

# Blutungen nach herzchirurgischen Operationen

## Die Rolle des rekombinanten Faktors VIIa

C. von Heymann<sup>1</sup>, C. Spies<sup>1</sup>, H. Grubitzsch<sup>2</sup>, H. Schönfeld<sup>1</sup>, M. Sander<sup>1</sup>, Th. Volk<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kliniken für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin (Direktorin: Prof. Dr. med. Claudia Spies), Campus Charité Mitte und Campus Virchow-Klinikum, Berlin

<sup>2</sup>Klinik für kardiovaskuläre Chirurgie (Direktor: Prof. Dr. med. Wolfgang F. Konertz), Campus Charité Mitte, Berlin

### Schlüsselwörter

Herzchirurgie, rFVIIa, Herz-Lungen-Maschine, Blutung

### Zusammenfassung

Herzchirurgische Operationen sind mit dem Risiko verbunden, einen relevanten Blutverlust zu erleiden und eine Transfusion von Blutprodukten zu erhalten. Neben dem Blutverlust treten internationalen Studien zufolge schwere Blutungen, die eine Reoperation zur Blutstillung erfordern, bei 3-5% der Patienten auf. Die Morbidität und Mortalität ist signifikant erhöht, so dass eine effektive und sichere hämostatische Therapie die Prognose entscheidend verbessern kann.

Rekombinanter aktivierter Faktor VII ist für die Therapie von Patienten mit Hemmkörper-Hämophilie sowie Thrombasthenie Glanzmann und Faktor-VII-Mangel zugelassen. In den vergangenen Jahren häufen sich die Publikationen, die über eine erfolgreiche und sichere Stillung von Blutungen nach herzchirurgischen Operationen berichten, die einer konventionellen Therapie gegenüber refraktär waren. Dieses Review stellt die pathophysiologischen Veränderungen des Gerinnungssystems, die der Anschluss an die Herz-Lungen-Maschine induziert und die für die Erklärung des erhöhten Blutungsrisikos herzchirurgischer Patienten herangezogen werden, dar. Die publizierten Erfahrungen mit rFVIIa in der Kinder- und Erwachsenen-Herzchirurgie werden dargestellt und hinsichtlich der Effektivität und Sicherheit kritisch diskutiert.

### Keywords

Cardiac surgery, rFVIIa, cardiopulmonary bypass, bleeding

### Summary

Cardiac surgery carries a remarkable risk of blood loss requiring transfusion of blood products. Moreover, severe bleeding necessitating reoperation occurs in 3-5% of patients according to international studies. These patients face a significantly higher morbidity and mortality. This underscores the need for a safe and effective haemostatic therapy, which may significantly improve the outcome.

Recombinant activated factor VII is approved for haemophiliacs with inhibitors and patients with thrombasthenia Glanzmann and factor VII deficiency. In the preceding years a series of articles has been published reporting the successful and safe therapy of refractory bleeding after cardiac surgery.

This review focuses at presenting the pathophysiological alterations of the haemostatic system related to the cardiopulmonary bypass. These alterations are thought to explain the high risk of bleeding after cardiopulmonary bypass. Furthermore, the use of rFVIIa in paediatric and adult cardiac surgery is reviewed and critically discussed.

### Bleeding after cardiac surgery: the role of recombinant factor VIIa

Hämostaseologie 2006; 26 (Suppl. 1): S77-S87

Erythrozytenkonzentrate, die in Folge schwerer, operationspflichtiger Blutungen regelhaft transfundiert werden, ein unabhängiger Risikofaktor für die Mortalität im Krankenhaus (40) und Langzeit-Mortalität nach herzchirurgischen Operationen (28). Das erhöhte Morbiditätsrisiko in Folge von Blutungen nach herzchirurgischen Operationen ist mit einer längeren Krankenhausliegezeit (20) und deutlich erhöhten Behandlungskosten verbunden. Vor allem das signifikant erhöhte Mortalitätsrisiko erfordert eine effektive Prophylaxe postoperativer Blutungen bzw. eine sichere und kosteneffiziente Therapie, die alle Methoden der chirurgischen Blutstillung sowie die differenzierte hämostaseologische Therapie mit Blutprodukten und Gerinnungsfaktoren umfassen sollte.

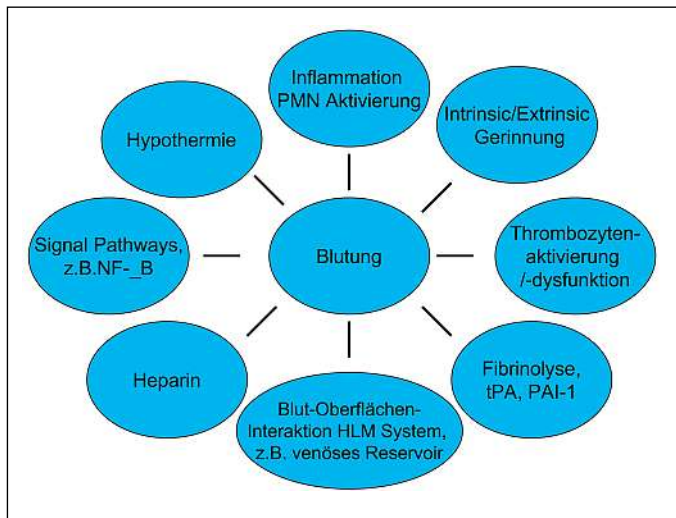
Zu rekombinantem Faktor VIIa (rFVIIa), der in Deutschland für die Behandlung von Hämophilen mit Inhibitoren zugelassen ist (50), wurde in den vergangenen Jahren eine große Anzahl von Fallberichten und -serien über die erfolgreiche Anwendung bei refraktären Blutungen nach herzchirurgischen Operationen veröffentlicht. Diese Übersicht umfasst die kurze Darstellung der durch die HLM-induzierten pathophysiologischen Veränderungen des Gerinnungssystems sowie die kritische Diskussion der hämostaseologischen Therapie postoperativer Blutungen in der Herzchirurgie mit Gerinnungsfaktorenkonzentraten, v. a. mit rekombinantem Faktor VIIa (rFVIIa).

## Hämostaseologische Veränderungen nach HLM

Neben chirurgischen Faktoren wie Komplexität des Eingriffes (z. B. Kombinationsein-

Mehr als 96000 Operationen am offenen Herzen wurden in Deutschland 2004 unter Verwendung der Herz-Lungen-Maschine (HLM) durchgeführt (12). Aufgrund vielfältiger Interaktionen der HLM mit biologischen Systemen des menschlichen Organismus induziert der HLM-Anschluss eine ausgeprägte Aktivierung des Gerinnungssystems, die durch die parallele Induktion inflammatorischer Enzymkaskaden wechselseitig verstärkt und perpetuiert wird (24). Neben chirurgischen Blutungen (17) ist die Aktivierung des Gerinnungssystems mit re-

aktiv gesteigerter Fibrinolyse eine wesentliche Determinante des postoperativen Blutverlustes und Transfusionsbedarfes in der Herzchirurgie. US-amerikanischen Daten zufolge werden jährlich ca. 20% der Erythrozytenkonzentrate nach herzchirurgischen Operationen transfundiert (75). Laut großen multizentrischen Untersuchungen ist die postoperative Nachblutung ein unabhängiger Risikofaktor für Morbidität und Mortalität nach herzchirurgischen Eingriffen vor allem dann, wenn diese eine Reoperation zur chirurgischen Blutstillung erfordert (20, 62, 86). Zudem ist die Anzahl der



**Abb. 1**  
Blutungsursachen in Zusammenhang mit der Herz-Lungen-Maschine (modifiziert nach Paparel-la)

griff an Koronararterie und Herzklappe), Re-Operation, Größe der Wundfläche sowie patientenseitigen Faktoren (z. B. Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern oder Therapie mit Antikoagulanzen) ist der Fremdoberflächenkontakt des Blutes mit der extrakorporalen Zirkulation (hier die HLM) die Hauptursache für Gerinnungsstörungen nach herzchirurgischen Operationen. Die Auswirkungen der HLM auf das Gerinnungssystem sind komplex und eng gekoppelt an die Aktivierung inflammatorischer Mediator-kaskaden. Darüber hinaus beeinflussen Faktoren wie die HLM-induzierte Thrombozytopathie, Thrombozytopenie, Gerinnungsfaktorenverbrauch, residuale Heparinwirkung, Hypothermie und eine verstärkte fibrinolytische Aktivität die postoperative Funktion des Gerinnungssystems (Abb. 1). Die wichtigsten Einflussfaktoren werden hier dargestellt und diskutiert:

## Plasmatische Gerinnung und Verbrauch von Gerinnungsfaktoren

Der Fremdoberflächenkontakt des Blutes führt zu einer Aktivierung des vormals intrinsisch genannten Gerinnungsweges. Über die Aktivierung von FXII zu FXIIa wird die Aktivierung von FXI zu FXIa induziert und somit in der „Endstrecke“ die Polymerisation von Fibrin durch Thrombin eingeleitet. Des Weiteren katalysiert FXIIa die Bildung von Kallikrein aus Präkallikrein (15), das in seiner Bedeutung für die Throm-

bingeneration während HLM umstritten ist, da in einem Patienten mit High-molecular-weight-Kininogenmangel (<1%) eine normale Thrombinbildung unter HLM gemessen wurde (21). Ebenso ist die Generation von Thrombin während HLM durch die alleinige Aktivierung des Kontaktphase-(FXII→FXIIa)-Weges umstritten (10).

Diese Befunde legen nahe, dass die Aktivierung von Prothrombin durch das extrinsische Gerinnungssystem ebenfalls eine wichtige Rolle spielt bei der Thrombinbildung während der Herz-Lungen-Maschine. Diese Hypothese wird gestützt durch den Nachweis von TF(tissue factor)-exprimierenden Monozyten und hohen Spiegeln von FVIIa in Perikardblut nach herzchirurgischen Operationen (33). Diese korrelierten signifikant mit der Bildung von Thrombin gemessen als Prothrombinfragment 1.2 (PF1.2) (33).

Die Hypothese, dass die Aktivierung der plasmatischen Gerinnung während und nach Herz-Lungen-Maschine vermindert wird, wenn auf die Retransfusion von perikardialem und mediastinalem Wundblut verzichtet wird, stützen die Ergebnisse klinischer Untersuchungen (2, 22).

Die Aktivierung der plasmatischen Gerinnung führt zu einem Verbrauch an Gerinnungsfaktoren, der postoperativ einen erhöhten Blutverlust zur Folge haben kann (22). Die gesteigerte Aktivierung des plasmatischen Gerinnungssystems mit Verbrauch von Gerinnungsfaktoren konnte durch die höher dosierte Gabe von Heparin

(600-700 IE/kg Körpergewicht) vor HLM abgeschwächt werden (23, 45). Die postoperativen Blutverluste waren zwischen den Untersuchungsgruppen nicht unterschiedlich, allerdings hatten die Patienten in der Hochdosis-Heparin-Gruppe in den ersten vier Stunden signifikant geringere Drainageverluste (23). Der Transfusionsbedarf war in der höher dosierten Heparin-Gruppe signifikant niedriger.

Die Aktivierung des Gerinnungssystems mit Bildung von Thrombin unter HLM erfolgt also durch die Aktivierung des intrinsischen Gerinnungssystems und die Retransfusion von perikardialem und mediastinalem Wundblut. Der damit einhergehende Verbrauch von Gerinnungsfaktoren kann wahrscheinlich durch eine höher dosierte Gabe von Heparin vermindert werden, so dass eine bessere Erhaltung der Gerinnungsfaktorenaktivität (45) erzielt wird ohne das postoperative Blutungsrisiko zu erhöhen.

## Antikoagulation während HLM

Die systemische Antikoagulation wird traditionell durch die Gabe von unfraktioniertem Heparin erzielt. Die minimale und effektive Dosis wurde empirisch ermittelt als die Dosis, bei der keine Thrombusbildung im extrakorporalen Kreislaufsystem auftrat. Erst nach Einführung der aktivierten Gerinnungszeit (ACT) etablierten Bull et al. die Einführung einer ACT-basierten Dosis/Wirkungskurve für Heparin (13). Mittlerweile hat sich an den meisten herzchirurgischen Zentren eine Dosis von 300 bis 400 IE Heparin/kg Körpergewicht vor dem Start der HLM etabliert.

Die anzustrebende ACT liegt bei >400 s und wird während der HLM durch intermittierende Bolusgaben über diesem Grenzwert gehalten. Trotz der diagnostischen Unschärfen der ACT (z. B. Aprotinin, Hämodilution) hat sich dieses Behandlungsregime in der Herzchirurgie über Jahre bewährt.

Die Frage, ob die Heparindosis das postoperative Blutungsrisiko beeinflusst, ist weiterhin Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion: Während die eben zitierten Untersucher keinen Zusammenhang zwischen Heparindosis und postoperativem

Blutverlust beschrieben, fanden andere erhöhte Drainage-Verluste für höhere Heparindosen (100 bis 400 IE/kg Körpergewicht) (32, 76). Das von Koster und Despotis eingesetzte antikoagulatorische Management, das die Heparinkonzentration vor, während und nach HLM misst und die entsprechende Protamindosis bestimmt, könnte die Möglichkeiten einer effektiveren Antikoagulation während HLM und geringere postoperative Blutverluste als ein Heparindosis- und ACT-abgeleitetes Protamin-Regime bieten.

Die Antagonisierung der Heparinwirkung erfolgt üblicherweise mit Protaminchlorid bzw. -sulfat nach Abgang von der HLM. Der Einsatz von Protaminsulfat ist weiter verbreitet als der von Protaminchlorid, weshalb die meisten Untersuchungen für Protaminsulfat vorliegen. Protamin kann hämodynamische Nebenwirkungen (z. B. systemische Hypotension, pulmonalerterielle Hypertension oder anaphylaktische Reaktionen) auslösen (54), die neben seinen antikoagulatorischen Eigenschaften wie Hemmung der Thrombozytenaggregation (53) und der GP-Ib-von-Willebrand-Faktor-Interaktion (7) die Bestimmung einer „optimalen“ Protamindosis erfordern. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit von Protaminsulfat (ca. 5 min.) (14) kann ein Wiederauftauchen der Heparinwirkung nach Protamingabe (so genannter Heparin-Rebound) nicht ausgeschlossen werden (80).

Die additive Gabe einer kleinen Dosis (2500 IE i.v. über sechs Stunden) von Protaminsulfat erwies sich in einer klinischen Untersuchung als effektiv, den wiederaufgetretenen Heparineffekt zu antagonisieren (79). Die Bedeutung dieses Phänomens im klinischen Alltag ist unklar, sollte jedoch bei erhöhten Drainageverlusten und verlängerter ACT in differenzialtherapeutische Entscheidungen einbezogen werden.

## Thrombozytenaggregationshemmer oder Antikoagulanzen

Fester Bestandteil der Therapie der koronaren Herzkrankheit (KHK) ist die Thrombozytenaggregationshemmung mit niedrig dosierter Azetylsalicylsäure (ASS), die das

Mortalitätsrisiko der KHK an sich (3) und nach der Anlage eines aorto-koronaren Venenbypasses (ACVB) signifikant (57) reduziert. Studien zeigten, dass die additive Einnahme von Clopidogrel, einem oral verfügbaren ADP-Rezeptorantagonisten, die Mortalität der instabilen Angina pectoris (95) und die Verschlussrate koronarer Stents signifikant reduzierte (73), so dass inzwischen die meisten Patienten vor ACVB-Operation mit einer einfachen oder kombinierten Thrombozytenaggregations-hemmenden Therapie behandelt wurden.

Ob die präoperative Einnahme von ASS mit einem erhöhten Blutungsrisiko assoziiert ist, ist umstritten (20, 41, 85). Hingegen wird für die Einnahme von ASS und Clopidogrel eine Zunahme der postoperativen Drainage-Verluste und der Rethorakotomierate (v. a. in Abhängigkeit vom Tag der letzten präoperativen Einnahme) beschrieben (36, 90, 93). Da jedoch die Untersuchung von Saw zeigte, dass die präoperative Einnahme von Clopidogrel besonders für die Patienten von Vorteil war, die nach initialer perkutaner koronarer Intervention (PCI) einer erneuten Intervention (PCI oder ACVB) bedurften, (relative Risikoreduktion um 42,4%, 95%-CI 1,0-67,0%), sollte die präoperative Entscheidung, ASS und Clopidogrel wegen des erhöhten Blutungsrisikos mit Transfusionsbedarf abzusetzen, einer sorgfältigen Kosten/Nutzenrelation unterzogen werden (4).

Fest etabliertes therapeutisches Prinzip bei Patienten mit instabiler Angina pectoris ist die effektive systemische Antikoagulation mit unfraktioniertem oder niedermolekularem Heparin. Während unfraktioniertes Heparin aufgrund seiner Antagonisierbarkeit mit Protamin kein erhöhtes postoperatives Blutungsrisiko auslösen sollte, war in retrospektiven Untersuchungen die präoperative Therapie mit Enoxaparin mit einer erhöhten Rethorakotomierate (38) und höheren Drainage-Verlusten (59) assoziiert, so dass in dieser Situation die Umstellung auf unfraktioniertes Heparin ein niedrigeres Nachblutungsrisiko haben sollte.

Vor allem in der Behandlung des akuten Herzinfarkts hat auch die systemische Thrombolysen weiterhin einen Stellenwert. Patienten, die nach Thrombolysen und frustrierender PCI (d. h. im Sinne einer Notfall-In-

dikation) zur ACVB-Operation angemeldet werden, sollten ein deutlich erhöhtes postoperatives Blutungsrisiko haben. In einer prospektiven Studie an Patienten, die sich einer Notfall-ACVB unterzogen und mit oder ohne Tirofiban behandelt wurden, hatte allerdings die mit Tirofiban vorbehandelte Gruppe sogar einen signifikant niedrigeren Drainage-Verlust und Transfusionsbedarf (9). Dies ist in Übereinstimmung mit Befunden, die GP-IIb/IIIa-Inhibitoren einen protektiven Effekt auf Thrombozyten zum Schutz gegen die Aktivierung unter HLM zuschreiben (44).

Diesen Daten zufolge kann nicht von einem erhöhten Blutungsrisiko für die prä- und intraoperative Anwendung des kurz wirksamen GP-IIb/IIIa-Rezeptorblockers Tirofiban ausgegangen werden.

## Thrombozytendysfunktion

Eine HLM-assoziierte Thrombozytendysfunktion wurde lange als einer der Hauptfaktoren der Gerinnungshemmung nach extrakorporaler Zirkulation angesehen. Neben einer wahrscheinlich hämodilutionsbedingten Thrombozytopenie wurde eine Aktivierung von Thrombozyten mit nachfolgendem Verlust der Glykoproteinrezeptoren (GP) GPIIb für von-Willebrand-Faktor und GP IIb/IIIa für Fibrinogen (91) und eine vermehrte Freisetzung von  $\beta$ -Thromboglobulin und Plättchenfaktor 4 aus  $\alpha$ -Granula beschrieben (96). Jedoch korrelierte in dieser Untersuchung nur der Verlust an GPIIb mit dem Blutverlust, während Chung et al. nachwies, dass die intraoperative Zufuhr von NO die Down-Regulation von GP-Ib-IX- und GP-IIb-Rezeptoren auf der Thrombozytenoberfläche sowie den Blutverlust gegenüber unbehandelten Patienten signifikant reduzierte (18). Ein weiterer Faktor, der eine Thrombozytenaktivierung induziert, ist die Gabe von Heparin, für welches eine ausgeprägte Steigerung der Thrombozytenaggregation (48), eine Abnahme der Thromboxan-B<sub>2</sub>-Freisetzung (42), eine Reduktion der Plättchenaggregation (63) und eine Abnahme der thrombozytären Mikroaggregatbildung (64) gezeigt wurde. Insgesamt ist die klinische Bedeutung (Dauer, Einfluss auf Blutverlust und Transfusions-

bedarf) der Thrombozytendysfunktion nach HLM noch nicht als geklärt anzusehen.

Ebenso induziert allerdings Hypothermie eine Thrombozytenhemmung durch Down-Regulation des GP-Ib-IX-Rezeptors (58) und Reduktion der Plättchenaggregation und Thromboxan-B2-Bildung (60), deren klinische Auswirkungen unklar sind, da die hypotherme Temperaturregulation während HLM nicht einheitlich mit einem erhöhten Blutverlust (11, 58) bzw. Transfusionsbedarf (8) assoziiert war, so dass die klinischen Auswirkungen der Hypothermie auf die Thrombozytenfunktion umstritten bleiben.

## Fibrinolyse

Die Aktivierung des plasmatischen Gerinnungssystems mit Bildung von Fibrin mündet in einer „regulatorischen“ Aktivierung der Fibrinolyse (81), entweder über FXIIa oder über die durch Fibrin stimulierte Gewebe-Plasminogenaktivator(t-PA)-Freisetzung. Valen et al. beschrieben signifikante Anstiege von t-PA-Antigen, t-PA/Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1(PAI-1)-Komplex, D-Dimeren, Thrombin-Antithrombin-Komplexen (TAT) und Prothrombinfragment 1.2 im arteriellen Blut (87), die durch Hunt et al. bestätigt wurden (37). Diese Untersucher wiesen noch bis 48 Stunden nach der Herzoperation erhöhte Spiegel an Aktivierungsmarkern (TAT, PAI-1) nach. Lo et al. beschrieben signifikant erhöhte Spiegel von D-Dimeren und F1.2 bis 48 Stunden postoperativ in „on pump“ operierten ACVB-Patienten, während in „off pump“ (d. h. ohne HLM-opierten Patienten) D-Dimere und PF1.2 bis zu 96 Stunden postoperativ signifikant erhöht sind. Unabhängig von der Verwendung der extrakorporalen Zirkulation kann daher von einer erhöhten fibrinolytischen Aktivität bis mindestens zwei Tage postoperativ ausgegangen werden (55).

Neben dieser physiologischen Regulation nach Anschluss an die extrakorporale Zirkulation, führt auch die Gabe von Heparin zu einer Stimulation der Fibrinolyse (42). Die Assoziation zwischen gesteigerter Fibrinolyse nach HLM und Blutverlust (31) wurde durch die Ergebnisse zahlreicher Stu-

dien zur Effektivität einer antifibrinolytischen Therapie bestätigt (16, 46, 51), so dass eine antifibrinolytische Therapie in der Herzchirurgie zurzeit als Standard zur Vermeidung eines exzessiven Blutverlustes und eines damit einhergehenden Transfusionsbedarfes angesehen werden kann.

## HLM: Inflammation und Gerinnung

In den vergangenen Jahren wurden zunehmend Befunde publiziert, die eine enge „Verzahnung“ von proinflammatorischen und prokoagulatorischen Aktivierungswegen während HLM zeigten. Da die komplexen pathophysiologischen Zusammenhänge der unterschiedlichen Mediatorsysteme den Umfang dieser Übersicht sprengen würden, werden nur kurz die wesentlichen Aktivierungswege dargestellt. Zur vertiefenden Lektüre eignet sich die Literatur (19, 24, 67, 68, 88). Die primären Aktivierungsreaktionen umfassen die Aktivierung von Leukozyten mit Freisetzung von proinflammatorischen Mediatoren, die eine TF-Expression auf Monozyten (37) und die Bildung von Thrombin stimulieren (19, 24) sowie die Stimulation des nukleären Faktors  $\kappa$ -B (NF- $\kappa$ B), für die unter den Bedingungen der extrakorporalen Zirkulation eine TF-Aktivierung mit nachfolgender Thrombinfreisetzung stattfindet (61). Demzufolge reduziert eine effektive Hemmung von NF- $\kappa$ B die prokoagulatorische Aktivierung während HLM (61), wie es dosisabhängig durch die heparininduzierte TFPI-Freisetzung (tissue factor pathway inhibitor) beschrieben wurde (30, 43).

## Prophylaxe von Blutverlust und Transfusionsbedarf

### Antifibrinolytische Therapie

Betrachtet man alle hämostaseologischen Veränderungen durch die extrakorporale Zirkulation, resultiert trotz systemischer Antikoagulation eine über die Dauer der HLM hinaus reichende

- Aktivierung der plasmatischen Gerinnung mit Verbrauch von Gerinnungsfaktoren,

- reaktive Hyperfibrinolyse und
- reduzierte Thrombozytenaggregation durch den Verlust von Glykoproteinrezeptoren auf der Thrombozytenoberfläche.

Mit patientenseitigen und chirurgischen Faktoren (Wundfläche) bildet dies die pathophysiologische Grundlage für hohe Blutverluste nach Herzoperationen. Seit Jahren ist die prophylaktische Therapie mit Antifibrinolytika in der Herzchirurgie etabliert und akzeptiert. Üblicherweise wird die antifibrinolytische Therapie mit einer Bolusgabe vor Anschluss an die HLM begonnen und für die Dauer der HLM fortgeführt bzw. (je nach Dosierung) über das Operationsende hinaus.

Hintergrund dieser frühzeitigen Therapie ist, die mit dem operativen Trauma einsetzende Gerinnungsaktivierung mit nachfolgender Fibrinolyse zu hemmen. Aprotinin, Tranexamsäure und  $\epsilon$ -Aminocapronsäure sind die am häufigsten verwendeten Antifibrinolytika in der Herzchirurgie. Im deutschen Sprachraum werden in unterschiedlicher Dosierung v. a. Aprotinin und Tranexamsäure eingesetzt.

Aprotinin, das vor allem Plasmin und Kallikrein hemmt, erwies sich als effektiv in der Reduktion der Drainage-Verluste und des Transfusionsbedarfes besonders bei Rezidiveingriffen in der Herzchirurgie (52, 72). Aktuelle Untersuchungen und Metaanalysen haben diesen Effekt auch für primäre Eingriffe am Herzen (51, 74), kompletter arterieller Revaskularisation (78) und für Patienten unter ASS-Therapie (65) reproduziert. Dies trug zu der weiten Verbreitung von Aprotinin in der Herzchirurgie bei. Zusätzlich wurde in vitro für Aprotinin eine Stabilisierung der Thrombozytenfunktion durch Hemmung der Thrombin-induzierten Aktivierung des Protease-aktivierten Rezeptors 1 (PAR-1) (69) und eine Abschwächung der HLM-induzierten proinflammatorischen Immunantwort (z. B. durch Hemmung der Leukozyten-Elastase) beschrieben (6).

Während die Effektivität von Aprotinin als gesichert gilt, ist das Sicherheitsprofil dieser Therapie vor allem hinsichtlich renaler Nebenwirkungen nicht hinreichend untersucht (56). Daher sind weitere Unter-

suchungen zu den renalen Nebenwirkungen von Aprotinin in der Herzchirurgie dringend notwendig. Die Rate postoperativer Myokardinfarkte durch akuten postoperativen Bypass-Verschluss ist nicht signifikant erhöht gegenüber Placebo (51).

Tranexamsäure ist ein synthetisches Antifibrinolytikum, das an die Lysinbindungsstelle von Plasminogen und Plasmin bindet und hierdurch die Fibrinolyse hemmt. Eine Beeinflussung der Aktivierung des plasmatischen Gerinnungssystems (47) oder der Thrombozytenfunktion ist nicht beschrieben. In klinischen Studien war die Tranexamsäure effektiv in der Reduktion des Blutverlustes und des Transfusionsbedarfes (51), allerdings war Aprotinin überlegen hinsichtlich der Reduktion des Blutverlustes (51) und des Transfusionsbedarfs (25). Aprotinin und Tranexamsäure reduzierten die Rethorakotomie- und Mortalitätsrate nach herzchirurgischen Operationen: Odds-Ratio (OR) 0,5, 95%-CI 0,34-0,90 und 0,78, 95%-CI 0,27-2,16 (51). Das Sicherheitsprofil von Tranexamsäure ist als hoch einzuschätzen, da gegenüber Placebo keine erhöhte Inzidenz an Bypass-Verschlüssen bzw. postoperativen Myokardinfarkten oder renalen Nebenwirkungen verzeichnet wurde (51, 56).

Sowohl Aprotinin als auch Tranexamsäure zählen in den meisten Herzzentren aufgrund der nachgewiesenen Effektivität zum medikamentösen Standard in der **Prophylaxe** von postoperativem Blutverlust und Transfusionsbedarf. Die Wirksamkeit von Antifibrinolytika in der **Therapie** transfusionspflichtiger postoperativer Blutungen in der Herzchirurgie ist nach unserem Wissen bislang nicht kontrolliert untersucht worden. Insgesamt wurden zum Thema Therapie der postoperativen Blutung in der Herzchirurgie verhältnismäßig wenig kontrollierte Studien publiziert, so dass zurzeit nicht von einem akzeptierten Behandlungsstandard ausgegangen werden kann. Vielmehr folgen die behandelnden Ärzte klinikeigenen Behandlungsalgorithmen und -standards, die häufig aus jahrelanger Erfahrung resultieren und deren wissenschaftliche Evidenz im Einzelfall nicht immer nachweisbar ist.

Bei Blutungen nach herzchirurgischen Operationen stehen im Wesentlichen folgende Behandlungen zur Verfügung:

- **Pharmakotherapie:**
  - Protamin zur Antagonisierung eines residualen Heparineffektes,
  - Aprotinin/Tranexamsäure zur Behandlung einer postoperativen Hyperfibrinolyse,
  - Desmopressin für die Freisetzung von FVIII und von-Willebrand-Faktor aus dem Endothel und zur Stabilisierung der Thrombozytenfunktion,
  - rekombinanter Faktor VIIa zur Thrombinsynthese in der Blutung (nicht als Faktorsubstitution).
- **Therapie mit Blutprodukten:**
  - Thrombozytenkonzentrate bei Thrombozytopenie und HLM-induzierter Thrombozytopathie,
  - Frischplasma bei Verlust von Gerinnungsfaktoren,
  - Gerinnungsfaktorenkonzentrate zum selektiven Ersatz fehlender Einzelfaktoren.

## rFVIIa, zellbasierte Hämostase

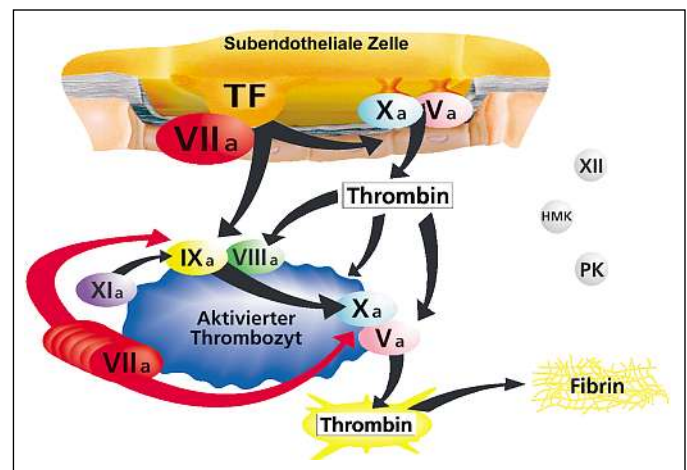
Der gentechnisch hergestellte und aktivierte Gerinnungsfaktor VII (rFVIIa, eptacog alfa, NovoSeven®, NovoNordisk, Bagsvaerd, Dänemark) wurde 1988 erstmalig erfolgreich perioperativ bei einem Patienten mit Hämophilie A und Hemmkörpern gegen FVIII angewendet (34). Seit 1996 ist rFVIIa in Deutschland für die Therapie von Blutungsereignissen oder zur Vorbeugung von Blutungen vor chirurgischen oder invasiven

Eingriffen bei Patienten mit kongenitaler Hämophilie mit Hemmkörpern und Patienten mit erworbener Hemmkörper-Hämophilie zugelassen (50).

Das Modell der zellbasierten Hämostase (35) postuliert nach derzeitigem Verständnis die Initiierung der Gerinnung an der Stelle der Gefäßverletzung durch Komplexbildung mit TF (Abb. 2). Nachfolgend werden lokal gebundener FV und FX aktiviert, um eine gerade ausreichende Menge Thrombin zu generieren, das Thrombozyten am Ort der Gefäßverletzung aktivieren kann. Die Propagation der Gerinnung erfolgt auf der Oberfläche von aktivierten Thrombozyten. Die nach intravenöser Applikation von rFVIIa erzielten supraphysiologischen Plasmaspiegel ermöglichen eine direkte Bindung von rFVIIa an Phospholipidstrukturen auf der Oberfläche so aktivierter Thrombozyten und dort erneut die direkte Aktivierung von Faktor X. Die so induzierte Thrombingenerierung ist quantitativ hoch (thrombin burst) und geschieht unter Umgehung von Zwischenschritten der Hämostase (einschließlich der bei Hämophilien fehlenden Faktoren VIII oder IX bzw. der durch Autoantikörper inhibierten Gerinnungsfaktoren bei erworbener Hämophilie).

Thrombin wirkt als Schlüsselenzym der Gerinnung über die Aktivierung weiterer Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren prokoagulatorisch. Unter hohen Thrombinkonzentrationen wird die Geschwindigkeit der Fibrinbildung gesteigert, die Fibrinstruktur über die Aktivierung des fibrinstabilisierenden Faktors XIII gefestigt und das

**Abb. 2**  
Modell der zellbasierten Hämostase, modifiziert nach Hoffman und Monroe (35)  
Abdruck mit freundlicher Genehmigung der Novo Nordisk Pharma GmbH, Europe Central



**Tab. 1** Erfahrungen mit rFVIIa in der Kinderherzchirurgie

Erstautor	Indikation	Dosis rFVIIa ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ Körpergewicht)	refraktäre Blutung Massivtransfusion	n	thromboembolische Komplikationen
Leibovitch	diffuse Lungenblutung	$4 \times 100$	ja	1	keine
Egan	diffuse Wundblutung, rezidivierender Hämatothorax	$2 \times 180$ (n = 5); $1 \times 180$ (n = 1)	ja	6	keine
Pychynska-Pokorska	reoperationspflichtige Blutung	$1-4 \times 30$	ja	8	keine
Tobias	Blutverlust $> 4$ ml/kg Körpergewicht und h für 3 h	$1 \times 90$	Prophylaxe	8	keine
Yilmaz	Thrombasthenie Glanzmann	$4 \times 90$	Prophylaxe	1	keine
Tokunaga	FVII-Mangel	$4 \times 30$	ja	1	keine
Wittenstein	Blutung während ECMO	$2 \times 90-120$	ja	4	keine

entstandene Gerinnsel durch Aktivierung eines Fibrinolyseinhibitors TAFI (thrombin activatable fibrinolysis inhibitor) (5) vor dem vorzeitigem Abbau geschützt.

Eine unkontrollierte systemische Aktivierung der plasmatischen Gerinnung soll nach diesem Modell wie folgt vermieden werden: Nur im Komplex mit TF ist rFVIIa proteolytisch aktiv und bindet nur an aktivierte Thrombozyten, die am Ort der TF-Exposition (Gefäßverletzung) aggregiert sind. Eine In-vitro-Untersuchung bestätigte, dass durch rFVIIa keine Hyperkoagulabilität bei Gesunden induziert wurde (29).

## Anwendung in der Herzchirurgie

Die beschriebene lokalisierte Wirkung von rFVIIa auf die Hämostase, die Effektivität bei unterschiedlichen kongenitalen (z. B. Hämophilie A und B mit und ohne Inhibitoren, FVII-Mangel, Thrombozytopenie, Thrombasthenie Glanzmann) und erworbenen Gerinnungsstörungen ließ das rekombinante Pharmakon auch für schwere Blutungen bei Patienten **ohne** Gerinnungsstörungen geeignet erscheinen. Schwere Blutungen, die einer operativen Revision bedürfen, treten bei 3 bis 5% der Patienten nach herzchirurgischen Operationen auf (20, 41, 62, 86). Die Morbidität und Mortalität blutender Patienten in der Herzchirurgie ist signifikant erhöht, so dass eine effektive und sichere hämostatische Therapie die Prognose verbessern kann.

Al Douri et al. veröffentlichten 2000 die erste Fallserie über die Anwendung von rFVIIa bei 5 herzchirurgischen Patienten, die während oder nach der Operation eine transfusionspflichtige, therapierefraktäre Blutung erlitten hatten (1). In allen Fällen wurde der Blutverlust signifikant durch die einmalige Gabe von  $30 \mu\text{g}/\text{kg}$  Körpergewicht rFVIIa reduziert. Thromboembolische Komplikationen oder unerwünschte Arzneimittelwirkungen beschrieben die Autoren nicht. Seitdem wurde eine große Anzahl von Fallberichten und Fallserien zur erfolgreichen Anwendung von rFVIIa in der Herzchirurgie publiziert, die zum einen die klinische Relevanz der postoperativen Blutung in der Herzchirurgie charakterisieren und zum anderen die Notwendigkeit einer effektiven und sicheren hämostatischen Therapie dokumentieren.

Grundlage der folgenden Ausführungen ist die kritische Analyse der Literatur zur Anwendung von rFVIIa bei Patienten ohne Gerinnungsstörung in der

- Kinderherzchirurgie und zur
- kontrollierten Therapie und Prophylaxe in der Herzchirurgie Erwachsener.

### rFVIIa in der Kinderherzchirurgie

Zu rFVIIa in der Kinderherzchirurgie liegen keine kontrollierten Studien vor. Eine Suche in PubMed (Stichworte: rFVIIa, pediatric cardiac surgery) ergab sechs Publikationen, von denen ein Fallbericht die Anwendung von rFVIIa bei gastrointestinaler Blutung

beschreibt, die nicht im Zusammenhang mit einer herzchirurgischen Operation auftrat (83), so dass diese Anwendung nicht diskutiert wird. Zusätzlich werden zwei weitere Publikationen aus der Kinderherzchirurgie dargestellt, die nicht durch die Literatursuche in PubMed erfasst wurden. Eine Zusammenfassung von Indikation, Dosis und Auftreten thromboembolischer Komplikationen der Fallberichte und -serien gibt Tabelle 1.

Die erste Anwendung von rFVIIa in der Kinderherzchirurgie publizierten Leibovitch et al., die eine akute und diffuse Lungenblutung am zweiten Tag nach herzchirurgischer Operation beschrieben, die unter Therapie mit Tranexamsäure, Desmopressin (DDAVP), Frischplasma (FFP), Thrombozyten(TK)- und Erythrozytenkonzentraten (EK) nicht sistierte (49). Nach viermaliger rFVIIa-Gabe ( $100 \mu\text{g}/\text{kg}$  Körpergewicht) im Abstand von zwei, drei und vier Stunden sistierte die Blutung, thromboembolische Komplikationen wurden während des Krankenhausaufenthaltes nicht beobachtet. Das Kind konnte nach sieben Tagen nach Hause entlassen werden.

Egan et al. berichteten über die Anwendung von rFVIIa bei sechs Kindern mit exzessiver Blutung im Wundstus bzw. rezidivierender Hämatothoraces (refraktäre intraoperative Blutung,  $n=2$  oder  $>10$  ml/kg Körpergewicht und Stunde für mindestens zwei Stunden postoperativ,  $n=4$ ), die nach konventioneller Therapie mit Protamin, Aprotinin, FFP, TK und EK sowie Kryopräzipitaten (KP) und Vitamin K nicht sistierte (27). Die Kinder wurden mit  $180 \mu\text{g}/\text{kg}$  Körpergewicht rFVIIa behandelt. Bei fünf Kindern wurde diese Dosierung nach zwei Stunden erneut appliziert. Die Blutung sistierte spätestens nach der zweiten Dosis, so dass kein weiterer Transfusionsbedarf bestand. Thromboembolische Komplikationen traten den Autoren zufolge nicht auf, das Outcome wurde nicht berichtet.

In einer Open-Label-Studie wurde die Anwendung von rFVIIa bei Blutungen nach herzchirurgischen Operationen mit HLM untersucht, die die Kriterien für eine Rethorakotomie erfüllten und mit Frischplasma und TK nicht suffizient behandelt werden konnten (70). Acht Kinder mit Drainageverlusten von 60 bis 600 ml/h vor der ersten

rFVIIa-Gabe nahmen an der Studie teil. Sie wurden laut dem prädefinierten Studienprotokoll mit ein bis vier Dosen (je 30 µg/kg Körpergewicht oder mit 60 µg/kg Körpergewicht bei vorbestehender Koagulopathie bzw. Notfall-Indikation) behandelt.

Bei sieben von acht Kindern reduzierten sich die Blutverluste spätestens nach der zweiten Dosis signifikant und eine Rethorakotomie konnte unterbleiben. Ein Kind musste einer Rethorakotomie unterzogen werden, da die Blutverluste nach der ersten Dosis wieder zunahm und keine weitere Medikation zur Verfügung stand. Thromboembolische Komplikationen oder andere unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden nicht beobachtet. Das Outcome wurde nicht berichtet.

Tobias et al. untersuchten den hämostatischen Effekt von rFVIIa als so genanntes First-line-Treatment bei Kindern, die im Rahmen eines medizinischen Entwicklungshilfeprogrammes in der Dominikanischen Republik, in der keine Blutbank-Ressourcen zur Verfügung standen, am offenen Herzen mit HLM operiert wurden (82). Einschlusskriterium für diese Studie war ein stündlicher Blutverlust  $\geq 4$  ml/kg Körpergewicht in den ersten drei Stunden nach der Operation. Acht Kinder wurden mit einer Einzeldosis von 90 µg/kg Körpergewicht behandelt. Drei Stunden nach rFVIIa-Behandlung nahmen die mittleren stündlichen Blutverluste von  $5,8 \pm 2,8$  auf  $2,0 \pm 1,3$  ml/kg Körpergewicht ( $p=0,002$ ) ab. In der Kontrollgruppe, die nicht mit rFVIIa behandelt worden war, betragen die Blutverluste pro Stunde im Mittel  $1,6 \pm 0,9$  ml/kg Körpergewicht in den ersten drei postoperativen Stunden sowie  $1,2 \pm 0,6$  ml/kg Körpergewicht im zweiten Beobachtungszeitraum. Thromboembolische oder sonstige Komplikationen sowie das Überleben der Kinder wurden nicht berichtet.

Über die prophylaktische Anwendung von rFVIIa bei einem Kind mit Thrombasenie Glanzmann, das einem operativen Verschluss eines Ventrikelseptumdefektes (VSD) unterzogen werden musste, berichteten Yilmaz et al. (94). Diesem Kind wurden nach Abschluss der HLM und im Abstand von je zwei Stunden insgesamt vier Dosen rFVIIa (90 µg/kg Körpergewicht) verabreicht. Der Blutverlust betrug über vier

Tage insgesamt 705 ml, die mit Vollblut ersetzt wurden. Nach Entfernung der Drainage traten keine Blutungs- oder sonstigen Komplikationen auf. Das Kind wurde am achten Tag nach der Operation nach Hause entlassen und hatte einen komplikationslosen Verlauf in den drei Monaten nach der Operation.

Außerhalb der genannten Literatursuche in PubMed sind noch zwei weitere Publikationen zu rFVIIa in der Herzchirurgie erschienen: Tokunaga et al. beschrieben die Anwendung von rFVIIa bei einem Kind mit FVII-Mangel, das einer Herzoperation mit HLM unterzogen werden musste (84). Präoperativ wurde das Kind mit zwei Dosen rFVIIa (je 30 µg/kg Körpergewicht) behandelt. Trotz einer dritten rFVIIa-Dosis nach der HLM entwickelte das Kind eine schwere transfusionspflichtige Blutung, die die Gabe von FFP, TK und EK erforderte, die jedoch erst nach einer vierten rFVIIa-Dosis sistierte. Die FVII-Konzentration wurde durch eine kontinuierliche Infusion von FFP (täglich 20 ml/kg Körpergewicht) zwischen 20 und 37% gehalten. Keine weitere Blutungs- oder thromboembolische Komplikation wurde berichtet. Das Kind wurde nach Hause entlassen.

Die extrakorporale Membranoxygenation (ECMO) ist eine Behandlungsoption für Patienten, die sich nicht von der HLM entwöhnen lassen. Eine schwere Komplikation ist die profuse Blutungsneigung, die durch eine notwendige therapeutische Heparinisierung gefördert wird. Wittenstein et al. berichten über vier Kinder, die unter ECMO-Therapie eine therapierefraktäre diffuse Blutung erlitten (92). Trotz Reoperation und konventioneller hämostatischer Therapie (Aprotinin, EK, FFP, TK, KP und Vitamin K) betragen die stündlichen Blutverluste im Mittel 47 ml/kg Körpergewicht. Durch einmalige rFVIIa-Gabe (90-120 µg/kg Körpergewicht) wurden diese auf 8 ml/kg Körpergewicht ( $p < 0,05$ ) reduziert. Der Transfusionsbedarf an EK, TK und KP wurde ebenfalls signifikant reduziert (jeweils  $p < 0,05$ ), während der reduzierte Bedarf an FFP das Signifikanzniveau verfehlte. Thromboembolische Komplikationen oder Verschluss der ECMO wurden nicht beobachtet. Das Outcome wurde nicht berichtet.

Die Anwendung von rFVIIa in der Kinderherzchirurgie ist zurzeit nicht durch kontrollierte Studien gesichert, so dass nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin allenfalls der Evidenzgrad einer Expertenmeinung erreicht ist. Kritisch ist weiterhin anzumerken, dass

- die applizierten Dosen eine hohe Varianz aufweisen,
- Zeitpunkt und Indikation der Therapie nicht vergleichbar waren.

Neben der Effektivität muss natürlich auch die therapeutische Sicherheit im Fokus des medizinischen Interesses stehen (77). Auch wenn in den Fallberichten und -serien kein Hinweis für thromboembolische Komplikationen beobachtet wurde, erfordert die sichere Anwendung eines hoch effektiven Hämostatikums, das erst nach Versagen der konventionellen Blutungstherapie angewendet wird, die kontrollierte Untersuchung gegenüber Placebo.

Den genannten Anwendungsberichte, die rFVIIa als Therapeutikum und nicht prophylaktisch einsetzten, ist jedoch gemeinsam, dass die Blutungen ausnahmslos gestillt bzw. signifikant reduziert wurden. Obwohl dies mit einem Publikations-Bias belastet ist, wurde doch die Effektivität dieser Therapie in verschiedenen Indikationen dokumentiert und somit bei vital bedrohlichen Blutungen nach kinderherzchirurgischen Operationen eine neue Therapieoption eröffnet.

### rFVIIa in der Herzchirurgie Erwachsener

In der Erwachsenen-Herzchirurgie sind neben vielen Fallberichten und -serien eine kontrollierte Prophylaxestudie und zwei retrospektive kontrollierte Studien veröffentlicht, auf die näher eingegangen wird:

Herzchirurgische Operationen sind mit einem relevanten Verbrauch von Blutprodukten assoziiert. Unter der Fragestellung der Prophylaxe von Blutverlust und Transfusionsbedarf untersuchten Diprose et al. in einer prospektiv-randomisierten, doppelblind und Placebo-kontrollierten Studie den Effekt einer einmaligen rFVIIa-Dosis von 90 µg/kg Körpergewicht, die nach Abgang von der HLM und Antagonisierung der Heparinwirkung mit Protamin verabreicht

wurde (26). 20 Patienten, die sich einem komplexen kardiochirurgischen Eingriff ohne ACVB unterzogen, wurden in eine Studien- und Kontrollgruppe randomisiert und postoperativ nach einem prädefinierten Gerinnungs- und Transfusionsprotokoll behandelt. In der ITT (intention to treat)-Analyse wurden drei Patienten in der rFVIIa-Gruppe und acht in der Kontrollgruppe transfundiert ( $p=0,07$ ) bei einem Blutverlust von im Median 330 ml (185-855 ml) versus 635 (300-965 ml) ( $p=0,21$ ). Ein Patient in der rFVIIa-Gruppe wurde auf chirurgischen Wunsch hin, nicht laut Protokoll behandelt, so dass die Per-Protokoll-Analyse zwei transfundierte Patienten in der rFVIIa-Gruppe versus acht Patienten in der Kontrollgruppe ( $p=0,037$ ) ergab. Der gesamte Transfusionsbedarf zeigte in der ITT-Analyse keine signifikanten Unterschiede: 105 versus 74 Transfusionseinheiten (TE) ( $p=0,052$ ) zwischen den Gruppen, während in der PP-Analyse ein signifikanter Unterschied (105 versus 13 TE;  $p=0,011$ ) nachgewiesen wurde. Die klinischen Outcome-Variablen in der Kontroll- versus Studiengruppe wie Beatmungszeit (13,5 versus 6,1 Stunden;  $p=0,51$ ), Patienten mit postoperativem Myokardinfarkt ( $n=1$  in beiden Gruppen;  $p=1,0$ ) oder zerebraler Ischämie ( $n=1$  in beiden Gruppen;  $p=1,0$ ), Intensivstations- (1 versus 2,5 Tage;  $p=0,43$ ) und Krankenhausliegezeit (8 versus 11,5 Tage;  $p=0,41$ ) sowie Mortalität ( $n=1$  versus  $n=0$ ;  $p=1,0$ ) waren nicht unterschiedlich.

Die Autoren schlussfolgerten, dass diese Pilotstudie unter der Einschränkung einer ungenügenden Power gezeigt habe, dass rFVIIa den Transfusionsbedarf nach komplexen herzchirurgischen Operationen reduzieren kann. Da die Kosten der Blutprodukte in der Kontrollgruppe (£ 10 000) die Kosten für das Studienmedikament (£ 32 000) überstiegen, müssen weitere Untersuchungen mit größeren Patientenzahlen zeigen, ob eine medikamentöse Prophylaxe von Blutverlust und Transfusionsbedarf ökonomisch und medizinisch sinnvoll ist.

Der therapeutische Einsatz von rFVIIa bei postoperativen Blutungen in der Herzchirurgie wurde in zwei retrospektiv-kontrollierten Studien untersucht: Karkouti et al. veröffentlichten eine Matched-pair-Analyse zur Effektivität und Sicherheit von

rFVIIa in der Herzchirurgie (39). Die Autoren behandelten 51 Patienten mit rFVIIa, die während und nach herzchirurgischer Operation eine Blutung erlitten hatten und die gegen eine Therapie mit Antifibrinolytika, FFP, KP und TK refraktär war. Die Patienten erhielten eine Dosis zwischen 2,4 und 4,8 mg rFVIIa. Der Beobachtungszeitraum reichte von der Aufnahme auf die Intensivstation bis 24 Stunden nach rFVIIa-Therapie. Das Outcome der Studienpatienten wurde verglichen mit Patienten aus einer herzchirurgischen Datenbank, die nicht mit rFVIIa behandelt worden waren. Die Kontrollpatienten waren zu den Studienpatienten anhand eines Propensity Scores gematched worden. Der Propensity Score bestand aus unabhängigen Risikofaktoren für das Risiko, mit mindestens fünf EK innerhalb von 24 Stunden nach der Operation transfundiert zu werden, was als Kriterium für eine schwere Blutung angenommen wurde. Trotz Propensity Score waren die mit rFVIIa behandelten insgesamt kränker, da sie signifikant häufiger eine schwere Blutung hatten (92 versus 60%;  $p=0,0003$ ), häufiger wegen einer Blutung reoperiert werden mussten (60 versus 40%;  $p=0,04$ ) und signifikant mehr Blutprodukte erhalten hatten (EK: 14 versus 7 TE,  $p=0,0001$ ; FFP: 10 versus 6 TE,  $p=0,0001$ ; TK: 15 versus 5 TE,  $p=0,0001$  und KP: 10 versus 0 TE,  $p=0,0004$ ). Der Blutverlust in der Stunde vor rFVIIa-Therapie wurde in der Behandlungsgruppe signifikant um 100 ml (25- und 75%-Perzentile: 70 und 285 ml;  $p=0,0001$ ) reduziert. Ebenso sank der Gesamtbedarf an Blutprodukten in diesem Zeitraum signifikant von 31 (25- und 75%-Perzentile: 22 und 43) auf 2 TE (25- und 75%-Perzentile: 0 und 8,  $p=0,0001$ ). Die Beatmungsdauer sowie die Inzidenz von Myokardinfarkt, zerebraler Ischämie, Lungenarterienembolie und Tod waren nicht unterschiedlich zwischen den Gruppen. Allerdings waren die mit rFVIIa behandelten signifikant länger auf der Intensivstation sowie im Krankenhaus (6 versus 3,5 Tage und 15,5 versus 10 Tage;  $p<0,05$  jeweils) und erlitten häufiger eine Nierenfunktionsstörung (15 versus 6 Patienten;  $p<0,05$ ).

Die Autoren schlussfolgerten hinsichtlich der Effektivität von rFVIIa, dass diese

Therapie refraktäre Blutungen nach herzchirurgischen Operationen stoppen kann. In Hinsicht auf die Sicherheit der Therapie konnten die Autoren keine erhöhte Rate an thromboembolischen Komplikationen feststellen. Ob die höhere Inzidenz von Nierenfunktionsstörungen in ursächlichem Zusammenhang mit der rFVIIa-Gabe stand, ist unklar. Die 21 ACVB-Patienten, die in dieser Studie mit rFVIIa behandelt worden waren, wiesen keine höhere Rate an Myokardinfarkten auf. Dies könnte relevant sein, da Operationen an Blutgefäßen wegen der möglichen TF-Expression an der Anastomose und der damit einhergehenden Komplexbildung mit rFVIIa als Hochrisiko-Patienten für die rFVIIa-Therapie gelten.

In einer eigenen retrospektiven Untersuchung haben wir 24 Patienten, die nach herzchirurgischer Operation eine therapie-refraktäre Blutung erlitten und mit rFVIIa behandelt wurden, evaluiert (89). Alle Patienten waren mit EK, FFP, TK und 22 Patienten mit Aprotinin vorbehandelt, das keine suffiziente Blutstillung erzielte. Elf waren bereits wegen der Blutung reoperiert worden, 19 Patienten waren vor rFVIIa-Therapie bereits zusätzlich mit Gerinnungsfaktorenkonzentraten (PPSB, Fibrinogen, F XIII oder Antithrombin) behandelt worden. Diesen Patienten wurde in einem Matched pair-Verfahren jeweils ein Patient aus einer herzchirurgisch-anästhesiologischen Datenbank zugeordnet, der nicht mit rFVIIa behandelt worden war. Die Matching-Kriterien waren der Blutverlust nach Aufnahme auf die Intensivstation, die Art des operativen Eingriffs (singuläre ACVB- bzw. Klappenoperation) versus kombinierter Eingriff (ACVB und Klappenersatz, ACVB und Aneurysmektomie der Herzwand etc.) und die Therapie mit rekombinantem Hirudin zur Antikoagulation der HLM. Weitere Risikofaktoren, die zu einer Blutung prädisponieren (z. B. Endokarditis mit Sepsis, präoperatives Leberversagen mit reduzierter Gerinnungsfaktorensynthese, präoperative Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern, Reoperation am Herzen, die postoperative Implantation eines temporären Kunstherzens und die Notwendigkeit einer Notfall-Operation) wurden in einem zweiten Schritt separat analysiert.

Nach Aufnahme auf die Intensivstation vergingen bis zur Gabe von rFVIIa im Median 14 Stunden. In dieser Zeit und für 24 Stunden nach Therapie wurden die Studienpatienten beobachtet. Über diesen Zeitraum wurde auch die Kontrollgruppe beobachtet. Die Analyse der Risikofaktoren für eine Blutung fand keine signifikant unterschiedliche Verteilung zwischen den Studiengruppen. Bei der geringen Patientenzahl ist jedoch nicht auszuschließen, dass die mit rFVIIa Behandelten kränker waren, da bei Letztgenannten eine fünffach höhere Inzidenz an Leberversagen vorlag. Die Analyse von Blutverlust und Transfusionsbedarf zeigte im Median einen signifikanten Rückgang in der rFVIIa-Gruppe (1805 versus 1340 ml,  $p=0,032$ ; EK: 9,8 versus 4 TE,  $p=0,004$ ; FFP: 8,6 versus 3,9 TE,  $p=0,017$  und TK: 3,3 versus 1,6,  $p=0,013$ ), der jedoch in der Vergleichsanalyse mit der Kontrollgruppe nicht statistisch signifikant war (Blutverlust: 1340 ml versus 595 ml,  $p=0,18$ ; EK: 4 versus 2,6 TE,  $p=0,44$ ; FFP: 3,9 versus 1,9 TE,  $p=0,06$ ). Stattdessen zeigte sich eine statistisch signifikante Reduktion des TK-Bedarfes in der Kontrollgruppe ( $p=0,04$ ).

Nach klinischen Kriterien (Reduktion des Blutverlustes auf  $<100$  ml/h und Notwendigkeit einer Reoperation zur Blutstillung) war die Therapie mit rFVIIa in 75% der Patienten effektiv, was Ergebnisse aus der Literatur bestätigt (71). In der Kontrollgruppe war die Therapie in 71% der Patienten effektiv. Die Rethorakotomierate (6 versus 7 Patienten;  $p=0,67$ ) und der Bedarf an Gerinnungsfaktorenkonzentraten nach rFVIIa (6 versus 5 Patienten;  $p=1,0$ ) war nicht unterschiedlich zur Kontrollgruppe. Ebenso waren die Intensivstations- und Krankenhausliegezeit (14 versus 15 Tage,  $p=0,96$  und 57 versus 62,5 Tage,  $p=0,90$ ) sowie Krankenhaus- und 6-Monats-Überleben (8 Patienten in beiden Gruppen,  $p=1,0$ ; 14 versus 10 Patienten,  $p=0,55$ ) nicht unterschiedlich. Thromboembolische Komplikationen wurden – im Gegensatz zu Ergebnissen aus der Literatur (66, 71) – weder in der rFVIIa- noch in der Kontrollgruppe beobachtet.

Aus den Ergebnissen dieser Untersuchung folgerten wir, dass nach der Gabe von rFVIIa keine thromboembolischen

Komplikationen auftraten und eine signifikante Reduktion von Blutverlust und Transfusionsbedarf erfolgte. Allerdings war diese Therapie der konventionellen Therapie hinsichtlich der Effektivität nicht überlegen, welches möglicherweise durch die nicht standardisierte, relativ geringe rFVIIa-Initialdosis (Median 60  $\mu\text{g}/\text{kg}$  Körpergewicht) oder dem nicht optimalen Therapiezeitpunkt beeinflusst sein könnte. Die methodischen Limitationen und die beschränkte Aussagefähigkeit retrospektiver Untersuchungen macht die Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit von rFVIIa in der Therapie postoperativer herzchirurgischer Blutungen in einer Placebo-kontrollierten, prospektiven Studie notwendig.

Auch in der Erwachsenen-Herzchirurgie kann sich die therapeutische Anwendung von rFVIIa noch nicht auf eine Placebo-kontrollierte Studie stützen, so dass hier der Empfehlungsgrad C (Expertenmeinung) erreicht wird. Die beiden retrospektiv-kontrollierten Studien unterstützen die Hypothese, dass auch bei Hochrisiko-Patienten die Anwendung von rFVIIa sicher ist. Diese Untersuchungen dokumentieren neben den vielen Fallberichten und -serien, dass rFVIIa die Blutverluste und den Transfusionsbedarf bei refraktären Blutungen senken kann. Da die Ergebnisse und das Studiendesign zur Effektivität nicht ganz einheitlich waren, müssen Effektivität und Sicherheit von rFVIIa in der Therapie refraktärer Blutungen nach herzchirurgischen Operationen erwachsener Patienten durch kontrollierte Studien gesichert werden.

#### Interessenkonflikt

Dr. Christian von Heymann erklärt, dass er Refertenhonorar von NovoNordisk erhielt und beratend an der Entwicklung von Studien für NovoNordisk beteiligt ist.

#### Literatur

- Al Douri M, Shafi T, Al Khudairi D et al. Effect of the administration of recombinant activated factor VII (rFVIIa; NovoSeven®) in the management of severe uncontrolled bleeding in patients undergoing heart valve replacement surgery. *Blood Coag Fibrinol* 2000; 11 (Suppl 1): 121–7.
- Aldea GS, Soltow LO, Chandler WL et al. Limitation of thrombin generation, platelet activation, and inflammation by elimination of cardiomy suction in patients undergoing coronary artery bypass grafting treated with heparin-bonded circuits. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123: 742–55.
- Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. I. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Br Med J* 1994; 308: 81–106.
- Antithrombotic Trialist's Collaboration. Collaborative metaanalysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br Med J* 2002; 324: 71–86.
- Antovic JP, Antovic A. Does recombinant factor VIIa, apart from overall hemostasis, regulate TAFI dependent fibrinolysis? In vitro analysis using overall hemostasis potential (OHP) assay. *Thromb Haemost* 2003; 90: 620–7.
- Asimakopoulos G, Thompson R, Nourshargh S et al. An anti-inflammatory property of aprotinin detected at level of leukocyte extravasation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 120: 361–9.
- Brastad RM, Stephens RW, Hamers MJ et al. Protamine sulphate inhibits platelet membrane glycoprotein Ib-von Willebrand factor activity. *Thromb Haemost* 2000; 83: 334–7.
- Birdi I, Regragui I, Izzat MB et al. Influence of normothermic systemic perfusion during coronary artery bypass operations: a randomized prospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114: 475–81.
- Bizzarri F, Scolletta S, Tucci E et al. Perioperative use of tirofiban hydrochloride (Aggrastat) does not increase surgical bleeding after emergency or urgent coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122: 1181–5.
- Boisclair MD, Lane DA, Philippou H et al. Mechanisms of thrombin generation during surgery and cardiopulmonary bypass. *Blood* 1993; 82: 3350–7.
- Boldt J, Knothe C, Welters I et al. Normothermic versus hypothermic cardiopulmonary bypass: do changes in coagulation differ? *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 130–5.
- Brucknerberger E. Herzbericht 2004 mit Transplantationschirurgie, Eigenverlag, ISBN 3–00–017046–4.
- Bull MH, Huse WM, Bull BS. Evaluation of tests used to monitor heparin therapy during extracorporeal circulation. *Anesthesiology* 1975; 43: 346–53.
- Butterworth J, Lin YA, Prielipp RC et al. Rapid disappearance of protamine in adults undergoing cardiac operation with cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 1589–95.
- Campbell DJ, Dixon B, Kladis A et al. Activation of the kallikrein-kinin system by cardiopulmonary bypass in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 281: R1059–70.
- Carless PA, Moxey AJ, Stokes BJ et al. Are antifibrinolytic drugs equivalent in reducing blood loss and transfusion in cardiac surgery? A meta-analysis of randomized head-to-head trials. *BMC Cardiovasc Disord* 2005; 5: 19.

17. Charalambous CP, Zipitis CS, Keenan DJ. Chest reexploration in the intensive care unit after cardiac surgery: a safe alternative to returning to the operating theater. *Ann Thorac Surg* 2006; 8: 191–4.
18. Chung A, Wildhirt SM, Wang S et al. Combined administration of nitric oxide gas and iloprost during cardiopulmonary bypass reduces platelet dysfunction: a pilot clinical study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 782–90.
19. Cicala C, Cirino G. Linkage between inflammation and coagulation: an update on the molecular basis of the crosstalk. *Life Sci* 1998; 62: 1817–24.
20. Dacey LJ, Munoz JJ, Baribeau YR et al. Reexploration for hemorrhage following coronary artery bypass grafting: incidence and risk factors. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *Arch Surg* 1998; 133: 442–7.
21. Davidson SJ, Burman JF, Rutherford LC et al. High molecular weight kininogen deficiency: a patient who underwent cardiac surgery. *Thromb Haemost* 2001; 85: 195–7.
22. De Haan J, Boonstra PW, Monnink SH et al. Re-transfusion of suctioned blood during cardiopulmonary bypass impairs hemostasis. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 901–7.
23. Despotis GJ, Joist JH, Hogue CW Jr et al. The impact of heparin concentration and activated clotting time monitoring on blood conservation. A prospective, randomized evaluation in patients undergoing cardiac operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 46–54.
24. Dietrich W. Cardiac surgery and the coagulation system. *Curr Opin Anaesthesiol* 2000; 13: 27–34.
25. Diprose P, Herbertson MJ, O'Shaughnessy D et al. Reducing allogeneic transfusion in cardiac surgery: a randomized double-blind placebo-controlled trial of antifibrinolytic therapies used in addition to intra-operative cell salvage. *Br J Anaesth* 2005; 94: 271–8.
26. Diprose P, Herbertson MJ, O'Shaughnessy D et al. Activated recombinant factor VII after cardiopulmonary bypass reduces allogeneic transfusion in complex non-coronary cardiac surgery: randomized double-blind placebo-controlled pilot study. *Br J Anaesth* 2005; 95: 596–602.
27. Egan JR, Lammi A, Schell DN et al. Recombinant activated factor VII in paediatric cardiac surgery. *Intensive Care Med* 2004; 30: 682–5.
28. Engoren MC, Habib RH, Zacharias A et al. Effect of blood transfusion on long-term survival after cardiac operation. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 1180–6.
29. Gallistl S, Cvirn G, Muntean W. Recombinant factor VIIa does not induce hypercoagulability in vitro. *Thromb Haemost* 1999; 81: 245–9.
30. Gori AM, Pepe G, Attanasio M et al. Tissue factor reduction and tissue factor pathway inhibitor release after heparin administration. *Thromb Haemost* 1999; 81: 589–93.
31. Gram J, Janetzko T, Jespersen J et al. Enhanced effective fibrinolysis following the neutralization of heparin in open heart surgery increases the risk of post-surgical bleeding. *Thromb Haemost* 1990; 63: 241–5.
32. Gravlee GP, Haddon S, Rothberger HK et al. Heparin dosing and monitoring for cardiopulmonary bypass. A comparison of techniques with measurement of subclinical plasma coagulation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 99: 518–27.
33. Hattori T, Khan MM, Colman RW et al. Plasma tissue factor plus activated peripheral mononuclear cells activate factors VII and X in cardiac surgical wounds. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 707–13.
34. Hedner S, Glazer S, Mingel K et al. Successful use of recombinant factor VIIa in patient with severe haemophilia A during synovectomy. *Lancet* 1988; 2: 1193.
35. Hoffman M, Monroe DM. A cell based model of hemostasis. *Thromb Haemost* 2001; 88: 958–65.
36. Hongo RH, Ley J, Dick SE et al. The effect of clopidogrel in combination with aspirin when given before coronary artery bypass grafting. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 231–7.
37. Hunt BJ, Parratt RN, Segal HC et al. Activation of coagulation and fibrinolysis during cardiothoracic operations. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 712–8.
38. Jones HU, Muhlestein JB, Jones KW et al. Preoperative use of enoxaparin compared with unfractionated heparin increases the incidence of re-exploration for postoperative bleeding after open-heart surgery in patients who present with an acute coronary syndrome: clinical investigation and reports. *Circulation* 2002; 106: 119–22.
39. Karkouti K, Beattie WS, Wijesundera DN et al. Recombinant factor VIIa for intractable blood loss after cardiac surgery: a propensity score-matched case-control analysis. *Transfusion* 2005; 45: 26–34.
40. Karkouti K, Wijesundera DN, Yau TM et al. The independent association of massive blood loss with mortality in cardiac surgery. *Transfusion* 2004; 44: 1453–62.
41. Karthik S, Grayson AD, McCarron EE et al. Reexploration for bleeding after coronary artery bypass surgery: risk factors, outcomes, and the effect of time delay. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 527–34.
42. Khuri SF, Valeri CR, Loscalzo J et al. Heparin causes platelet dysfunction and induces fibrinolysis before cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 1008–14.
43. Kojima T, Gando S, Kenmotsu O et al. Another point of view on the mechanism of thrombin generation during cardiopulmonary bypass: role of tissue factor pathway inhibitor. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2001; 15: 60–4.
44. Koster A, Chew DP, Kübler W et al. Effects of tirofiban on hemostatic activation and inflammatory response during cardiopulmonary bypass. *Am J Cardiol* 2003; 91: 346–7.
45. Koster A, Fischer T, Praus M et al. Hemostatic activation and inflammatory response during cardiopulmonary bypass: impact of heparin management. *Anesthesiology* 2002; 97: 837–41.
46. Koster A, Hübler S, Merkle F et al. Heparin-level-based anticoagulation management during cardiopulmonary bypass: a pilot investigation on the effects of a half-dose aprotinin protocol on postoperative blood loss and hemostatic activation and inflammatory response. *Anesth Analg* 2004; 98: 285–90.
47. Kuitunen A, Hiippala S, Vahtera E et al. The effects of aprotinin and tranexamic acid on thrombin generation and fibrinolytic response after cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49: 1272–9.
48. Laga S, Bollen H, Arnout J et al. Heparin influences human platelet behavior in cardiac surgery with or without cardiopulmonary bypass. *Artif Organs* 2005; 29: 541–6.
49. Leibovitch L, Kenet G, Mazor K et al. recombinant activated factor VII for life-threatening pulmonary hemorrhage after pediatric cardiac surgery. *Pediatr Crit Care Med* 2003; 4: 444–6.
50. Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. 3. Aufl. Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer, Köln: Deutscher Ärzte-Verlag 2003.
51. Levi M, Cromheecke ME, de Jonge E et al. Pharmacological strategies to decrease excessive blood loss in cardiac surgery: a meta-analysis of clinically relevant endpoints. *Lancet* 1999; 354: 1940–7.
52. Levy JH, Pifarre R, Schaff HV et al. A multicenter, double-blind trial, placebo-controlled trial of aprotinin for reducing blood loss and the requirements for donor-blood transfusion in patients undergoing repeat coronary artery bypass grafting. *Circulation* 1995; 92: 2236–44.
53. Lindblad B, Wakefield TW, Whitehouse WM Jr et al. The effect of protamine sulfate on platelet function. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 22: 55–9.
54. Lindblad B. Protamine sulphate: a review of its effects: hypersensitivity and toxicity. *Eur J Vasc Surg* 1989; 3: 195–201.
55. Lo B, Fijnheer R, Nierich AP et al. Activation of hemostasis is associated with early cognitive decline after off-pump coronary artery bypass surgery. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 2114–7.
56. Mangano DT, Tudor IC, Dietzel C. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research group; Ischemia Research and Education Foundation. The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. *N Engl J Med* 2006; 354: 353–65.
57. Mangano DT. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. Aspirin and mortality from coronary bypass surgery. *N Engl J Med* 2002; 347: 1309–17.
58. Mazer CD, Hornstein A, Freedman J. Platelet activation in warm and cold heart surgery. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 1481–6.
59. McDonald SB, Renna M, Spitznagel EL et al. Preoperative use of enoxaparin increases the risk of postoperative bleeding and re-exploration in cardiac surgery patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2005; 19: 4–10.
60. 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: 633–40.
61. Morgan EN, Pohlman TH, Vocelka C et al. Nuclear factor kappaB mediates a procoagulant response in monocytes during extracorporeal circulation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 165–71.

62. Moulton MJ, Creswell LL, Mackey ME et al. Reexploration for bleeding is a risk factor for adverse outcomes after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111: 1037–46.
63. Muriithi EW, Belcher PR, Day SP et al. Heparin-induced platelet dysfunction and cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 1827–32.
64. Muriithi EW, Belcher PR, Rao JN et al. The effects of heparin and extracorporeal circulation on platelet counts and platelet microaggregation during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 120: 538–43.
65. Murkin JM, Lux J, Shannon RA et al. Aprotinin significantly decreases bleeding and transfusion requirements in patients receiving aspirin and undergoing cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 554–61.
66. O'Connell KA, Wood JJ, Wise RP et al. Thromboembolic adverse events after use of recombinant human coagulation factor VIIa. *JAMA* 2006; 295: 293–8.
67. Paparella D, Brister SJ, Buchanan MR. Coagulation disorders of cardiopulmonary bypass: a review. *Intensive Care Med* 2004; 30: 1873–81.
68. Paparella D, Yau TM, Young E. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21: 232–44.
69. Poullis M, Manning R, Laffan M et al. The anti-thrombotic effect of aprotinin actions mediated via the protease activated receptor 1. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 120: 370–8.
70. Pychynska-Pokorska M, Moll JJ, Krajewski W et al. The use of recombinant coagulation factor VIIa in uncontrolled postoperative bleeding in children undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Pediatr Crit Care Med* 2004; 5: 246–50.
71. Raivio P, Suojaranta-Ylinen R, Kuitunen AH. Recombinant factor VIIa in the treatment of postoperative hemorrhage after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 66–71.
72. Royston D, Bidstrup BP, Taylor KM et al. Effect of aprotinin on need for blood transfusion after repeat open heart surgery. *Lancet* 1987; 2: 1289–91.
73. Saw J, Topol EJ, Steinhubl SR et al. CREDO Investigators. Comparison of long-term usefulness of clopidogrel therapy after the first percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting versus that after the second or repeat intervention. *Am J Cardiol* 2004; 94: 623–5.
74. Sedrakyan A, Treasure T, Eletheriades JA. Effect of aprotinin on clinical outcomes in coronary artery bypass graft surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 128: 442–8.
75. Shander A, Moskowitz D, Rijhwani TS. The safety and efficacy of „bloodless“ cardiac surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2005; 9: 53–63.
76. Shuhaibar MN, Hargrove M, Millat MH et al. How much heparin do we really need to go on pump? A rethink of current practices. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26: 947–50.
77. Siegel LJ, Gerigk L, Tüttenberg J et al. Cerebral Sinus Thrombosis in a Trauma Patient after recombinant Activated Factor VII Infusion. *Anesthesiology* 2004; 100: 441–3.
78. Taggart DP, Djapardjy V, Naik M et al. A randomized trial of aprotinin (Trasylo) on blood loss, blood product requirement, and myocardial injury in total arterial grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126: 1087–94.
79. Teoh KH, Young E, Blackall MH et al. Can extra protamine eliminate heparin rebound following cardiopulmonary bypass surgery? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 128: 211–9.
80. Teoh KH, Young E, Bradley CA et al. Heparin binding proteins. Contribution to heparin rebound after cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1993; 88: II420–5.
81. Teufelsbaer H, Proidl S, Havel M et al. Early activation of hemostasis during cardiopulmonary bypass: evidence for thrombin mediated hyperfibrinolysis. *Thromb Haemost* 1992; 68: 250–2.
82. Tobias JD, Sims JM, Weinstein S et al. Recombinant factor VIIa to control excessive bleeding following surgery for congenital heart disease in pediatric patients. *J Intensive Care Med* 2004; 19: 270–3.
83. Tofil NM, Winkler MK, Watts RG et al. The use of recombinant factor VIIa in a patient with Noonan syndrome and life threatening bleeding. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6: 352–4.
84. Tokunaga C, Hiramatsu Y, Horigome H et al. Palliative openheart surgery in an infant with factor VII deficiency. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 2093–4.
85. Tuman KJ, McCarthy RJ, O'Connor CJ et al. Aspirin does not increase allogeneic blood transfusion in reoperative coronary artery surgery. *Anesth Analg* 1996; 83: 1178–84.
86. Unsworth-White MJ, Herriot A, Valencia O et al. Resternotomy for bleeding after cardiac operation: a marker for increased morbidity and mortality. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 664–7.
87. Valen G, Eriksson E, Risberg B et al. Fibrinolysis during cardiac surgery. Release of tissue plasminogen activator in arterial and coronary sinus blood. *Eur J Cardiothorac Surg* 1994; 8: 324–30.
88. Verrier ED, Morgan EN. Endothelial response to cardiopulmonary bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: S17–9.
89. Von Heymann C, Redlich U, Jain U et al. Recombinant activated factor VII for refractory bleeding after cardiac surgery—a retrospective analysis of safety and efficacy. *Crit Care Med* 2005; 33: 2241–6.
90. Von Heymann C, Redlich U, Moritz M et al. Aspirin and clopidogrel taken until 2 days prior to coronary artery bypass graft surgery is associated with increased postoperative drainage loss. *Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 53: 341–5.
91. Wahba A, Rothe G, Lodes H et al. The influence of the duration of cardiopulmonary bypass on coagulation, fibrinolysis and platelet function. *Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 49: 153–6.
92. Wittenstein B, Ng C, Ravn H et al. Recombinant factor VII for severe bleeding during extracorporeal membrane oxygenation following open heart surgery. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6: 473–6.
93. Yende S, Wunderink RG. Effect of clopidogrel on bleeding after coronary artery bypass surgery. *Crit Care Med* 2001; 29: 2271–5.
94. Yilmaz BT, Alioglu B, Ozyurek E et al. Successful use of recombinant factor VIIa (NovoSeven) during cardiac surgery in a pediatric patient with Glanzmann thrombasthenia. *Pediatr Cardiol* 2005; 26: 843–5.
95. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR et al. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494–502.
96. Zilla P, Fasol R, Groscurth P et al. Blood platelets in cardiopulmonary bypass operations. Recovery occurs after initial stimulation, rather than continual activation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 97: 379–88.

**Korrespondenzadresse:**

Dr. Christian von Heymann, DEAA  
 Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin  
 Charité – Universitätsmedizin Berlin  
 Campus Charité Mitte  
 Charitéplatz 1, 10117 Berlin  
 Tel. 0 30/45 05 31–012, Fax –911  
 E-Mail: christian.von\_heyman@charite.de