

Leserbrief zu:**Differenzierte Therapie der akuten Blutung****C. von Heymann · L. Kaufner**

(Anästh Intensivmed 2014;55:58-67)

H. Lier · R. Rossaint · O. Grottke

Sehr geehrter Herr Prof. von Heymann,
sehr geehrter Herr Dr. Kaufner,

zu Ihrem Übersichtsartikel in der Februar-Ausgabe von Anästhesiologie & Intensivmedizin [1] möchten wir Ihnen gratulieren. Sie haben die aktuellen Aspekte der hämostatischen Therapie perioperativer Blutungen sehr gut zusammengefasst.

Gestatten Sie uns als Autoren der DGAI-Leitlinie „Umgang mit Massivblutungen und assoziierten perioperativen Gerinnungsstörungen“ [2] einige Ergänzungen:

1. Die Indikation zur Substitution von Fibrinogen bei Massivblutungen wird sowohl in den DGAI-Empfehlungen [2] wie auch in der 3. Auflage der Europäischen Trauma-Richtlinie (Recommendation 27: „We recommend treatment with fibrinogen concentrate ... a plasma fibrinogen level of less than 1.5 to 2.0 g/l.“ Empfehlungsgrad 1C [3]) und den aktuellen Empfehlungen der ESA (Absatz 7.1.2: „We recommend that a plasma fibrinogen concentration <1.5-2.0 g l⁻¹ ... should be triggers for fibrinogen substitution.“ Empfehlungsgrad 1C [4]) bei <1,5-2 g/l gesehen. Dies ist nicht der Zielwert nach, sondern die Indikation zur Substitution von Fibrinogen (-konzentrat) im Rahmen von gerinnungsassoziierten Massivblutungen mit Hypofibrinogenämie. Die Angaben der „Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten“ aus dem Jahre 2008 [5] sind durch die o.a. Quellen aktualisiert worden. Der in der älteren Literatur häu-

fig zu findende plasmatische Fibrinogenengrenzwert von 1 g/l (S. 65, mittlere Spalte unten in Ihrer Arbeit) muss spätestens seit der Arbeit von Kenji Inaba et al. [6] als kritisch angesehen werden. In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass eine Fibrinogenkonzentration von 1 g/l bei Aufnahme auf die Intensivstation von massiv-transfundierte Polytraumata mit einer „adjusted odds ratio“ von 3,97 (95% CI 1,34-11,74) mit einer signifikant höheren 24h-Sterblichkeit und Gesamtsterblichkeit im Krankenhaus assoziiert war. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die plasmatische Fibrinogenkonzentration ein unabhängiger Prädiktor für die Sterblichkeit war.

2. Die aktuellen Leitlinien unterscheiden deutlich zwischen blutenden und massiv-blutenden Patienten. Für die erste Gruppe wird eine Thrombozytenzahl von mindestens >50.000/µl empfohlen (Recommendation 28, Empfehlungsgrad 1C [3]). Bei anhaltenden, transfusionspflichtigen (Massiv-) Blutungen und Polytraumata wird der Wert der BÄK von 100.000/µl aus dem Jahre 2008 [5] in den Empfehlungen des Jahres 2013 bestätigt und auf Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma erweitert (Recommendation 28, Empfehlungsgrad 2C [3]).

3. Der Plättchenfunktionsanalyser PFA-100® (Siemens Healthcare Diagnostics, Eschborn) simuliert in vitro eine kapilläre Blutstillung durch die Thrombozyten. Der Test ermöglicht ein gutes präoperatives Screening verschiedener hämostaseologischer Erkrankun-

gen (vWS, Morbus Glanzmann, Storage Pool Disease) sowie die Kontrolle einer ASS- und DDAVP-Therapie. Der intraoperative Einsatz des Testverfahrens hat sich jedoch leider nicht bewährt. Als problematisch erweist sich u.a. die perioperative Thrombozytenaktivierung mit der Bildung von Thrombozytenaggregaten, die zu einem Durchflussfehler führen können. Weiterhin sind bestimmte Mindestwerte des Hämatokrits (>35%) und der Thrombozyten (>100/nl) erforderlich, die insbesondere bei massiven Blutungen i.d.R. nicht erreicht werden [7,8].

4. Die Gabe von Fibrinogen bei Unterschreiten der o.a. Grenze von 1,5-2 g/l hat sich in vielen Studien als sinnvoll erwiesen. Daher auch die 1C-Empfehlungen auf europäischer Ebene. Die Fibrinogensubstitution kann nur erfolgreich sein, wenn ausreichend Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren vorhanden sind und die enzymatischen Reaktionen relativ ungehindert ablaufen können. Deshalb sollte die Therapie mit TxA und Fibrinogen eine frühzeitige Intervention im Rahmen von Massivblutungen sein [9]. Im Gegensatz hierzu wird die Applikation von PPSB weiterhin kritisch diskutiert. Dies ist insbesondere dem Umstand geschuldet, dass die Thrombingenerierung trotz Vorliegen einer laborchemisch nachgewiesenen Koagulopathie und massiven Blutverlusts häufig nicht eingeschränkt ist [10,11]. Eine Ausnahme bilden u.a. medikamenteninduzierte Blutungen (z.B. direkte Thrombininhibitoren). Aufgrund

möglicher adverser Reaktionen muss die Applikation von PPSB unter strenger Abwägung des potenziellen Benefits und Risikos erfolgen [2,12].

5. Der Satz: „Für den routinemäßigen Einsatz einer antifibrinolytischen Therapie mit Tranexamsäure bei der akuten Blutung, die nicht peripartal, im Rahmen eines Polytraumas oder nach Einsatz der HLM erfolgt, liegen derzeit keine ausreichenden Studienergebnisse vor“, sollte kritisch betrachtet werden.

Im Zentrum der pathophysiologischen Überlegungen zur Genese der Gerinnungsstörung beim Polytrauma, die Karim Brohi entwickelt hat, steht die überschießende Wirkung von t-PA [13]. Die t-PA-induzierte Hyperfibrinolyse ist aber auch im Rahmen von Verletzungen bzw. Operationen an verschiedenen Organen (z.B. Lunge, Pankreas, Plazenta, Prostata, Hirn, Leber) sowie bei Tumoren und Gewebehypoxie zu messen. Seit der Einführung im Jahr 1966 wurde Tranexamsäure in einer Vielzahl von Anwendungsbereichen getestet. Aktuelle Meta-Analysen zeigen eine Reduktion der Wahrscheinlichkeit einer Bluttransfusion um rund ein Drittel in einer Vielzahl von operativen Bereichen (z.B. Kardiochirurgie, Orthopädie, Leberchirurgie) [14-17]. Daher ist in der aktuellen ESA-Guideline im Kapitel zur allgemeinen Gerinnungstherapie der höchstmögliche Empfehlungsgrad für die An-

wendung von TxA während perioperativer Blutungen zu finden (Recommendation 7.1.7: „We recommend the consideration of tranexamic acid (20–25 mg kg^{-1}}).“ Empfehlungsgrad 1A [4]). Weiterhin zeigen die aktuellen Studien ein sehr gutes Kosten-Nutzen-Verhältnis (Recommendation 7.3.3, Empfehlungsgrad A [4]) bei insgesamt niedrigem Risiko für thromboembolische Ereignisse. Die Mehrzahl geschilderter Nebenwirkungen beschränkt sich auf temporäre Sehstörungen, Übelkeit, Kopfschmerz oder Schwindel. Postoperative Krampfanfälle sind nur im Hochdosisbereich bei kardiochirurgischen Eingriffen mit Herz-Lungen-Maschine oder bei direkter intrathekaler Anwendung berichtet worden.

6. Desmopressin führt zu verstärkter Thrombozytenadhäsion an das Endothel und Freisetzung von „von-Willebrand-Faktor“ und FVIII aus Lebersinusoiden. Die perioperative Indikation bei Blutungen ist das erworbene von-Willebrand-Syndrom [4], also eine Thrombopathie. Die Anwendung von Desmopressin wird aktuell zur Therapie mit ASS, aber auch für verschiedene Thrombozyten-hemmende Medikamente, wie auch bei Azidose und bei Hypothermie mit einem niedrigen Evidenzgrad angegeben (Recommendation 30, Empfehlungsgrad 2C [3]).

Interessenkonflikt

H. Lier erhielt Vortragshonorare und Reisekostenerstattungen von DRK-Blutspendedienst West, CSL Behring, Ferring Arzneimittel, Mitsubishi Pharma, NovoNordisk und Tem International.

R. Roissaint erhielt Honorare für Vorlesungen bzw. Beratertätigkeiten sowie Reisekostenerstattungen von den Firmen Air Liquide, Bayer Healthcare, CSL Behring und NovoNordisk sowie Forschungsförderung für Tierstudien von CSL Behring.

O. Grottko erhielt Forschungsförderung von den Firmen Novo Nordisk, Biotest, Nycomed, CSL Behring, Boehringer Ingelheim und Honorare für Vorlesungen bzw. Beratertätigkeiten sowie Reisekostenerstattungen von den Firmen Bayer Healthcare Boehringer Ingelheim und CSL Behring.

Literatur

1. Von Heymann C, Kaufner L: Differenzierte Therapie der akuten Blutung – Hämostase, Hämatherapie und Hämodynamik. *Anästh Intensivmed* 2014;55:58-67
2. Grottko O, Frietsch T, Maas M, Lier H, Rossaint R: Umgang mit Massivblutungen und assoziierten perioperativen Gerinnungsstörungen. *Anästh Intensivmed* 2013;54:147-57
3. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernandez-Mondejar E, et al: Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care* 2013;17(2):R76

4. Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, Santullano CA, De RE, Filipescu DC, et al: Management of severe perioperative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2013;30(6):270-382
5. Bundesärztekammer (BÄK, German Medical Association). Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, 4. Auflage 2008, zuletzt geändert Januar 2011. Erreichbar unter: <http://www.bundesaerztekammer.de/page.asp?his=0.6.3288.8906> Zugriff am: 1/8/2011
6. Inaba K, Karamanos E, Lustenberger T, Schochl H, Shulman I, Nelson J, et al: Impact of fibrinogen levels on outcomes after acute injury in patients requiring a massive transfusion. *J Am Coll Surg* 2013;216(2):290-7
7. Eugster M, Reinhart WH: The influence of the haematocrit on primary haemostasis in vitro. *Thromb Haemost* 2005;94(6):1213-8
8. Elsenberg EH, van Werkum JW, van de Wal RM, Zomer AC, Bouman HJ, Verheugt FW, et al: The influence of clinical characteristics, laboratory and inflammatory markers on 'high on-treatment platelet reactivity' as measured with different platelet function tests. *Thromb Haemost* 2009;102(4):719-27
9. Tanaka KA, Esper S, Bolliger D: Perioperative factor concentrate therapy. *Br J Anaesth* 2013;111 Suppl 1:i35-49
10. Schöchl H, Schlimp CJ: Trauma Bleeding Management: The Concept of Goal-Directed Primary Care. *Anesth Analg* 2013;[Epub ahead of print]:DOI:10.1213/ANE.0b013e318270a6f7.
11. Tanaka KA, Bader SO, Gorlinger K: Novel approaches in management of perioperative coagulopathy. *Curr Opin Anaesthesiol* 2014;27(1):72-80
12. Grottke O, Braunschweig T, Spronk HM, Esch S, Rieg AD, van Oerle R, et al: Increasing concentrations of prothrombin complex concentrate induce disseminated intravascular coagulation in a pig model of coagulopathy with blunt liver injury. *Blood* 2011;118(7):1943-51
13. Brohi K, Cohen MJ, Davenport RA: Acute coagulopathy of trauma: mechanism, identification and effect. *Curr Opin Crit Care* 2007;13(6):680-5
14. Ker K, Edwards P, Perel P, Shakur H, Roberts I: Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis. *BMJ* 2012;344:e3054
15. Huang F, Wu D, Ma G, Yin Z, Wang Q: The use of tranexamic acid to reduce blood loss and transfusion in major. *J Surg Res* 2014;186(1):318-27
16. Perel P, Ker K, Morales Uribe CH, Roberts I: Tranexamic acid for reducing mortality in emergency and urgent surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1:CD010245
17. Morrison JJ, Dubose JJ, Rasmussen TE, Midwinter MJ: Military Application of Tranexamic Acid in Trauma Emergency Resuscitation (MATTERs) Study. *Arch Surg* 2012;147(2):113-9.

Dr. med. Heiko Lier

Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin
Universitätsklinikum Köln (AÖR)
Kerpener Straße 62
50937 Köln, Deutschland
E-Mail: Heiko.Lier@uk-koeln.de

Prof. Dr. med. Rolf Rossaint

**Priv.-Doz. Dr. Dr. med.
Oliver Grottke**
Klinik für Anästhesiologie
Universitätsklinikum Aachen
Pauwelsstraße 30
52074 Aachen, Deutschland
E-Mail: rrossaint@ukaachen.de
ogrottke@ukaachen.de

Stellungnahme zum Leserbrief

Sehr geehrter Herr Dr. Lier,
sehr geehrter Herr Prof. Rossaint,
sehr geehrter Herr Dr. Grottke,
vielen Dank für Ihren Leserbrief zu unserem Artikel "Differenzierte Therapie der akuten Blutung". Da die Thematik hinsichtlich der unterschiedlichen Ursachen schwerer Blutungen und der anzustrebenden, Ursachen-gerechten Therapie sehr komplex ist, stellen Ihre Ausführungen eine sinnvolle Ergänzung zu den einzelnen Abschnitten unseres Artikels dar, für welche wir Ihnen ausdrücklich unsere Anerkennung aussprechen.

Daher möchten wir nur zu wenigen Kommentaren Ihres Leserbriefs Stellung beziehen, um für den Leser etwaige Missverständnisse zu vermeiden:

ad 1. Die Gabe von Fibrinogenkonzentrat zur Substitution des Substrats der Gerinnung stellt mittlerweile eine in vielen Kliniken, zu denen auch die Klinik der Autoren gehört, etablierte Behandlung schwerer Blutungen dar. Hierzu liegen vor allem aus dem Bereich der Herzchirurgie mehrere prospektive und auch prospektiv-randomisierte Untersuchungen mit kleineren Fallzahlen vor [1-4], so dass diese Therapieoption in die Leitlinien aufgenommen wurde [5]. Hinsichtlich des anzustrebenden Fibrinogen-Zielwerts liegen unserem Wissen nach keine prospektiv-randomisierten Studien vor, welches in den o.g. Leitlinien bestätigt wird, so dass uns die Anhebung des Fibrinogen-Spiegels in den Normbereich ein sinnvoller Ansatz zu sein scheint. So wird es auch in der Handlungsempfehlung zum Umgang mit Massivblutungen und assoziierten perioperativen Gerinnungsstörungen (Zielwert 150-200 mg/dl) [6] empfohlen. Wir stimmen mit den Kollegen vollkommen überein, dass prospektiv-randomisierte Studien notwendig sind, um den anzustrebenden Fibrinogenspiegel in der schweren Blutung zu definieren.

ad 4. Wir sind mit den Autoren des Leserbriefs ebenfalls einer Meinung, dass "die Fibrinogensubstitution nur erfolgreich sein" kann, "wenn ausreichend

Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren vorhanden sind und die enzymatischen Reaktionen relativ ungehindert ablaufen können.“ Das Anliegen unseres Artikels war, wo immer es möglich ist, eine Ursachen-gerechte Therapie der schweren Blutung vorzunehmen. Hierzu gehört, dass bei Vorliegen einer erhöhten fibrinolytischen Aktivität im Plasma (z.B. gekennzeichnet durch erhöhte Spiegel an Plasmin, Plasminogen, Plasminogenaktivator oder verminderten Plasmininhibitor, TAFI (thrombin activatable fibrinolysis inhibitor) und Plasminogenaktivator-Inhibitor I und II-Spiegel) VOR der Gabe von Gerinnungsfaktoren (hier: Fibrinogen und gerinnungsaktives Frischplasma) die erhöhte fibrinolytische Aktivität durch die Gabe eines Antifibrinolytikums gehemmt wird.

Die Gabe von PPSB in der schweren Blutung sollte nur erfolgen, wenn ein ausgeprägter Gerinnungsfaktorenmangel vorliegt, wie wir es auf Seite 7 unseres Artikels formuliert haben. Dann erfolgt diese Therapie als klassische Substitution fehlender Gerinnungsfaktoren, um die Kapazität des Gerinnungssystems, Thrombin zu generieren, wiederherzustellen [7]. Hinsichtlich der Aussage, PPSB bei medikamenteninduzierten Blutungen vor allem durch direkte Thrombininhibitoren oder direkte orale FXa-Inhibitoren (sog. direkte orale Antikoagulanzen) einzusetzen, sei unsererseits der Hinweis erlaubt, dass dies a) keine Antidottherapie darstellt und b) hierzu bislang nur wenige Daten aus In-vitro-Untersuchungen, Tierversuchen bzw. einer Studie an gesunden Freiwilligen vorliegen [8-13], so dass die klinische Anwendung zeigen muss, wie effektiv PPSB in dieser Indikation wirklich ist.

ad 5. Tranexamsäure

Seit dem Ruhen der Marktzulassung für Aprotinin (Trasylo®) im November 2007 ist Tranexamsäure (Cyklokron®) das einzige auf dem deutschen Markt verfügbare Antifibrinolytikum. Vor allem nach Publikation der CRASH-2-Studie [14] hat die Anwendung im perioperativen Bereich und bei der Behandlung schwerer traumatischer Blutungen deutlich zugenommen. Die Zulassung für

Tranexamsäure besteht in der “Prophylaxe und Behandlung von Blutungen aufgrund einer lokalen oder generalisierten Hyperfibrinolyse, die durch andere therapeutische Maßnahmen nicht ausreichend zu behandeln sind, wie z.B. in Verbindung mit der Gabe von Desmopressin (DDAVP) aus hämostaseologischer Indikation bei von-Willebrand-Syndrom oder Hämophilie A, bei Blutungen unter einer Behandlung zur Auflösung von Blutgerinnseln (fibrinolytische Therapie), bei Prostatakarzinom mit paraneoplastisch induzierter Hyperfibrinolyse und bei Promyelozytenleukämie” [15]. Ferner sind die Blutungsprophylaxe und -therapie aufgrund lokaler oder systemischer Hyperfibrinolyse bei Operationen oder die Prophylaxe von Blutungen in der kardiopulmonalen Bypasschirurgie zugelassene Indikationen. Wir stimmen mit den Autoren des Leserbriefes überein, dass pathophysiologisch die Therapie schwerer Blutungen an Organen, die reich an Gewebeplasminogen-Aktivator (t-PA) sind (z.B. Lunge, Pankreas, Uterus, Blase) oder solcher, die durch eine Hyperfibrinolyse agraviert sein können (Polytrauma, peripartale Blutung, Herzchirurgie), sinnvoll erscheint und im klinischen Alltag erwogen werden sollte, wie wir es auf S. 7 unseres Artikels formuliert haben [16]. Von der hämostaseologischen Therapie der schweren Blutung sollten methodisch jedoch die Studien unterschieden werden, die für die prophylaktische Therapie mit Tranexamsäure eine Reduktion des Transfusionsbedarfs in verschiedenen operativen Disziplinen und Indikationen gezeigt haben, die von den Autoren des Leserbriefes korrekt und umfassend benannt wurden. Hier ist vor allem die Herzchirurgie zu nennen, in der die antifibrinolytische Therapie mit Tranexamsäure zum klinischen Standard gehört [17]. Allerdings zeigen hier neue Daten, dass nicht nur die angebrochene Hochdosistherapie, sondern auch eine niedriger dosierte Gabe von Tranexamsäure mit einer erhöhten Rate an Krampfanfällen nach Operation am offenen Herzen verbunden sein kann [18], die in dieser Indikation zur Vorsicht und zur Nutzen-Risiko-Abwägung raten.

ad 6. Desmopressin

Desmopressin (DDAVP) ist ein synthetisch hergestelltes Analogon des menschlichen Hypophysenhormons Arginin-Vasopressin und setzt von-Willebrand-Faktor (vWF) und wahrscheinlich auch FVIII [19] aus den Weibel-Palade-Bodies von Endothelzellen frei. Ob der messbare Anstieg der FVIII-Spiegel durch einen erhöhten Schutz vor Faktor-VIII-Abbau durch die erhöhten vWF-Spiegel zu interpretieren ist, ist derzeit noch Gegenstand der Forschung. Ob DDAVP auch FVIII aus dem Endothel freisetzt ist umstritten [20,21]. In der Hämostaseologie ist neben anderen Erkrankungen (z.B. milde Hämophilie A) das von-Willebrand-Syndrom Typ I, der häufigste Subtyp dieser Erkrankung, die Hauptindikation für die Therapie mit DDAVP, welches Spiegel der defizitären von-Willebrand-Multimere erhöht. Das von-Willebrand-Syndrom ist aber keine – wie von den Autoren dargestellt – Thrombopathie, sondern eine plasmatische Gerinnungsstörung, die die Adhäsion der Thrombozyten an das Kollagen der subendothelialen Matrix einschränkt und somit die primäre Hämostase hemmt [21].

Interessenkonflikt

C. von Heymann erhielt in den letzten 3 Jahren Honorare für Vorträge und wissenschaftliche Beratungstätigkeit sowie Reisekostenerstattungen von: CSL Behring, Baxter GmbH, Bayer Healthcare AG, NovoNordisk GmbH, Boehringer Ingelheim, HICC GmbH, Pfizer GmbH, Bristol Myers Squibb, Ferring Arzneimittel GmbH, Daiichi Sankyo und TEM International.

Forschungsprojekte wurden von The Medicines Company, Bayer Healthcare AG, CSL Behring, Baxter GmbH, Boehringer Ingelheim, Pfizer GmbH, TEM International und Bristol Myers Squibb unterstützt.

L. Kaufner erhielt in den letzten 3 Jahren Honorare für Vortragstätigkeit von: CSL Behring, HICC GmbH, TEM International und NovoNordisk GmbH.

Literatur

1. Rahe-Meyer N, Solomon C, Hanke A, et al: Effects of fibrinogen concentrate as first-line therapy during major aortic replacement surgery: a randomized,

- placebo-controlled trial. *Anesthesiology* 2013;118:40-50
2. 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;102:785-92
 3. Rahe-Meyer N, Solomon C, Winterhalter M, et al: Thromboelastometry-guided administration of fibrinogen concentrate for the treatment of excessive intraoperative bleeding in thoracoabdominal aortic aneurysm surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;138:694-702
 4. Karlsson M, Ternstrom L, Hyllner M, Baghaei F, Nilsson S, Jeppsson A: Plasma fibrinogen level, bleeding, and transfusion after on-pump coronary artery bypass grafting surgery: a prospective observational study. *Transfusion* 2008;48:2152-8
 5. Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, et al: Management of severe perioperative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2013;30:270-382
 6. Grottke O, Frietsch T, Maas M, Lier H, Rossaint R: Umgang mit Massivblutungen und assoziierten perioperativen Gerinnungsstörungen. *Anästh Intensivmed* 2013;54:147-57
 7. Honickel M1, Rieg A, Rossaint R, Braunschweig T, Spronk HM, ten Cate H, et al: Prothrombin complex concentrate reduces blood loss and enhances thrombin generation in a pig model with blunt liver injury under severe hypothermia. *Thromb Haemost* 2011;106:724-33
 8. Spannagl M, Bauersachs R, Debus ES, Gawaz M, Gerlach H, Haas S, et al: Dabigatran therapy – perioperative management and interpretation of coagulation tests. *Hämostaseologie* 2012;32:294-305
 9. Koscielny J, Beyer-Westendorf J, von Heymann C, Braun J, Klamroth R, Lindhoff-Last E, et al: Risk of bleeding and haemorrhagic complication with rivaroxaban – periprocedural management of haemostasis]. *Hämostaseologie* 2012;32: 287-93
 10. Perzborn E, Gruber A, Tinel H, Marzec UM, Buetehorn U, Buchmueller A, et al: Reversal of rivaroxaban anticoagulation by hemostatic agents in rats and primates. *Thromb Haemost* 2013;110:162-72
 11. Körber MK, Langer E, Ziemer S, Perzborn E, Gericke C, von Heymann C: Measurement and reversal of prophylactic and therapeutic peak levels of rivaroxaban: an in vitro study. *Clin Appl Thromb Hemost* 2013; Epub ahead of print
 12. Escolar G, Fernandez-Gallego V, Arellano-Rodrigo E, Roquer J, Reverter JC, Sanz VV, et al: Reversal of apixaban induced alterations in hemostasis by different coagulation factor concentrates: significance of studies in vitro with circulating human blood. *PLoS One* 2013;8: e78696
 13. Eerenberg ES, Kaphuisen PW, Meertien KS: Reversal rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate – a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* 2011;124:1573-9
 14. CRASH-2 trial collaborators, Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, Dewan Y, et al: Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;376 (9734):23-32
 15. Fachinformation Cyklokapron®, Dezember 2006
 16. von Heymann C, Kaufner L: Differenzierte Therapie der akuten Blutung - Hämostase, Hämotherapie und Hämodynamik. *Anästh Intensivmed* 2014; 55:58-67
 17. Dietrich W, Bein B, Ender J, Erb J, Gogarten W, von Heymann C, Markowitz A, Schirmer U: Verwendung von Antifibrinolytika in deutschen Herzzentren – Ergebnisse einer interdisziplinären Umfrage. *Anästh Intensivmed* 2008;49:237-41
 18. Koster A, Börgermann J, Zittermann A, Lueth JU, Gillis-Januszewski T, Schirmer U: Moderate dosage of tranexamic acid during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass and convulsive seizures: incidence and clinical outcome. *Br J Anaesth* 2013;110:34-40
 19. Xu L, Nichols TC, McCorquodale S, Dillow A, Merricks E, Ponder KP: DDAVP-induced increase of factor VIII activity in blood is likely due to release of factor VIII that is synthesized by endothelial cells [abstract]. *Blood* 2004;104:199a. Abstract 692
 20. Koscielny J: DDAVP, in: Pötzsch, Madlener. *Hämostaseologie – Grundlagen, Diagnostik, Therapie*, 2. Auflage, Springer-Verlag: Berlin Heidelberg;2010: 698
 21. Mannucci PM, Federici AB, James AH, Kessler CM: von Willebrand disease in the 21st century: current approaches and new challenges. *Haemophilia* 2009; 15:1154-8.

C. von Heymann / L. Kaufner, Berlin