

Perioperativer Einsatz von Antifibrinolytika

JÜRGEN KOSCIELNY, INSTITUT FÜR TRANSFUSIONSMEDIZIN, CHARITÉ UNIVERSITÄTSMEDIZIN, BERLIN

CSILLA JÁMBOR, INSTITUT FÜR ANÄSTHESIOLOGIE, KANTONSSPITAL, ST. GALLEN

Perioperative Blutungen sind trotz moderner Operationstechniken und intensiver Überwachung der Patienten ein alltägliches klinisches Problem. Sie sind unter anderem für den hohen Verbrauch von annähernd 6,5 Millionen Blutkomponenten (Erythrozytenkonzentrate, Thrombozytenkonzentrate, gefrorenes Frischplasma) pro Jahr in Deutschland verantwortlich [5]. Grundsätzlich kommen für die perioperativen Blutungen entweder chirurgische und/oder hämostaseologische Ursachen in Frage.

Die häufigsten hämostaseologischen intra- und postoperativen Blutungsursachen sind:

- eine Hyperfibrinolyse
- eine Dilutionskoagulopathie
- eine Überdosierung von Antikoagulanzen (zumeist Heparine)
- eine Hypothermie
- eine Azidose
- Thrombozytenfunktionsstörungen oder ein präoperativ nicht erkanntes von-Willebrand-Syndrom (vWS) oder auch eine Kombination dieser Störungen [24, 34]

Hyperfibrinolyse werden häufig nur unzureichend erkannt und damit als Blutungsursache eher unterschätzt. Eine Schädigung der schützenden inhibitorischen Mechanismen oder eine überschießende Plasminbildung lassen das Gerinnungssystem in Richtung einer gesteigerten Fibrinolyse bzw. Hyperfibrinolyse abgleiten. Dies kann massive diffuse Blutungen induzieren [24].

Zur Prophylaxe und Therapie solcher Blutungen stehen Antifibrinolytika zur Verfügung. Antifibrinolytika hemmen spezifische Schritte der Fibrinolyse. Indirekt wirkende Medikamente wie Tranexamsäure hemmen Enzyme, die Plasminogen in Plasmin umwandeln; direkt wirkende Medikamente blockieren Plasmin selbst.

Die Thrombelastografie/-metrie bzw. die Bestimmung des Plasminogens, der D-Dimere-Konzentration sowie der Reptilase- oder Thrombinzeit im Verlauf können die Diagnose einer systemischen Hyperfibrinolyse und das Therapiemonitoring beim Einsatz von Antifibrinolytika erleichtern. Steht eine solche Methode nicht zur Verfügung, ist es umso wichtiger, die Risiken und klinischen Situationen, die zu einer Hyperfibrinolyse führen können, zu kennen und diesen angemessen zu begegnen.

Im Folgenden werden die aktuell kommerziell verfügbaren Antifibrinolytika, ihre Wirkungsweise, Dosierung und derzeitige Zulassungssituation in Deutschland sowie ihr Nebenwirkungsprofil und die Evidenz in der Prophylaxe und Therapie von Blutungen beschrieben.

Präparate

Die Anzahl der in Deutschland kommerziell verfügbaren Medikamente hat sich in den letzten Jahren deutlich reduziert. Seit dem 05.11.2007 ruht die Zulassung von Aprotinin (Trasylol®) [1, 43, 44]. Der Vertrieb von Tranexamsäure als Uguro® und Anvitoff® wurde 2005 eingestellt. Aktuell läuft seit Januar 2008 der Vertrieb der 4-Aminomethylbenzoesäure (Pamba®) aus [15, 16]. Die ε-Aminokaprinsäure (Amicar®) ist in Deutschland aufgrund einer fehlenden Zulassung überhaupt nicht im Handel erhältlich.

Somit steht in Deutschland derzeit nur noch ein antifibrinolytisches Medikament offiziell zur Verfügung: die Tranexamsäure (Cyklokapron®) für die intravenöse und perorale Anwendung [13, 14].

Hyperfibrinolyse werden häufig nur unzureichend erkannt und damit als Blutungsursache eher unterschätzt.

Somit steht in Deutschland derzeit nur noch ein antifibrinolytisches Medikament offiziell zur Verfügung: die Tranexamsäure (Cyklokapron®) für die intravenöse und perorale Anwendung.

Die Wirkstoffe ϵ -Aminokapronsäure und Tranexamsäure (4-Aminomethylcyclohexancarbonsäure – Abkürzungen: AMCHA bzw. TXA) sind synthetische Analoga der Aminosäure Lysin. Beide Wirkstoffe sind von der chemischen Summenformel her identisch. Die Tranexamsäure ist die zyklische Form der ϵ -Aminokapronsäure. Die 4-Aminomethylbenzoesäure ist ebenfalls ein synthetisches Lysinanalogon.

Wirkungsweise

Synthetische Lysinanaloga

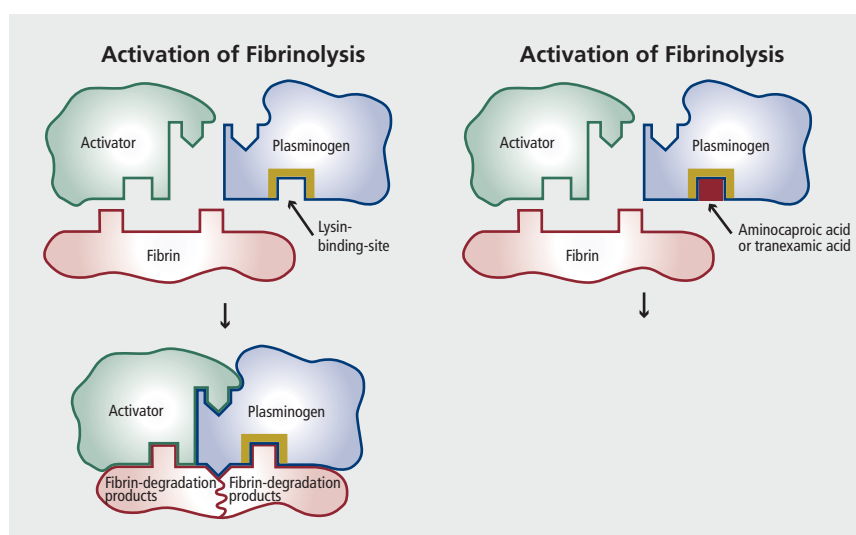
Tranexamsäure (4-Aminomethylcyclohexancarbonsäure – AMCHA bzw. TXA), 4-Aminomethylbenzoesäure und ϵ -Aminokapronsäure

Tranexamsäure, 4-Aminomethylbenzoesäure und ϵ -Aminokapronsäure hemmen das Andocken von Plasminogen an das Fibrinmolekül und dadurch die Plasminbildung. Am stärksten antifibrinolytisch wirksam ist die Tranexamsäure (etwa zehnmal stärker als die ϵ -Aminokapronsäure [9, 45]).

Die Umwandlung der inaktiven Vorstufe Plasminogen in das fibrinolytisch wirksame Plasmin durch t-PA wird nach Bindung des t-PA-Plasminogenkomplexes über die Lysin-Bindungsstellen des Plasminogens an den Lysinresten der Fibrinmoleküle 1.000-fach beschleunigt. Dadurch nimmt seine Umwandlung zu Plasmin 1.000-fach pro Zeiteinheit zu. Auf diese Weise bleibt die Plasminbildung direkt am Gerinnsel lokalisiert. Tranexamsäure und ϵ -Aminokapronsäure blockieren die Lysin-Bindungsstellen am Plasminogen und verhindern damit dessen Konversion zu Plasmin und in der Folge die Spaltung des Fibrinmoleküls (Abb.1).

Ein weiterer Effekt der inhibierten Konversion von Plasminogen zu Plasmin ist die Hemmung der plasmininduzierten Spaltung der GP-Ib/IX-Rezeptoren der Thrombozyten [53]. Die protektive Wirkung der Lysinanaloga auf Thrombozyten scheint im Vergleich zu Aprotinin geringer zu sein, weil bei diesen die fibringebundene Plasminbildung gehemmt wird. Die Antifibrinolytika verhindern die Inaktivierung der GP-Ib/IX-Rezeptoren von Thrombozyten durch Plasmin und vermindern auch die Aktivierung der Thrombozyten durch Thrombin [11, 38].

Abbildung 1: Wirkungsweise von Lysinanaloga, z.B. Tranexamsäure (Copyright © [1998] Massachusetts Medical Society. All rights reserved; mit freundlicher Genehmigung aus Mannucci PM: Hemostatic drugs. N Engl J Med 339 (4) (1998) 245–53) [45]



JÜRGEN KOSCIELNY, INSTITUT FÜR TRANSFUSIONSMEDIZIN, CHARITÉ UNIVERSITÄTSMEDIZIN, BERLIN
CSILLA JÁMBOR, INSTITUT FÜR ANÄSTHESIOLOGIE, KANTONSSPITAL, ST. GALLEN

Pharmakokinetik

Tranexamsäure kann oral und intravenös appliziert werden.

Tranexamsäure kann oral und intravenös appliziert werden. Die orale Bioverfügbarkeit beträgt 30 bis 50%. Bei einer Plasmaproteinbindung von 3% (ausschließlich an Plasmin gebunden) ist das Medikament zu 100% plazentagängig. Die Halbwertszeit beträgt 2,3 Stunden. Tranexamsäure wird zu 95% renal ausgeschieden; eine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz wird empfohlen.

Wegen der raschen renalen Elimination wird die kontinuierliche Applikation nach Bolusgabe einem einmaligen Bolus von 50–100 mg/kg KG vorgezogen.

4-(Aminomethyl)benzoesäure wird fast vollständig renal eliminiert und sollte bei Niereninsuffizienz aufgrund fehlender Anwendungsdaten nicht eingesetzt werden. ϵ -Aminokapronsäure wird zu 10% zu Adipinsäure metabolisiert und renal ausgeschieden. Über 65% der ϵ -Aminokapronsäure werden unverändert renal eliminiert. Die Halbwertszeit beträgt zwei Stunden [26, 28, 45].

Dosierungen und Applikationsformen

Tranexamsäure (Cyklokapron®-Injektionslösung/-Filmtabletten)

Es existieren unterschiedliche Dosierungsempfehlungen für Tranexamsäure bei herzchirurgischen Eingriffen mit extrakorporaler Zirkulation. Wegen der raschen renalen Elimination wird die kontinuierliche Applikation nach Bolusgabe einem einmaligen Bolus von 50–100 mg/kg KG vorgezogen [12]. Häufig verwendete Dosierungsschemata sind [13, 14]:

- 10 – 15 mg/kg KG über 30 Minuten nach Narkoseeinleitung, 1 mg/kg KG in das Primingvolumen der HLM und 6,5 mg/kg KG/Std. kontinuierlich zehn Stunden lang im Anschluss an die Bolusgabe
- 3 x 2 g nach der Narkoseeinleitung in das Primingvolumen der HLM, z.B. am Ende der Operation
- 10 mg/kg KG über 30 Minuten nach Narkoseeinleitung und 1 mg/kg KG/Std. während der Operation

Die therapeutische intravenöse Gabe bei Blutungen aufgrund einer Hyperfibrinolyse beträgt 1 bis 2 g i.v. [13].

Eine orale Applikation zur Therapie und Prophylaxe von Blutungen infolge gesteigerter lokaler Fibrinolyse (Prostatektomie, rezidivierende gastrointestinal Blutungen, Colitis ulcerosa, essenzielle oder intrauterin induzierte Hypermenorrhoe, Epistaxis, Zahnextraktion bei Patienten mit Koagulopathien) ist, wie folgt, möglich:

- zwei- bis dreimal täglich 1,0 bis 1,5 g p.o., meist für zwei bis drei Tage

Zur Anwendung der oralen Gabe von Tranexamsäure liegen Studienerfahrungen für einen Zeitraum bis 14 Tage vor. Dieser Zeitraum kann individuell bei Patienten mit latenter Hyperfibrinolyse, z.B. Malignom-Patienten oder Patienten mit angeborenem Antiplasmin-Mangel, übersritten werden [45].

4-(Aminomethyl)benzoesäure (PAMBA®-Injektionslösung/-Filmtabletten)

Sofortmaßnahme: 50 bis 100 mg i.v. oder 100 mg i.m.

und nachfolgend: drei- bis viermal tgl. 250 mg p.o. [15, 16]

ε- Aminokapronsäure (nur über internationale Apotheke verfügbar)

– 10 g (oder 150 mg/kg KG) als Bolus iv., gefolgt von 2 g/Std. (oder 15 mg/kg KG/Std.) meist während der kardiopulmonalen Bypass-Operation [45]

Nebenwirkungen

Tranexamsäure (Cyklokapron®-Injektionslösung/-Filmtabletten)

Auch unter der Anwendung der synthetischen Lysinanaloga Tranexamsäure, 4-(Aminomethyl)benzoesäure und ε-Aminokapronsäure können gelegentlich allergische Reaktionen festgestellt werden [41], meist in Form von Exanthenen (0,1 bis 1%). Selten (0,01 bis 0,1%) treten reversible Sehstörungen, zu meist Störungen des Farbsehens, mit und ohne asystematischen Schwindel auf. Häufiger (0,01 bis 0,1%) kommen dosisabhängige passagere gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe vor. Bei zu schneller intravenöser Injektion von Antifibrinolytika, z.B. Tranexamsäure, kann ein Blutdruckabfall begleitet von einem starken asystematischen Schwindel beobachtet werden [13, 14, 28, 45].

Das Risiko für thrombotische/embolische Ereignisse wie z.B. Lungenembolie oder zerebrovaskulärer Insult nach Gabe von Tranexamsäure ist gering und liegt zwischen 0,01 bis 0,1%. Dagegen wurde das thromboembolische Risiko nach Aprotinin-Gaben in der letzten Fachinformation von 2007 und in Metaanalysen mit bis zu 1% angegeben [28, 43, 44]. In den Metaanalysen finden sich – zumindest bei der prophylaktischen Dosierung – im Gruppenvergleich aller Antifibrinolytika keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Mortalität, Lungenembolie (Thrombose), ischämischen Hirninfarkt, Herzinfarkt und der Induktion einer renalen Insuffizienz. Die mit Tranexamsäure behandelten Patientengruppen weisen sogar im Vergleich zu unbehandelten Kontrollgruppen keinen signifikanten Unterschied diesbezüglich auf [4, 28].

Trotzdem sollte die Indikation zur Gabe von Tranexamsäure bei Patienten mit angeborener oder erworbener Thrombophilie streng gestellt und ihr Einsatz sorgfältig überwacht werden.

Das Risiko für thrombotische/embolische Ereignisse wie z.B. Lungenembolie oder zerebrovaskulärer Insult nach Gabe von Tranexamsäure ist gering und liegt zwischen 0,01 bis 0,1%.

Trotzdem sollte die Indikation zur Gabe von Tranexamsäure bei Patienten mit angeborener oder erworbener Thrombophilie streng gestellt und ihr Einsatz sorgfältig überwacht werden.

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz empfiehlt sich eine Dosisanpassung nach Tabelle 1 [13, 14].

Bei Blutungen im Harntrakt können unter Antifibrinolytika, z.B. Tranexamsäure, Okklusionen der abführenden Harnleiter mit nachfolgendem Urinaufstau entstehen [13, 14, 28].

Tabelle 1: Tranexamsäure: Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Serum-Kreatinin		Dosis intravenös	Verabreichung
µmol/l	mg/100ml		
120 bis 249	1,35 bis 2,82	10 mg/kg KG (2 Ampullen)	alle 12 Stunden
250 bis 500	2,82 bis 5,65	10 mg/kg KG (2 Ampullen)	alle 24 Stunden
> 500	> 5,65	5 mg/kg KG (1 Ampullen)	alle 24 Stunden

Tabelle 2: Prophylaxe und Therapie: von-Willebrand-Syndrom (vWS)

VWD-Typ	Therapie der Wahl	Alternative/Ergänzung
Typ 1 (70-90%)	DDAVP (FVIII/vWF)	Tranexamsäure
Typ 2 (10-30%)	FVIII/vWF-Konzentrate DDAVP	Tranexamsäure
Typ 2A	FVIII/vWF-Konzentrate DDAVP	Tranexamsäure
Typ 2B	FVIII/vWF-Konzentrate DDAVP CAVE: Thrombopenie	Tranexamsäure
Typ 2N	DDAVP	Tranexamsäure
Typ 3 (< 0,1%)	FVIII/vWF-Konzentrate	Tranexamsäure

Zulassungssituation in Deutschland

Für die Tranexamsäure (Cyklokapron®-Injektionslösung/-Filmtabletten) besteht weltweit, insbesondere in Deutschland, eine umfangreiche Zulassung zur Prophylaxe und Therapie von Blutungen. Im Zulassungstext sind enthalten [13, 14]:

„Die Prophylaxe und die 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 (Tab. 2) oder Hämophilie A (die milde) bzw. Subhämophilie
- bei Blutungen unter einer Behandlung zur Auflösung von Blutgerinnseln (**fibrinolytische Therapie**)
- bei Prostatakarzinom mit **paraneoplastisch** induzierter Hyperfibrinolyse und bei **Promyelozytenleukämie.**“

Die Prophylaxe und die Behandlung von Blutungen aufgrund einer **lokalen oder generalisierten Hyperfibrinolyse bei größeren chirurgischen Eingriffen**, z.B. die Prophylaxe von Blutungen in der kardiopulmonalen Bypasschirurgie.“

Lediglich im ersten Trimenon einer Gravidität besteht aufgrund der Plazentagängigkeit eine relative Kontraindikation für Tranexamsäure (Cyklokapron®-Injektionslösung/-Filmtabletten).

Die 4-(Aminomethyl)benzoesäure (PAMBA®-Injektionslösung/-Filmtabletten), ein Antifibrinolytikum aus der ehemaligen DDR, wird seit Januar 2008 nicht mehr vertrieben und im Laufe

dieses Jahres ganz vom Markt verschwinden. Zudem ist die nationale Zulassung der 4-(Aminomethyl)benzoesäure sehr eingeschränkt, da Daten für viele Anwendungen, z.B. in der Gravidität, bei Patienten mit Niereninsuffizienz, in der Kardiochirurgie und in der Orthopädie, vollständig fehlen.

Die Zulassungstexte beinhalten [15, 16]: „Prophylaxe und Behandlung von Blutungen oder Blutungsneigungen aufgrund lokalisierter oder generalisierter Hyperfibrinolyse, die durch andere therapeutische Maßnahmen nicht ausreichend zu behandeln sind:

- Gabe von DDAVP aus hämostaseologischer Indikation (vWS, Hämophilie A)
- Antidot bei Blutungen unter fibrinolytischer Therapie
- Prostatakarzinom mit paraneoplastisch induzierter Hyperfibrinolyse
- Promyelozytenleukämien“

Der Einsatz von 4-(Aminomethyl)benzoesäure hat nur unter Kontrolle oder nach Rücksprache mit einem Hämostaseologen zu erfolgen. Eine explizite Anwendungsbeschränkung besteht für Patienten mit Niereninsuffizienz und in der Schwangerschaft. In den Fachinformationen [15, 16] wird sogar auf die alternative Anwendung von Tranexamsäure (Cyklokapron®-Injektionslösung/-Filmtabletten) verwiesen!

Indikationen

Operative Medizin

Die Gabe eines Antifibrinolytikums ist insbesondere bei einem blutenden Patienten in ein therapeutisches Gesamtkonzept zur Behandlung von Hämostasestörungen einzuschließen. Im Rahmen von Hyperfibrinolyse mit Blutungen kann es häufig zu einem starken Verbrauch des Fibrinogens oder auch von Faktor XIII bis hin zur vollständigen Defibrinierung des Patienten kommen. Dieser Fibrinogenmangel ist erst nach Beendigung der Hyperfibrinolyse entsprechend zu substituieren [8].

Auch kann ein prophylaktischer Einsatz von Antifibrinolytika bei spezifischen Operationen, die grundsätzlich ein erhöhtes Risiko für die Ausbildung von lokalen bzw. systemischen Hyperfibrinolyse darstellen, erforderlich sein, um einen zu erwartenden perioperativen (intra- und postoperativen) Blutverlust zu minimieren oder sogar vollständig zu vermeiden.

Prophylaktische Applikationen von Tranexamsäure

Kardiochirurgie

Bei Einsatz einer extrakorporalen Zirkulation (EKZ) wird die Fibrinolyse durch verschiedene Mechanismen aktiviert [32, 47, 49, 57]:

- 1) Das durch die Gerinnungsaktivierung entstehende Fibrin führt zur Freisetzung von tPA aus dem tPA/PAI-Komplex und stimuliert somit die Umwandlung von Plasminogen zu Plasmin.
- 2) Eine Kontaktaktivierung der Hämostase wird durch den Fremdoberflächen-Kontakt hervorgerufen.
- 3) Eine unspezifische inflammatorische Reaktion wird durch die EKZ getriggert.

Die Gabe eines Antifibrinolytikums ist insbesondere bei einem blutenden Patienten in ein therapeutisches Gesamtkonzept zur Behandlung von Hämostasestörungen einzuschließen.

Die Datenlage zur prophylaktischen Anwendung von Antifibrinolytika ist in der Herzchirurgie sehr umfangreich. Die Antifibrinolytika Aprotinin, Tranexamsäure und ϵ -Aminokapronsäure senken signifikant den Blutverlust, den Fremdblutbedarf und die Rethorakotomierate bei herzchirurgischen Eingriffen mit extrakorporaler Zirkulation [26, 28, 40].

Im Vergleich zu Aprotinin liegen für die Lysinanaloga weniger randomisierte Studien über deren antifibrinolytische bzw. blutsparende Effektivität in der Kardiochirurgie vor, sie reichen aber für eine evidenzbasierte Beurteilung aus [28, 29, 30].

Sowohl der intra- als auch der postoperative Blutverlust wird durch den prophylaktischen Einsatz von Tranexamsäure signifikant um 288 ml bzw. 263 ml im Mittel reduziert (Abb. 3 und 4).

Unterschiedliche postoperative Dosierungen von Tranexamsäure nach kardiochirurgischen Eingriffen führen nicht zu unterschiedlichen Einsparraten bei den Blutverlusten (Abb. 5) [28].

In der aktuellsten Metaanalyse [7] wird die COCHRANE-Auswertung [28] bestätigt: Die prophylaktische Anwendung von Tranexamsäure bei kardiochirurgischen Eingriffen weist im Vergleich zu den anderen Antifibrinolytika keinen Unterschied im Ausmaß der notwendigen Bluttransfusionen und der Rethorakotomieraten auf und ist somit genauso wirksam [7].

Durch das Ruhen der weltweiten Zulassung von Aprotinin wird die antifibrinolytische Prophylaxe bei allen kardiochirurgischen Eingriffen in Deutschland mit Tranexamsäure durchgeführt. Nur bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ist eine Dosisreduktion oder eine Intervallverlängerung bei mehreren Applikationen erforderlich [13, 28], wie bereits in Tabelle 1 dargestellt.

Orthopädie

Metaanalysen machen deutlich, dass durch die prophylaktische Gabe von Tranexamsäure der Fremdblutbedarf bei großen orthopädischen Operationen reduziert werden kann (Abb. 2) [28, 63]. Allerdings lässt sich nur der postoperative Blutverlust durch den prophylaktischen Einsatz von Tranexamsäure signifikant um 210 ml im Mittel vermindert (Abb. 4). Der intraoperative Blutverlust wird nur marginal und nicht signifikant gesenkt (Abb. 3) [28]. Besonders scheinen die Patienten zu profitieren, die eine Endprothese im Kniegelenk erhalten. Derzeit wird daher keine generelle Empfehlung für den Einsatz von Antifibrinolytika bei orthopädischen Operationen ausgesprochen [13, 14, 28].

Gefäßchirurgie

In der aktuellen COCHRANE-Metaanalyse wird gezeigt, dass durch den prophylaktischen Einsatz von Tranexamsäure der Fremdblutbedarf bei gefäßchirurgischen Operationen reduziert werden kann (Abb. 2) [28]. Die Datenlage in diesem Bereich ist für eine generelle Empfehlung unzureichend.

Lebertransplantation

Weitere Metaanalysen haben ergeben, dass durch die prophylaktische Applikation von Tranexamsäure der Fremdblutbedarf bei Leberoperationen, insbesondere Lebertransplantationen, vermindert werden kann (Abb. 2) [26, 28]. Die Datenlage ist aber auch hier für eine generelle Empfehlung unzureichend. Lebertransplantationspatienten weisen häufig einen profibrinolytischen Status auf. Die Aktivität von t-PA ist aufgrund der reduzierten Klärfunktion des retikuloendothelialen Systems (RES) erhöht und die inhibitorische Aktivität erniedrigt. Es kommt während der Reperfusion zu einer massiven Freisetzung von t-PA. Diese Faktoren begünstigen die Entstehung einer Hyperfibrinolyse [23].

Sowohl der intra- als auch der postoperative Blutverlust wird durch den prophylaktischen Einsatz von Tranexamsäure signifikant um 288 ml bzw. 263 ml im Mittel reduziert.

In der aktuellen COCHRANE-Metaanalyse wird gezeigt, dass durch den prophylaktischen Einsatz von Tranexamsäure der Fremdblutbedarf bei gefäßchirurgischen Operationen reduziert werden kann.

Abbildung 2: Gesamtblutverlust: Prophylaxe TXA

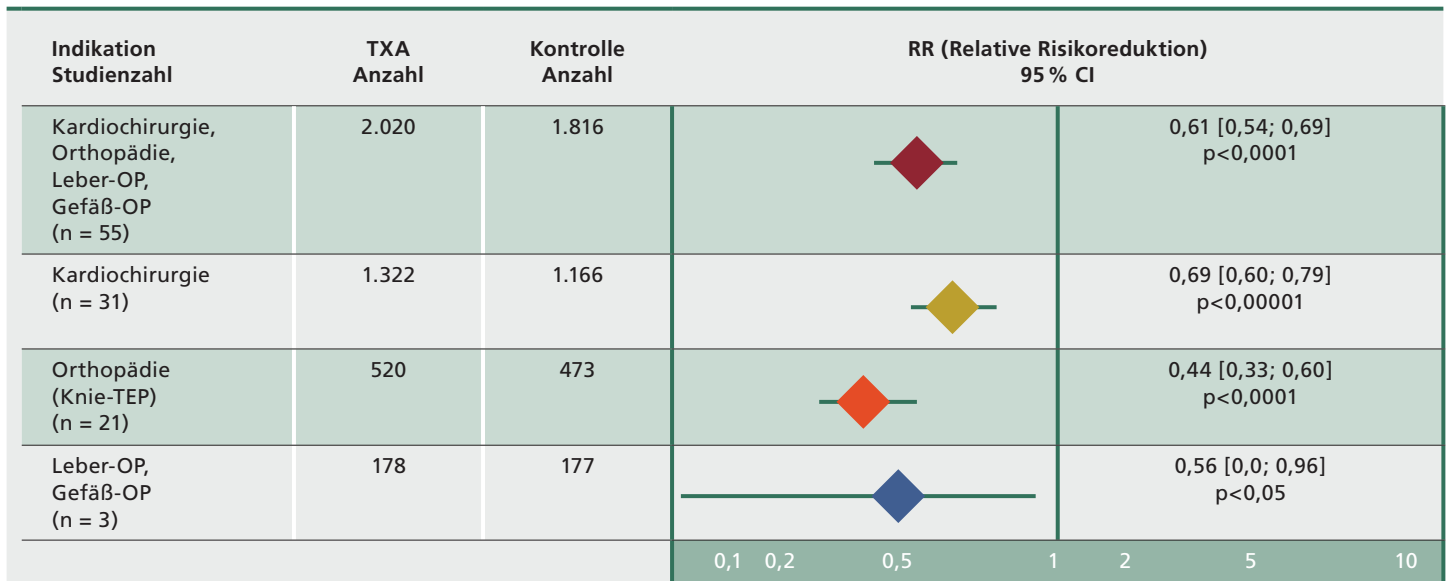


Abbildung 3: Intraoperativer Blutverlust: Prophylaxe TXA

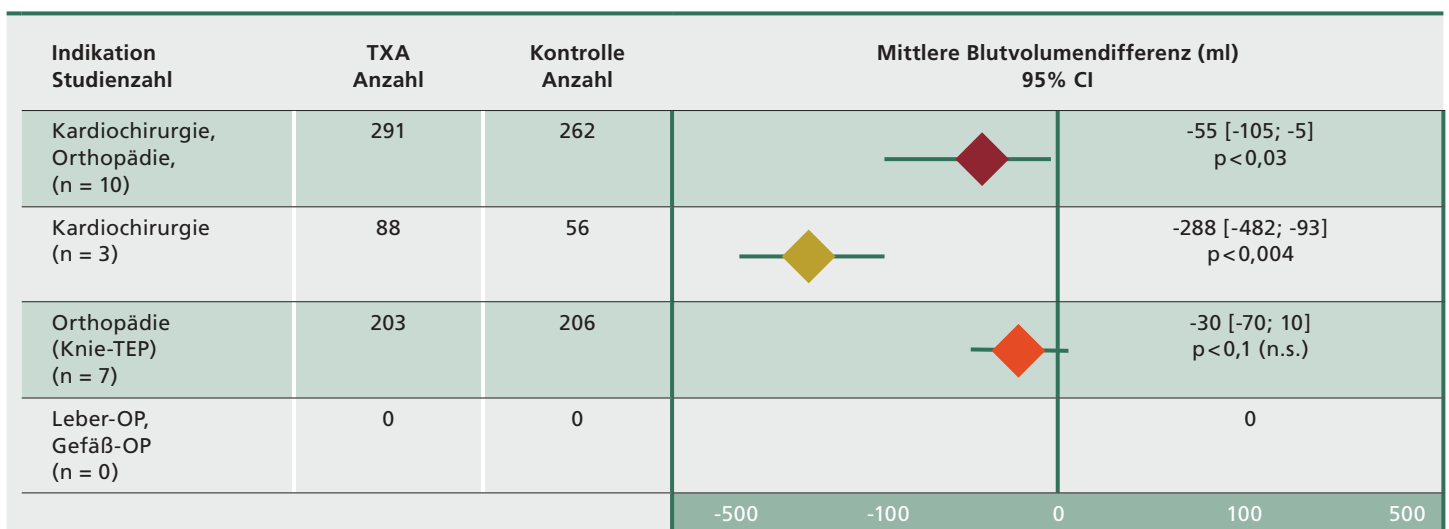


Abbildung 4: Postoperativer Blutverlust: Prophylaxe TXA

Indikation Studienzahl	TXA Anzahl	Kontrolle Anzahl	Mittlere Blutvolumendifferenz (ml) 95% CI
Kardiochirurgie, Orthopädie, (n = 22)	741	682	-248 [-313; -183] p < 0,00001
Kardiochirurgie (n = 16)	595	535	-263 [-320; -207] p < 0,00001
Orthopädie (Knie-TEP) (n = 6)	146	147	-210 [-384; -35] p < 0,02
Leber-OP, Gefäß-OP (n = 0)	0	0	0
			-500 -100 0 100 500

Aufgrund des häufigen Auftretens einer Hyperfibrinolyse – vorwiegend in der anhepatischen Phase der Lebertransplantation oder im Rahmen der Reperfusion des Transplantats – werden in vielen Transplantationszentren prophylaktisch Antifibrinolytika eingesetzt [52]. Dieses Vorgehen scheint effektiv den Blutverlust und den Transfusionsbedarf zu senken [9].

Es gibt aber auch Lebertransplantationspatienten, die einen prothrombotischen Hämostasestatus aufweisen. Die Prophylaxe mit einem Antifibrinolytikum kann bei diesen Patienten zu thromboembolischen Komplikationen führen [3, 18, 54]. Vor diesem Hintergrund wird der Nutzen einer antifibrinolytischen Prophylaxe bei Lebertransplantationen unterschiedlich bewertet [26, 28].

Im Universitätsklinikum Essen wird beispielsweise seit 1999 zu Beginn der Operation nur den Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine Hyperfibrinolyse, z.B. bei fulminantem Leberversagen, ein Antifibrinolytikum appliziert [21]. Nach den Erfahrungen mit 642 Lebertransplantationen in den Jahren 2000 bis 2005 lag die Inzidenz intraoperativer Hyperfibrinolyse unter Monitoring

mittels Thrombelastografie bei 60%. Davon war ein Drittel nach der Reperfusion des Transplantats selbstlimitierend; es wurde kein Antifibrinolytikum verabreicht. Die Prophylaxe mit einem Antifibrinolytikum war dementsprechend nur bei 40% der Lebertransplantationspatienten notwendig.



Im Rahmen von Lebertransplantationen besteht also die Notwendigkeit, zwischen Patienten mit therapiebedürftigen Hyperfibrinolyse und solchen ohne Hyperfibrinolyse zu differenzieren.

Für andere operative Anwendungen sind weitere Studien erforderlich.

Patienten mit von-Willebrand-Syndrom (vWS)

Die internationalen Empfehlungen zur Prophylaxe und Therapie von Patienten mit von-Willebrand-Syndrom (vWS) machen den hohen Stellenwert der Tranexamsäure deutlich [17]. Bei allen Formen des vWS kann Tranexamsäure allein oder bei bestimmten Formen des vWS in Kombination mit Desmopressin (DDAVP) verabreicht

Abbildung 5: Postoperativer Blutverlust: Unterschiedliche postoperative TXA-Dosis

Indikation Studienzahl	TXA Anzahl	Kontrolle Anzahl	Mittlere Blutvolumendifferenz (ml) 95% CI
Kardiochirurgie, < 2 g TXA (n=9)	154	148	 -252 [-352; -151] p<0,00001
Kardiochirurgie 2–10 g TXA (n=8)	441	387	 -272 [-341; -207] p<0,00001
Orthopädie (Knie-TEP) (n=0)	0	0	0
Leber-OP, Gefäß-OP (n=0)	0	0	0
			-500 -100 0 100 500

werden. Dies trifft sowohl für die (perioperative) Prophylaxe als auch für die Therapie zu (Tab. 2).

Einsatz in einem gezielten präoperativen Stufenkonzept bei primären Hämostasestörungen

Antifibrinolytika wie Tranexamsäure verhindern die Inaktivierung von GP-Ib/IX-Rezeptoren der Thrombozyten durch Plasmin und vermindern zudem die Aktivierung der Thrombozyten durch Thrombin [11, 38, 59]. Dies wurde bereits in einem präoperativen therapeutischen Stufenkonzept prospektiv genutzt.

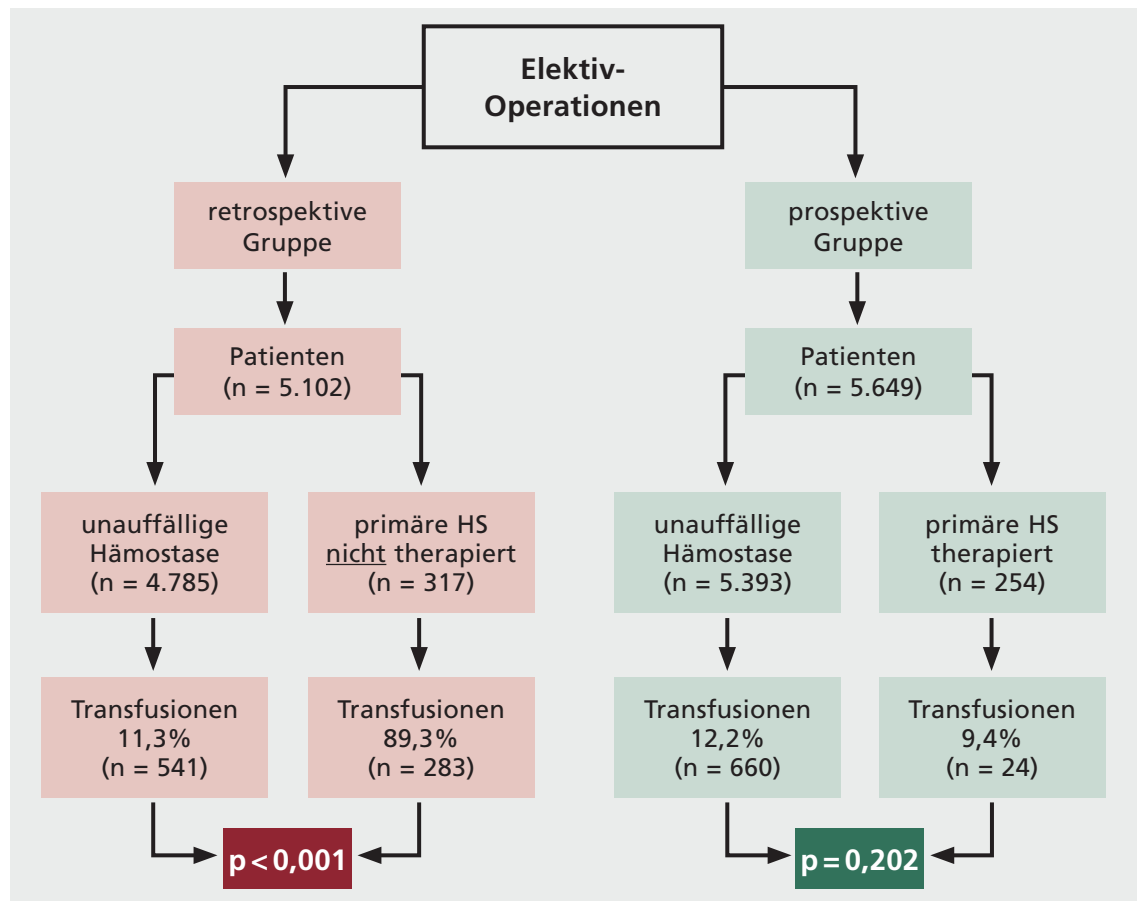
In einer großen prospektiven Untersuchung wurden Patienten mit primären (hereditäre und erworbene Thrombopathien) bzw. kombinierten Hämostasestörungen (vWD Typ 1 und 2a, Leberzirrhose Child B) initial präoperativ mit DDAVP (Minitrin®) als blutstillendes Medikament der ersten Wahl vorbehandelt [33, 34, 35, 37]. Alle Responder konnten sofort operiert werden. Dies traf für 90% der Patienten mit primärer Hämostasestörung zu. Patienten mit von-Willebrand-Syndrom ohne Response auf DDAVP wurden mit von-Willebrand-Faktor-haltigem Faktor-VIII-Konzentrat (Haemate P®) substituiert. Alle weiteren laboranalytischen Non-Responder auf DDAVP wurden mit Tranexamsäure (Cyklokapron®) behandelt. Nur in den Fällen, bei denen danach immer noch kein Response im PFA-100 erkennbar war, wurden Thrombozytenkonzentrate transfundiert.

Die Transfusionsfrequenz von Blutkomponenten konnte in der Patientengruppe mit primären Hämostasestörungen, die nach dem Stufenkonzept vorbehandelt wurden, auf das Niveau der Patientengruppe ohne Hämostasestörungen (9,4% vs. 12,2%; $p = 0,202$) gesenkt werden. In einer retrospektiven Analyse aus dem Jahr 1999 war die Transfusionsfrequenz von Blutkomponenten signifikant höher (89,3% vs. 11,3%; $p < 0,001$) in der Patientengruppe mit primären Hämostasestörungen, die nicht mit blutstillenden

Medikamenten wie Tranexamsäure vorbehandelt wurden, als in der Patientengruppe ohne Hämostasestörungen (Abb. 6).

Diese hier vorgestellten Daten sind Grundlage der aktuellen Empfehlung der ÖGARI (Österreichischen Gesellschaft für Anästhesiologie, Reanimation und Intensivmedizin) zur präoperativen Blutungsanamnese mit Hämostascreening und zum präoperativen Einsatz von blutstillenden Medikamenten (Abb. 7) [51].

Abbildung 6: Transfusionspflichtige Blutungen in einem präoperativen Stufenkonzept

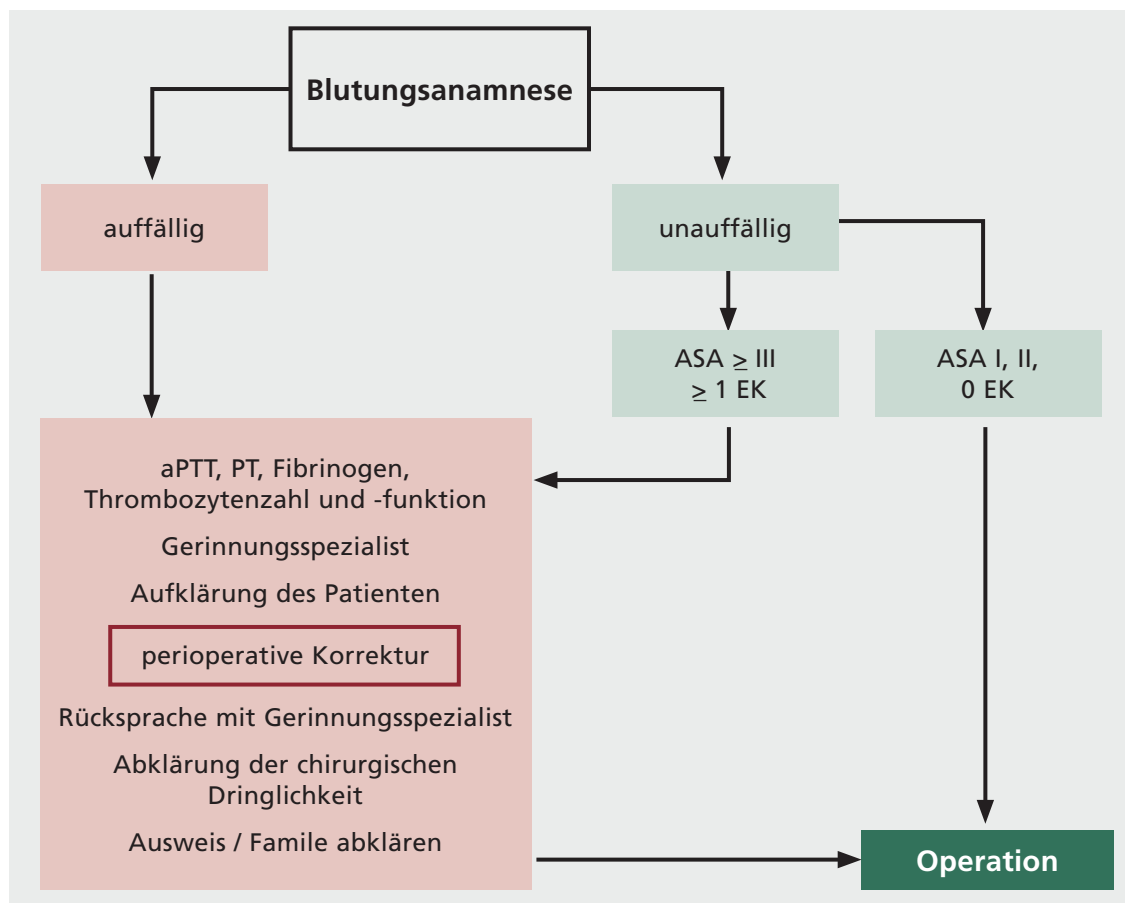


Des Weiteren wurde in der „Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists Clinical Practice Guideline“ der präoperative Einsatz von Tranexamsäure mit DDAVP bei Patienten mit spezifischen Plättchenfunktionsstörungen (primäre Hämostasestörungen mit vWS) auf ein Evidenzniveau B mit einer 2a Empfehlung eingestuft [58].

Therapeutische Applikation von Tranexamsäure

Es existieren zahlreiche Krankheitsbilder und klinische Situationen, bei denen ein hohes Risiko für eine Hyperfibrinolyse besteht (Tab. 3). Exakte Zahlen zur Hyperfibrinolyse-Inzidenz bei diesen Krankheitsbildern und klinischen Situationen liegen aber nur sehr unvollständig oder gar nicht vor [36].

Abbildung 7: Algorithmus der ÖGARI



JÜRGEN KOSCIELNY, INSTITUT FÜR TRANSFUSIONSMEDIZIN, CHARITÉ UNIVERSITÄTSMEDIZIN, BERLIN
 CSILLA JÁMBOR, INSTITUT FÜR ANÄSTHESIOLOGIE, KANTONSSPITAL, ST. GALLEN

Tabelle 3: Krankheitsbilder mit einem erhöhten Risiko für eine Hyperfibrinolyse

Kardiochirurgie (Einsatz der extrakorporalen Zirkulation)
Polytrauma
Hypothermie / Hyperthermie / Kreislaufstillstand / Reanimation
Lebertransplantation / fulminantes Leberversagen
Operationen an der Lunge, Uterus, Gehirn, Pankreas, Prostata und an den Nebennieren
Prostata- oder Blasenresektionen
Tumorassoziierte Hyperfibrinolyse (Ovarial-Ca, Prostata-Ca, Pankreas-Ca, kolorektale Tumoren und die Promyelozytenleukämie)
peripartale Blutungen (Uterus, Plazenta)
Verbrauchskoagulopathie (DIC) / vorhergehende „lokale“ Lysetherapie
medikamentös induzierte Hyperfibrinolyse (z.B. Fibrinolytika, aPC, DDAVP)
angeborener α -2-Antiplasminmangel (Miyasato-Krankheit – Mutation im Plasminogeninhibitor-Gen, Genlocus 17pter-p12) oder erworbener α -2-Antiplasminmangel (bei Transfusion großer Mengen an SD-Plasma)

Im Folgenden werden die klinischen Situationen vorgestellt, in denen Tranexamsäure – meist aufgrund einer Hyperfibrinolyse – therapeutisch eingesetzt wird [10, 25, 31, 48, 50, 55, 62].

Operationen an t-PA-reichen Organen

Bei Operationen an t-PA-reichen Organen (Lunge, Pankreas, Nebenniere, Uterus, Prostata, Blase, Gehirn) oder Malignomoperationen, z.B. Prostata- oder Kolonkarzinom, kann durch die Traumatisierung von Gewebe mit hoher fibrinolytischer Aktivität eine lokale Aktivierung der Fibrinolyse zu massiven lokalen Blutungen führen. Die Entwicklung einer systemischen Hyperfibrinolyse rechtfertigt den Einsatz eines Fibrinolysehemmers. Die Gabe eines Antifibrinolytikums, z.B. Tranexamsäure, stellt die kausale Therapie dar [13, 45].

Peripartale Blutungen

Die Hyperfibrinolyse spielt bei lebensbedrohlichen peripartalen Blutungen eine wichtige Rolle. Post partum wird die t-PA-Synthese gesteigert; zudem nimmt die Aktivität von α -2-Antiplasmin (Plasmininhibitor) ab. Dies resultiert in einer gesteigerten Plasminbildung und -aktivität, die wiederum die Fibrinolyse verstärkt. Eine überschießende Aktivierung des Fibrinolyse-systems, z.B. im Rahmen von Geburtsverletzungen oder bei Uterusatonie, Fruchtwasserembolie oder HELLP-Syndrom, kann zu fulminant verlaufenden Hyperfibrinolyse mit massiven Blutungskomplikationen führen [50].

Polytrauma

Hyperfibrinolyse sind bei schweren Polytraumen wahrscheinlich häufiger als bisher angenommen. In einer Analyse der Daten von über 200 polytraumatisierten Patienten lag die Inzidenz von Hyperfibrinolyse bei Polytraumata mit einem ISS (Injury Severity Score) über 25 bei circa 15% [55]. Am häufigsten ist eine Hyperfibrinolyse bei Patienten mit Thoraxtrauma, stumpfem Bauch-

trauma, Becken- und Schädel-Hirn-Trauma. Die Letalität dieser Patienten innerhalb der ersten 48 Stunden ist mit ca. 80% extrem hoch.

Dies wirft die Frage auf, ob die prophylaktische Gabe eines Antifibrinolytikums die Sterblichkeit schwer polytraumatisierter Patienten mit massiven Blutungen beeinflussen kann. Dieser Fragestellung hat man sich in der aktuell durchgeführten, weltweit angelegten CRASH-2-Studie (Clinical Randomisation of an Antifibrinolytic in Significant Haemorrhage) angenommen. Hier werden circa 20.000 erwachsene Traumapatienten mit schweren Blutungen randomisiert entweder mit Tranexamsäure oder Plazebo behandelt. Dabei soll geklärt werden, ob die Intervention einen Einfluss auf den Blutverlust und die Sterblichkeit hat.

In einem ersten Therapiealgorithmus für blutende polytraumatisierte Patienten mit einer ISS > 25 wird die prophylaktische Gabe eines Fibrinolysehemmers unter Monitoring mit der Thrombelastometrie empfohlen [22].

Nicht chirurgische Blutungen im Mundraum

Klinisch bewährt und in einer internationalen Leitlinie bereits aufgeführt [20, 60] ist der Einsatz von Tranexamsäure bei Blutungen im Mundraum. Die Applikation darf sowohl lokal als auch systemisch peroral bzw. intravenös erfolgen.

Blutungen im Mund sollten mit einer Mundspülung von Tranexamsäure (1 Tablette à 500 mg in mindestens 10 ml NaCl-Lösung oder bei Kindern in wässriger Sirup-Lösung) unter ärztlicher Aufsicht gereinigt werden [20, 60]. Alternativ kann zur lokalen Mundspülung auch die Injektionslösung von Cyklokapron® verwendet werden. Hierbei sollten frisch gebildete Koagel nicht sofort entfernt werden. Es empfiehlt sich, Tranexamsäure peroral in der üblichen Dosierung von dreimal täglich meist 500 mg p.o. (3 x täglich 15 – 20 mg/kg KG) für einige Tage, in der Regel drei Tage, zu geben. Wenn möglich soll-

ten die Tabletten aufgelöst und vor dem Schlucken etwas im Mund behalten werden. Mit dem Essen von z.B. scharfkantigem Brot und beim täglichen Zähneputzen ist anschließend vorsichtig zu verfahren.

Dieses Procedere wird besonders bei Patienten unter oraler Antikoagulation (Vitamin-K-Antagonisten) mit Blutungen im Mundraum nach zahnärztlichen Eingriffen empfohlen [20]. Ebenso können Blutungen im Rahmen von Zahnextraktionen bei Hämophiliepatienten erfolgreich mit Antifibrinolytika, z.B. Tranexamsäure, reduziert werden. Nach den Ergebnissen zweier kleinerer Studien lässt sich dadurch auch der Bedarf an Gerinnungsfaktorenkonzentraten senken [19, 61].

Weitere therapeutische Einsatzmöglichkeiten

Primäre Menorrhagie

Tranexamsäure reduziert den Blutverlust bei exzessiven Menstruationsblutungen um ca. 40 bis 50% [6]. Eine orale Therapie sollte nur dann durchgeführt werden, wenn organische Ursachen der Menorrhagie ausgeschlossen wurden und effektivere kombinierte Östrogen-Progestogen-Präparate kontraindiziert sind.

Obere Gastrointestinalblutungen

Eine Metaanalyse aus den Daten von fast 1.300 Patienten mit Gastrointestinalblutungen aufgrund peptischer Ulzera oder Mukosaerosionen konnte die Wirksamkeit von Tranexamsäure nachweisen: Nachblutungen wurden um 20 bis 30%, chirurgische Interventionen um 30 bis 40% und die Sterblichkeit um 40% reduziert [27]. Trotzdem ist die Behandlung mit Tranexamsäure bei oberen Gastrointestinalblutungen aufgrund der hervorragenden Wirksamkeit der

Dies wirft die Frage auf, ob die prophylaktische Gabe eines Antifibrinolytikums die Sterblichkeit schwer polytraumatisierter Patienten mit massiven Blutungen beeinflussen kann.

Klinisch bewährt und in einer internationalen Leitlinie bereits aufgeführt [20, 60] ist der Einsatz von Tranexamsäure bei Blutungen im Mundraum.

endoskopischen Interventionen in Mitteleuropa nicht sehr verbreitet.

Thrombopenie-assoziierte Blutungen

Mukosablutungen bei thrombopenischen Patienten konnten bereits in zwei unkontrollierten Studien mit Antifibrinolytika erfolgreich gestoppt werden [2].

Patienten unter dualer Plättchenhemmung bei Akutoperationen und klinischer Blutung

Bei Akutoperationen muss das gesamte Operationsteam auf das durch die ASS/Clopidogrel-Medikation, z.B. nach Implantation von Drug-Eluting-Stents (DES), signifikant erhöhte Blutungsrisiko vorbereitet sein. Tritt unter ASS eine klinisch relevante Blutung auf, ist die erste Behandlungsoption, das synthetische Vasopressin-Analogon DDAVP zu geben. Des Weiteren ist der Einsatz von Antifibrinolytika wie Tranexamsäure zur Reduktion intraoperativer Blutungen möglich, bisher aber nur in Einzelfällen angewendet worden [46].

Blutungen nach Fibrinolytikagaben

Beim therapeutischen Einsatz von Fibrinolytika dient Tranexamsäure auch als „Antidot“, insbesondere bei Sekundärblutungen nach einer Lysetherapie [13, 14, 45].

Blutungen bei latenten Hyperfibrinolyisen

Zur oralen Gabe von Tranexamsäure liegen Studienerfahrungen in einem Behandlungszeitraum bis 14 Tage vor. Dieser Zeitraum kann individuell bei Patienten mit latenter Hyperfibrinolyse, z.B. Patienten mit Malignomen, Promyelozytenleukämie oder angeborenem Antiplasmin-Mangel (Miyasato-Krankheit – Mutation im Plasminogeninhibitor-Gen, Genlocus 17 pter-p12), überschritten werden [45].

Monitoring

Klassische Laborparameter – wie z.B. aPTT, Quick (PT), Fibrinogen, Fibrinmonomere, D-Dimere – korrelieren nur gering oder gar nicht mit dem Auftreten und dem Ausmaß einer Hyperfibrinolyse oder der Wirkung von Antifibrinolytika auf die Hämostase. Die Aktivitäten von Faktor XIII, Plasminogen und Antiplasmin weisen gerade im Anfangsstadium einer Hyperfibrinolyse kaum Veränderungen auf und eignen sich daher wenig, den Effekt von Tranexamsäure zu überprüfen. Zudem müssen diese Laborgrößen engmaschig im Verlauf bestimmt werden und stehen auch nicht in allen Kliniken standardmäßig zur Verfügung. Daher sind diese Parameter im Rahmen einer akuten Blutung nicht hilfreich [39, 42]. Prophylaktische Gaben von Antifibrinolytika werden zumeist nicht laboranalytisch kontrolliert.

Die Thrombelastometrie (-grafie) stellt einen möglichen Standard für die Diagnostik von systemischen Hyperfibrinolyisen und die Erfassung der antifibrinolytischen Wirkung beispielsweise der Tranexamsäure in einer Blutungssituation dar. So wird nicht nur die Zeit bis zum Beginn der Gerinnselformung gemessen, sondern es werden Aussagen über die Qualität und die mechanische und zeitliche Stabilität des entstandenen Gerinnsels getroffen. Allerdings ist auch dieses Testverfahren zur Erfassung der antifibrinolytischen Wirkung von Tranexamsäure noch nicht ausreichend validiert.

Bei Akutoperationen muss das gesamte Operationsteam auf das durch die ASS/Clopidogrel-Medikation, z.B. nach Implantation von Drug-Eluting-Stents (DES), signifikant erhöhte Blutungsrisiko vorbereitet sein.

Die Thrombelastometrie (-grafie) stellt einen möglichen Standard für die Diagnostik von systemischen Hyperfibrinolyisen und die Erfassung der antifibrinolytischen Wirkung beispielsweise der Tranexamsäure in einer Blutungssituation dar.

In Abbildung 8 ist das Fallbeispiel eines intraoperativ blutenden Patienten mit Hyperfibrinolyse vor und nach Gabe von Tranexamsäure unter Monitoring mittels Thrombelastometrie dargestellt:

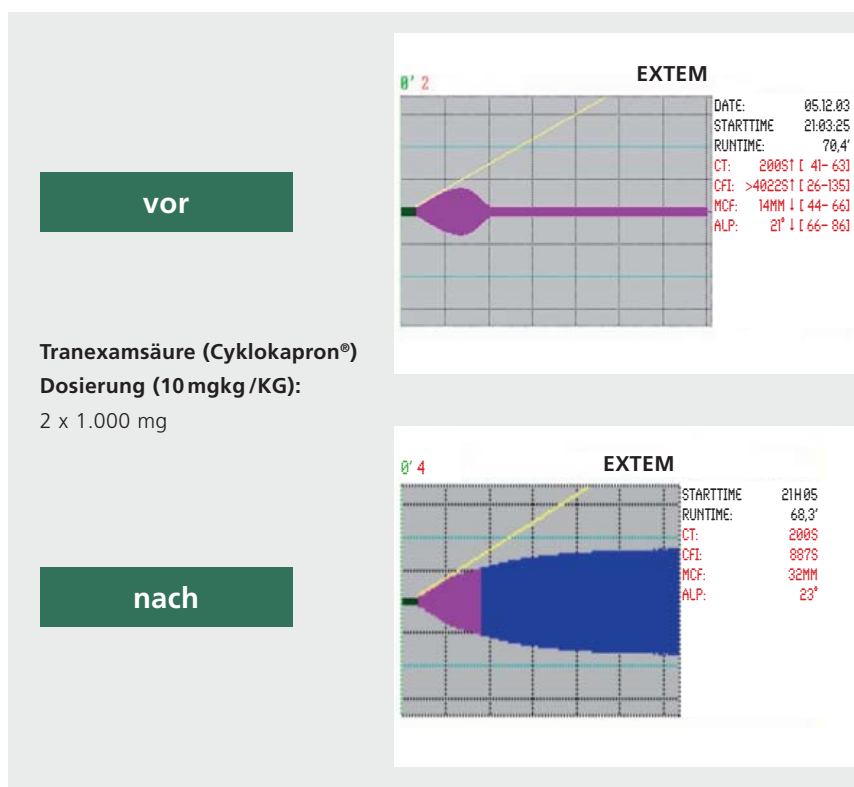
Im EXTEM-Ansatz (extrinsische Thrombelastometrie mit dem extrinsischen Aktivator TF – Tissue Faktor) findet sich vor der Tranexamsäure-Gabe eine massive Hyperfibrinolyse mit

- einer verlängerten Gerinnselbildungszeit (CT – clotting time, früher als r-Wert in der Thrombelastografie bezeichnet) von 200 Sekunden,
- einer deutlich verlangsamten Gerinnselbildung in Form einer extrem verlängerten CFT über 4.000 Sekunden (CFT – clotting formation time, früher als k-Wert in der Thrombelastografie bezeichnet) und
- einer massiv reduzierten maximalen Gerinnselfestigkeit (MCF – maximal clot firmness, früher als MA – maximale Amplitude in der Thrombelastografie bezeichnet) weit unter 32 mm. Zudem liegt der Gerinnselolyse-Index (CLI30 bzw. CLI60 – clot lysis index, prozentualer Anteil der maximalen Gerinnselhaftigkeit, der 30 bzw. 60 Minuten nach Beginn der Gerinnselbildung noch vorhanden ist, früher als Lyseindex in der Thrombelastografie bezeichnet) unter 50%.

Diese Parameter bestätigen die fulminante Hyperfibrinolyse.

Minuten nach intravenöser Bolusgabe von 2.000 mg Tranexamsäure beginnen sich die Messgrößen in der Thrombelastometrie zu normalisieren; gleichzeitig setzt klinisch eine Blutstillung ein.

Abbildung 8: Monitoring der TXA-Gabe mit Rotationsthrömbelastometrie



Die Blutungsprophylaxe mit einem Antifibrinolytikum senkt bei herzchirurgischen Eingriffen im Rahmen einer extrakorporalen Zirkulation den Blutverlust, den Fremdblutbedarf und die Rethorakotomierate.

In einem hämostaseologischen Gesamtkonzept sind Antifibrinolytika, insbesondere die Tranexamsäure, daher unverzichtbar.

Zusammenfassung

Antifibrinolytika, insbesondere Tranexamsäure, werden weltweit breit angewendet. Ihre Einsatzmöglichkeiten in der Prophylaxe und Therapie von Blutungen sind sehr vielfältig.

Die Blutungsprophylaxe mit einem Antifibrinolytikum senkt bei herzchirurgischen Eingriffen im Rahmen einer extrakorporalen Zirkulation den Blutverlust, den Fremdblutbedarf und die Rethorakotomierate. Andere prophylaktische Anwendungen der Tranexamsäure, z.B. bei Knieoperationen, Gefäßoperationen oder Lebertransplantationen, scheinen auch klinisch zu einem Vorteil für die Patienten zu führen. Andere operative Anwendungen bedürfen weiterer Studien. Inwiefern eine Prophylaxe mit Tranexamsäure bei Operationen mit hohem Hyperfibrinolyserisiko oder bei schwerstverletzten Polytraumata-Patienten indiziert ist, wird derzeit multizentrisch geprüft.

Prophylaktische Gaben von Tranexamsäure sind auch bei Patienten mit von-Willebrand-Syndrom und milder Hämophilie A möglich. Selbst lokale Mundspülungen von Tranexamsäure bei zahnärztlichen oder kieferchirurgischen Eingriffen mit lokalen Blutungen, auch bei Patienten unter oraler Antikoagulation, sind indiziert.

Der therapeutische Einsatz von Tranexamsäure bei lokaler oder systemischer Hyperfibrinolyse mit klinisch manifester Blutung ist unbestritten und auch arzneimittelrechtlich zugelassen. Damit – ohne entsprechendes Monitoring – bei Verdacht auf eine Hyperfibrinolyse eine so genannte „blinde Therapie“ eingeleitet werden kann, ist es von besonderer Bedeutung, die Risiken für die Entwicklung einer Hyperfibrinolyse, z.B. Malignomoperationen,

Operationen an t-PA reichen Organen, zu kennen. Ferner ist neben der kausalen Behandlung der Hyperfibrinolyse mit Tranexamsäure auch der Verbrauch von Fibrinogen in diesen Situationen zu berücksichtigen, welches entsprechend ersetzt werden muss.

Als „Antidot“ dient Tranexamsäure beim therapeutischen Einsatz von Fibrinolytika, insbesondere bei Sekundärblutungen. Die Entscheidung zum gezielten Einsatz von Antifibrinolytika kann durch ein Monitoring mittels Thrombelastometrie (-grafie) erleichtert werden.

Das Nebenwirkungsprofil von Tranexamsäure ist bekannt. Somit ist die Tranexamsäure als sicheres Antihämorrhagikum einzustufen. Das thromboembolische Risiko liegt unter 0,1 %; es nimmt auch dann nicht zu, wenn andere blutstillende Substanzen wie Desmopressin kombiniert werden. In einem hämostaseologischen Gesamtkonzept sind Antifibrinolytika, insbesondere die Tranexamsäure, daher unverzichtbar.

Literatur

- [1] BART-Studie: Blood Conservation using Antifibrinolytics: a randomized Trial in High-Risk Cardiac surgery Patients – the BART study. <http://www.controlled-trials.com/ISRCTN15166455>
- [2] Bartholomew JR, Salgia R, Bell WR: Control of bleeding in patients with immune and nonimmune thrombocytopenia with aminocaproic acid. *Arch Intern Med* 149 (9) (1989) 1959–61
- [3] Baubillier E, Cherqui D, Dominique C, Khalil M, Bonnet F, Fagniez PL, Duvaldestin P: A fatal thrombotic complication during liver transplantation after aprotinin administration. *Transplantation* 57 (11) (1994) 1664–66
- [4] Beierlein W, Scheule AM, Dietrich W, Ziemer G: Forty years of clinical aprotinin use: a review of 124 hypersensitivity reactions. *Ann Thorac Surg* 79 (2) (2005) 741–48
- [5] Bekanntmachung des Paul-Ehrlich-Institutes (PEI): Bericht zur Meldung nach § 21 TFG für die Jahre 1999 und 2000 Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz; 46 (2003) 1016–32
- [6] Bonnar J, Sheppard BL: Treatment of menorrhagia during menstruation: randomised controlled trial of ethamsylate, mefenamic acid, and tranexamic acid. *Bmj* 313 (7057) (1996) 579–82
- [7] Brown JR, Birkmeyer NJ, O'Connor GT: Meta-analysis comparing the effectiveness and adverse outcomes of antifibrinolytic agents in cardiac surgery. *Circulation* 115 (22) (2007) 2801–13
- [8] Bundesärztekammer (BÄK): Leitlinien zur Anwendung von Blutkomponenten und Plasmaderivaten. Kapitel 7: Prokoagulatoren (M. Spannagl, H. Kiesewetter, J. Koscielny). Ärzteverlag Köln, 4. Auflage (2008) in press
- [9] Chabbat J, Porte P, Tellier M, Steinbuch M: Aprotinin is a competitive inhibitor of the factor VIIa-tissue factor complex. *Thromb Res* 71 (3) (1993) 205–15
- [10] Colucci M, Binetti BM, Branca MG, Clerici C, Morelli A, Semeraro N, Gresole P: Deficiency of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in cirrhosis is associated with increased plasma fibrinolysis. *Hepatology* 38 (1) (2003) 230–37
- [11] Cramer EM, Lu H, Caen JP, Soria C, Berndt MC, Tenza D: Differential re-distribution of platelet glycoproteins Ib and IIb-IIIa after plasmin stimulation. *Blood* 77 (4) (1991) 694–99
- [12] Dowd NP, Karski JM, Cheng DC, Carroll JA, Lin Y, James RL, Butterworth J: Pharmacokinetics of tranexamic acid during cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 97 (2) (2002) 390–99
- [13] Fachinformation, Cyklokapron®-Injektionslösung, Stand Dezember (2006) <http://www.rote-liste.de>
- [14] Fachinformation, Cyklokapron®-Tabletten, Stand Dezember (2006) <http://www.rote-liste.de>
- [15] Fachinformation, Pamba®-Injektionslösung, Stand Februar (2007) <http://www.rote-liste.de>
- [16] Fachinformation, Pamba®-Tabletten, Stand Februar (2007) <http://www.rote-liste.de>
- [17] Federici AB et al.: Guidelines for the diagnosis and management of von Willebrand disease. *Haemophilia* 8 (2002) 607–21
- [18] Fitzsimons MG, Peterfreund RA, Raines DE: Aprotinin administration and pulmonary thromboembolism during orthotopic liver transplantation: report of two cases. *Anesth Analg* 92 (6) (2001) 1418–21
- [19] Forbes CD, Barr RD, Reid G, Thomson C, Prentice CR, McNicol GP, Douglas AS: Tranexamic acid in control of haemorrhage after dental extraction in haemophilia and Christmas disease. *Br Med J* 2 (5809) 1972 311–13
- [20] Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, Ray JG: Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 126 (3 Suppl) (2004) 338S–400S
- [21] Görlinger K: Gerinnungsmanagement bei Lebertransplantationen. *Hämostaseologie* 26 (3 Suppl 1) (2006) S64–76
- [22] Görlinger K, Vorweg M, Hanke A, Monaca E, Wappler F, Peters J: Gerinnungsmanagement beim Polytrauma auf der Grundlage eines ROTEM-basierten Algorithmus. *Intensivmed* 43 (Suppl1) (2006) 87
- [23] Groenland TH, Porte RJ: Antifibrinolytics in liver transplantation. *Int Anesthesiol Clin* 44 (3) (2006) 83–97
- [24] Hardy JF, Moerloose P, Samama M: Massive transfusion and coagulopathy: pathophysiology and implications for clinical management. *Can J Anesth* 51 (2004) 293–310.
- [25] Hellstern P: Solvent/detergent-treated plasma: composition, efficacy, and safety. *Curr Opin Hematol* 11 (5) (2004) 346–50
- [26] Henry DA, Moxey AJ, Carless PA, O'Connell D, McClelland B, Henderson KM, Sly K, Laupacis A, Fergusson D: Antifibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* (1) (2001) CD001886.
- [27] Henry DA., O'Connell DL: Effects of fibrinolytic inhibitors on mortality from upper gastrointestinal haemorrhage. *Bmj* 298 (6681) (1989) 1142–46
- [28] Henry DA et al: Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion (Review). *The Cochrane Library*, Issue 4 (2007) 1–291
- [29] Hill GE, Pohorecki R, Alonso A, Rennard SI, Robbins RA: Aprotinin reduces interleukin-8 production and lung neutrophil accumulation after cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 83 (4) (1996) 696–700
- [30] Karkouti K, Beattie WS, Dattilo KM, McCluskey SA, Ghannam M, Hamdy A, Wijeyesundera DN, Fedorko L, Yau TM: A propensity score case-control comparison of aprotinin and tranexamic acid in high-transfusion-risk cardiac surgery. *Transfusion* 46 (3) (2006) 327–38

JÜRGEN KOSCIELNY, INSTITUT FÜR TRANSFUSIONSMEDIZIN, CHARITÉ UNIVERSITÄTSMEDIZIN, BERLIN
 CSILLA JÁMBOR, INSTITUT FÜR ANÄSTHESIOLOGIE, KANTONSSPITAL, ST. GALLEN

- [31] Kauffmann JE, Iezzi M, Vischer UM: Desmopressin (DDAVP) induces NO production in human endothelial cells via V2 receptor- and cAMP-mediating signalling. *J Thromb Haemos* 1 (2003) 821–28
- [32] Khan MM, Gikakis N, Miyamoto S, Rao AK, Cooper SL, Edmunds LH Jr, Colman RW: Aprotinin inhibits thrombin formation and monocyte tissue factor in simulated cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 68 (2) (1999) 473–78
- [33] Koscielny J, Blaicher AM, Felfernig D, Latza R, Wenzel E, Kiesewetter H: Consensus use of desmopressin and antifibrinolytics in three university clinics. *Anaesthesia* 53 (2) (1998) 60–62
- [34] Koscielny J, Ziemer S, Radtke H, Pruss A, Schmutzler M, Sinha P, Salama A, Kiesewetter H, Latza R: A Practical Concept for Preoperative Identification in Patients with Impaired Primary Hemostasis. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 10 (3) (2004) 195–204
- [35] Koscielny J, Tempelhoff GF, Ziemer S, Radtke H, Schmutzler M, Sinha P, Salama A, Kiesewetter H, Latza R: A Practical Concept for Preoperative Management in Patients with Impaired Primary Hemostasis. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 10 (2) (2004) 155–66
- [36] Koscielny J, Pruß A, Kiesewetter H: Klinischer Einsatz von Desmopressin und Antifibrinolytika in der Intensivmedizin. in: *Intensivmedizin*. Eckart, Forst, Buchardi (eds.), Ecomed-Verlag, Kapitel IX – 5 (2005) 1–16
- [37] Koscielny J, Ziemer S, Radtke H, Schmutzler M, Kiesewetter H, Salama A, von Tempelhoff GF: Preoperative identification of patients with impaired (primary) haemostasis. A practical concept. *Hamostaseologie*. 27 (3) (2007) 177–84
- [38] Landis RC, Haskard DO, Taylor KM: New antiinflammatory and platelet-preserving effects of aprotinin. *Ann Thorac Surg* 72 (5) (2001) S1808-13
- [39] Lang T: Possibilities and limitations of thrombelastometry/-graphy. *Hamostaseologie* 26 (3 Suppl 1) (2006) S20-9
- [40] Laupacis A, Fergusson D: Drugs to minimize perioperative blood loss in cardiac surgery: metaanalyses using perioperative blood transfusion as the outcome. The International Study of Perioperative Transfusion (ISPOT) Investigators. *Anesth Analg* 85 (6) (1997) 1258–67
- [41] Lucas-Polomeni MM, Delaval Y, Menestret P, Delaval P, Ecoffey C: [A case on anaphylactic shock with tranexamique acid (Exacyl)]. *Ann Fr Anesth Reanim* 23 (6) (2004) 607–9
- [42] Luddington RJ: Thrombelastography/thromboelastometry. *Clin Lab Haematol* 27 (2005) 81–90
- [43] Mangano DT, Miao Y, Vuylsteke A, Tudor IC, Juneja R, Filipescu D, Hoefl A, Fontes ML, Hillel Z, Ott E, Titov T, Dietzel C, Levin J: Mortality associated with aprotinin during 5 years following coronary artery bypass graft surgery. *Jama* 297 (5) (2007) 471–79
- [44] Mangano DT, Tudor IC, Dietzel C: The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. *N Engl J Med* 354 (4) (2006) 353–65
- [45] Mannucci PM: Hemostatic drugs. *N Engl J Med* 339 (4) (1998) 245–53
- [46] Metzler H, Huber K, Kozek-Langenecker S, Vicenzi MN, Münch A: Coronary stents, dual antiplatelet therapy and perioperative problems. *Anaesthesist*. Apr 56 (4) (2007) 401–10
- [47] Mojcik CF, Levy JH: Aprotinin and the systemic inflammatory response after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2001; 71(2): 745-54.
- [48] Oudijk, E J, Nieuwenhuis HK, Bos R and Fijnheer R: Elastase mediated fibrinolysis in acute promyelocytic leukemia. *Thromb Haemost* 83 (6) (2000) 906–8
- [49] Paparella D, Brister SJ, Buchanan MR: Coagulation disorders of cardio-pulmonary bypass: a review. *Intensive Care Med* 30 (10) (2004) 1873–81
- [50] Pfanner G, Kilgert K: Haemorrhagic complications in obstetrics. *Hamostaseologie* 26 (3 Suppl 1) (2006) S56–63
- [51] Pfanner G, Koscielny J, Pernerstorfer T, Gütl M, Perger P, Fries D, Hofmann N, Innerhofer P, Kneifl W, Neuner L, Schöchel H, Kozek-Langenecker S: Die präoperative Blutungsanamnese. Empfehlungen der Arbeitsgruppe perioperative Gerinnung (AGPG) der Österreichischen Gesellschaft für Anästhesiologie, Reanimation und Intensivmedizin (ÖGARI). *Anästhesist* Jun 56 (6) (2007) 604–11
- [52] Pietsch UC, Schaffranietz L: Anaesthesiological management in orthotopic liver transplantation results of a survey. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 41 (1) (2006) 21–6
- [53] Quinton TM, Kim S, Derian CK, Jin J, Kunapuli SP: Plasmin-mediated activation of platelets occurs by cleavage of protease-activated receptor 4. *J Biol Chem* 279 (18) (2004) 18434–39
- [54] Ramsay MA, Randall HB, Burton EC: Intravascular thrombosis and thromboembolism during liver transplantation: antifibrinolytic therapy implicated? *Liver Transpl* 10 (2) (2004) 310–14
- [55] Schoechl H: Coagulation management in major trauma. *Hamostaseologie* 26 (2006) S 52–5
- [56] The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Hemorrhagic Complications of Anticoagulant Treatment. *CHEST* 126 (2004) 287–310
- [57] Veres G, Radovits T, Schultz H, Lin LN, Hutter J, Weigang E, Szabolcs Z, Szabo G: Effect of recombinant aprotinin on postoperative blood loss and coronary vascular function in a canine model of cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* (2007)

- [58] Ferraris VA, (MD, PhD, Chair), Ferraris SP (PhD), Saha SP (MD), Hessel EA II (MD), Haan CK (MD, MS), Royston BD (MD), Bridges CR (MD, ScD), Higgins RSD (MD), Despotis G (MD), Brown JR (PhD): Perioperative Blood Transfusion and Blood Conservation in Cardiac Surgery: The Society of Thoracic Surgeons and The Society of Cardiovascular Anesthesiologists Clinical Practice Guideline. *Ann Thorac Surg* 83 (2007) 27–86
- [59] Wachtfogel YT, Kucich U, Hack CE, Gluszko P, Niewiarowski S, Coleman RW, Edmunds LH Jr: Aprotinin inhibits the contact, neutrophil, and platelet activation systems during simulated extracorporeal perfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 106 (1) (1993) 1–9; discussion 9–10
- [60] Wahl MJ: Dental Surgery in Anticoagulated Patients. *Arch Intern Med* 158 (1998) 1610–16
- [61] Walsh PN, Rizza CR, Matthews JM, Eipe J, Kernoff PB, Coles MD, Bloom AL, Kaufman BM, Beck P, Hanan CM, Biggs R: Epsilon-Aminocaproic acid therapy for dental extractions in haemophilia and Christmas disease: a double blind controlled trial. *Br J Haematol* 20 (5) (1971) 463–75
- [62] Xia VW, Steadman RH: Antifibrinolytics in orthotopic liver transplantation: current status and controversies. *Liver Transpl* 11 (1) (2005) 10–18
- [63] Zufferey P, Merquiol F, Laporte S, Decousus H, Mismetti P, Auboyer C, Samama CM, Molliex S: Do antifibrinolytics reduce allogeneic blood transfusion in orthopedic surgery? *Anesthesiology* 105 (5) (2006) 1034–46

Priv.-Doz. Dr. med. Jürgen Koscielny
Oberarzt der Gerinnungsambulanz
Institut für Transfusionsmedizin
Charité – Campus Charité Mitte (CCM)
Universitätsmedizin Berlin
Charitéplatz 1
10117 Berlin