb Haemost* 1991;65:242-244.
63. Shepherd LL, Hutchinson RJ, Worden EK, Koopmann CF, Coran A. Hyponatremia and seizures after intravenous administration of desmopressin acetate for surgical hemostasis. *J Pediatr* 1989;114:470-472.
64. Barletta JF, Cooper B, Ohlinger MJ. Adverse drug events associated with disorders of coagulation. *Crit Care Med*;38:S198-218.
65. Koscielny J, Ziemer S, Radtke H, et al. A practical concept for preoperative identification of patients with impaired primary hemostasis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2004;10:195-204.
66. Koscielny J, Pruss A, Kiesewetter H. Klinischer Einsatz von Desmopressin und Antifibrinolytika in der perioperativen Intensivmedizin. In: *Intensivmedizin*. Landsberg: ecomed Medizin Verlagsgruppe; 15. Ergänzungslieferung Oktober 2005.
67. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD001886.
68. Henry D, Carless P, Ferguson D, Laupacis A. The safety of aprotinin and lysine-derived antifibrinolytic drugs in cardiac surgery: a meta-analysis. *CMAJ* 2009;180:183-193.
69. Novikova N, Hofmeyr GJ. Tranexamic acid for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD007872.
70. Kongnyuy Ej, Wiysonge CS. Interventions to reduce haemorrhage during myomectomy for fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD005355.
71. Perel P, Roberts I, Shakur H, et al. Haemostatic drugs for traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev*:CD007877.
72. Kagoma YK, Crowther MA, Douketis J, et al. Use of antifibrinolytic therapy to reduce transfusion in patients undergoing orthopedic surgery: a systematic review of randomized trials. *Thromb Res* 2009;123:687-696.
73. Zufferey P, Merquiol F, Laporte S, et al. Do antifibrinolytics reduce allogeneic blood transfusion in orthopedic surgery? *Anesthesiology* 2006;105:1034-1046.
74. Gurusamy KS, Li J, Sharma D, Davidson BR. Pharmacological interventions to decrease blood loss and blood transfusion requirements for liver resection. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD008085.
75. Dowd NP, Karski JM, Cheng DC, et al. Pharmacokinetics of tranexamic acid during cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 2002;97:390-399.
76. Astedt B. Clinical pharmacology of tranexamic acid. *Scand J Gastroenterol* 1987;137(Suppl):22-25.
77. Lucas-Polomeni MM, Delaval Y, Menestret P, Delaval P, Ecoffey C. [A case of anaphylactic shock with tranexamique acid (Exacyl)]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2004;23:607-609.
78. Furtmüller R, Schlag MG, Berger M, et al. Tranexamic acid, a widely used antifibrinolytic agent, causes convulsions by a gamma-aminobutyric acid(A) receptor antagonistic effect. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;301:168-173.
79. Poon MC, d'Oiron R, Hann I, et al. Use of recombinant factor VIIa (NovoSeven) in patients with Glanzmann thrombasthenia. *Semin Hematol* 2001;38:21-25.
80. Poon MC, Zott R, Di Minno G, et al. Glanzmann's thrombasthenia treatment: a prospective observational registry on the use of recombinant human activated factor VII and other hemostatic agents. *Semin Hematol* 2006;43:S33-36.
81. Lang T, Johanning K, Metzler H, et al. The effects of fibrinogen levels on thromboelastometric variables in the

- presence of thrombocytopenia. *Anesth Analg* 2009;108:751-758.
82. Velik-Salchner C, Haas T, Innerhofer P, et al. The effect of fibrinogen concentrate on thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2007;5:1019-1025.
  83. Rahe-Meyer N, Pichlmaier M, Haverich A, et al. Bleeding management with fibrinogen concentrate targeting a high-normal plasma fibrinogen level: a pilot study. *Br J Anaesth* 2009.
  84. Ang L, Palakodeti V, Khalid A, et al. Elevated plasma fibrinogen and diabetes mellitus are associated with lower inhibition of platelet reactivity with clopidogrel. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1052-1059.
  85. Mahmud E, Cavendish JJ, Tsimikas S, et al. Elevated plasma fibrinogen level predicts suboptimal response to therapy with both single- and double-bolus eptifibatide during percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2163-2171.
  86. Samama CM, Djoudi R, Lecompte T, Nathan-Denizot N, Schved JF. Perioperative platelet transfusion: recommendations of the Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSaPS) 2003. *Crit Care* 2005;52:30-37.
  87. Braine HG, Kickler TS, Charache P, et al. Bacterial sepsis secondary to platelet transfusion: an adverse effect of extended storage at room temperature. *Transfusion* 1986;26:391-393.
  88. Schrezenmeier H, Walther-Wenke G, Muller TH, et al. Bacterial contamination of platelet concentrates: results of a prospective multicenter study comparing pooled whole blood-derived platelets and apheresis platelets. *Transfusion* 2007;47:644-652.
  89. Burger R, Offergeld R. Festlegung der Haltbarkeitsfrist von Thrombozytenkonzentraten mit dem Ziel der Reduktion lebensbedrohlicher septischer Transfusionsreaktionen durch bakterielle Kontamination. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 2008;51:1484.
  90. Kleinman S, Gajic O, Nunes E, on behalf of the American Association of Blood Banks Transfusion-Related Acute Lung Injury Task Force. Promoting Recognition and Prevention of Transfusion-Related Acute Lung Injury. *Critical Care Nurse* 2007;27:49-53.
  91. Pereboom IT, de Boer MT, Haagsma EB, et al. Platelet transfusion during liver transplantation is associated with increased postoperative mortality due to acute lung injury. *Anesth Analg* 2009;108:1083-1091.
  92. Michelson AD. Methods for the measurement of platelet function. *Am J Cardiol* 2009;103:20A-26A.

### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. med.**

**Thomas Frietsch**

Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie

Universitätsklinikum Giessen und Marburg, Standort Marburg

Philipps-Universität Marburg

Baldinger Straße

35033 Marburg, Deutschland

Tel.: 06421 58 65991 o. 65088

Fax: 06421 58 65495

E-Mail:

[frietsch@staff.uni-marburg.de](mailto:frietsch@staff.uni-marburg.de)

[thomas.frietsch@med.uni-marburg.de](mailto:thomas.frietsch@med.uni-marburg.de)