

**„MODERNES PRÄOPERATIVES  
SCREENING  
UND MANAGEMENT  
PRIMÄRER HÄMOSTASESTÖRUNGEN“**

**Kumulative Habilitationsschrift**  
zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach

**TRANSFUSIONSMEDIZIN**

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

**Herrn Dr. med. KOSCIELNY, JÜRGEN**

geboren am 15.09.1963 in SAARBRÜCKEN

Dekan: Prof. Dr. med. Martin Paul

eingereicht am: 03. Dezember 2003

Gutachter:

1. Prof. Dr. Michael Köhler,  
Abteilung für Transfusionsmedizin,  
Universität Göttingen - Bereich Humanmedizin,  
Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen
2. Prof. Dr. med. Job Harenberg,  
Fakultät für Klinische Medizin, Mannheim,  
IV. Medizinische Klinik, Universität Heidelberg  
Universitätsklinikum Mannheim  
Theodor-Kutzer-Ufer, 68167 Mannheim

Öffentlich-  
wissenschaftlicher  
Vortrag am: 17. Mai 2004

## EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

gemäß Habilitationsordnung der Medizinischen Fakultät Charité

Hiermit erkläre ich, daß

- keine staatsanwaltschaftlichen Ermittlungsverfahren gegen mich anhängig sind,
- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde bzw. welchen Ausgang ein durchgeführtes Habilitationsverfahren hatte;
- die vorgelegte kumulative Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfaßt, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen wurden, sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlerinnen oder Wissenschaftlern und technischen Hilfskräften und die Literatur vollständig angegeben sind,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

A handwritten signature in black ink, consisting of several loops and a long vertical stroke extending upwards.

Berlin, den 03. Dezember 2003

.....

Unterschrift

Meiner Frau  
und meinen Eltern gewidmet.

## Inhaltsverzeichnis

1.	Einführung .....	5
2.	Zielstellung .....	8
2.1.	Präoperatives Screening mit dem PFA-100 („platelet function analyser“) .....	8
2.2.	Präoperatives Screening mit der intravitalem Videokapillarmikroskopie im Bereich der kutanen Mikrozirkulation (Fingernagelfalz) und hämorheologische Meßgrößen .....	11
2.3.	Präoperatives Management mit DDAVP und weiteren blutstillenden Medikamenten .....	12
3.	Zusammenfassung der Ergebnisse .....	15
3.1.	Präoperatives Screening mit dem PFA-100 („platelet function analyser“) .....	15
3.2.	Präoperatives Screening mit der intravitalem Videokapillarmikroskopie im Bereich der kutanen Mikrozirkulation (Fingernagelfalz) und hämorheologische Meßgrößen .....	17
3.3.	Präoperatives Management mit DDAVP und weiteren blutstillenden Medikamenten .....	20
	Zusammenfassung .....	24
	Summary .....	27
	Literatur der Einführung und Zielstellung .....	30
	Liste der 6 Publikationen für die kumulative Habilitationsschrift in chronologischer Reihenfolge .....	33
	Danksagung .....	34

## **1. Einführung**

Perioperative Blutungen sind trotz moderner Operationstechniken und intensiver Überwachung der Patienten ein alltägliches klinisches Problem. Dies ist u.a. eine Ursache für den hohen Verbrauch von annähernd 6,5 Millionen Blutkomponenten (Erythrozytenkonzentrat, Thrombozytenkonzentrat, gefrorenes Frischplasma) in Deutschland pro Jahr (Bekanntmachung des Paul-Ehrlich-Institutes 2003). Grundsätzlich kommen für die perioperativen Blutungen entweder chirurgische und/oder hämostaseologische Ursachen in Frage. Letztere werden durch primäre Hämostasestörungen (Thrombozytenfunktionsstörungen), sekundäre Hämostasestörungen (plasmatische Hämostasestörungen) oder kombinierte Hämostasestörungen (z.B. von Willebrand-Jürgens-Syndrom) verursacht.

Die häufigsten hämostaseologischen intra- und postoperativen Blutungsursachen sind: eine Verdünnungskoagulopathie, eine Hyperfibrinolyse, eine Überdosierung von Antikoagulantien (zumeist Heparine), eine Hypothermie und Thrombozytenfunktionsstörungen, ein von Willebrand-Jürgens-Syndrom und gelegentlich eine Kombination dieser Ursachen. Während perioperative Blutungen durch eine Verdünnungskoagulopathie, eine Hyperfibrinolyse, eine Antikoagulantienüberdosierung (zu meist Heparin) und eine Hypothermie erst intraoperativ auftreten und deshalb präoperativ nicht diagnostiziert werden können, lassen sich Thrombozytenfunktionsstörungen und ein von Willebrand-Jürgens-Syndrom bereits im präoperativen Vorfeld feststellen (Harrison et al. 1999, Sadler et al. 2000). Im allgemeinen wird bisher präoperativ in der Regel nur die plasmatische Hämostase, aber nicht ausreichend die primäre Hämostase beachtet (Eika et al. 1978, Kaplan et al. 1985, Rohrer et al. 1988, Velanovich 1991, Macpherson 1993, Houry et al. 1995). Die meisten perioperativen Blutungen werden wahrscheinlich durch eine primäre Hämostasestörung verursacht.

Die häufigste hereditäre Hämostasestörung, das von Willebrand-Jürgens-Syndrom (Prävalenz 1:100 in der Normalbevölkerung; Miller et al. 1987, Rodeghiero & Castaman 1987, Werner et al. 1993), bereitet in der klinischen Routine-Diagnostik sehr häufig Probleme (Blombäck et al. 1992, Sadler et al. 2000). Die wenigen Patienten mit klinisch schwerwiegenden Verläufen eines von Willebrand-Jürgens-Syndrom sind zwar häufig bekannt, aber die wesentlich größere Anzahl an betroffenen Patienten bleibt jedoch unentdeckt. Die betroffenen Patienten fallen oft erst perioperativ durch ein diffuses Bluten auf. Diese Patienten sind häufig präoperativ schwierig zu identifizieren, weil die Aktivitäten des von Willebrand-Faktors stark schwanken können. Es existieren bei Patienten von Willebrand-Jürgens-Syndrom also zeitliche Phasen, in denen die Aktivität des von Willebrand-Faktors in den Referenzbereichen der verschiedenen Meßmethoden liegt. Damit sind Mehrfachuntersuchungen notwendig, die bei einigen operativen Eingriffen zeitlich nicht immer möglich sind. Sinnvollerweise sollten die Aktivitäten des von Willebrand-Faktors während der Blutungsepisoden bestimmt werden. Dies es jedoch nur bei symptomatischen Patienten möglich.

Zur Typisierung eines von Willebrand-Jürgens-Syndroms sind verschiedene Funktionsteste gefordert (Sadler 1994): u.a. die Ristocetinkofaktor-Aktivität (VWF: RCo), das von Willebrand-Faktor-Antigen (VWF: Ag), die Faktor-VIII-Aktivität (FVIII:c), weitere Thrombozytenfunktionstestungen, z.B. RIPA (Ristocetin-induzierte Plättchenaggregation), die Kollagenbindungsaktivität (VWF: CB), die Faktor-VIII-Bindungsaktivität (VWF: FVIII:B), der Quotient aus der Ristocetinkofaktor-Aktivität und dem von Willebrand-Faktor-Antigen oder der Quotient aus der Kollagenbindungsaktivität und dem von Willebrand-Faktor-Antigen. Diese Messungen sind in der klinischen Praxis meist nicht durchführbar und die Typisierung eines von Willebrand-Jürgens-Syndroms kann nur in einem Speziallabor vorgenommen werden

(Sadler et al 2000). Die aufwendige Strukturanalyse des von Willebrand-Faktors (Multimeranalyse - VWF-Multimere), die nur in sehr wenigen Zentren valide zur Verfügung steht, eine sehr große persönliche Erfahrung in der Interpretation der Resultate voraussetzt und auch einen hohen zeitlichen Aufwand bedeutet, sichert die Diagnose (Budde et al. 1990).

Schließlich sind zahlreiche Medikamente, u.a. auch frei verkäufliche acetylsalicylsäurehaltige Analgetika bzw. NSAR (nicht-steroidale Antirheumatika), weit verbreitet und können Thrombozyten in ihren vielfältigen Funktionen (u.a. Adhäsion, Aggregation, Aktivierung) erheblich stören. Allerdings ist nicht vorhersagbar, in welchem Ausmaß die betroffenen Patienten eine klinisch relevante Thrombozytenfunktionsstörung ausbilden.

Trotz der ärztlichen Warnhinweise an die Patienten zur Karenz dieser Medikamente im präoperativen Umfeld (in der Regel 7-10 Tage präoperative Tage) werden insbesondere frei verkäufliche acetylsalicylsäurehaltige Analgetika bzw. NSAR, häufig aus Unwissenheit des Patienten über die potentiell blutungsgefährdenden Inhaltsstoffe, weiter eingenommen. Auch andere Medikamente, wie ADP-Antagonisten (Clopidogrel), zahlreiche Antibiotika und das Antikonvulsivum Valproinsäure können die Thrombozytenfunktion oder sogar die Funktion des von-Willebrand-Faktors schwerwiegend stören (Kreuz et al. 1990, George et al. 1991). Obwohl nach der Einnahme derartiger Medikamente anamnestisch praktisch regelmäßig gefragt wird, bleibt die Messung der Thrombozytenfunktion auch bei betroffenen Patienten häufig aus. Die präoperative Hämostasediagnostik beschränkt sich in der Regel auf die Messung der in der Routine etablierten plasmatischen Globaltests, wie die aPTT (aktivierte partielle Thromboplastinzeit) oder den Quick-Wert (PT - Prothrombinzeit). Die Bestimmung der Blutungszeit, die in vielen Kliniken häufig der einzig vorhandene Test zur Mitbeurteilung der primären Hämostase ist, ist häufig ungenau und führt aufgrund der schwankenden

Sensitivitäten nur in maximal 75% zu einer eindeutigen Diagnose (Rodgers & Levin 1990). Ex vivo Thrombozytenfunktionsteste, wie zum Beispiel induzierte Thrombozytenaggregationen (Born 1962) mit unterschiedlichen Konzentrationen verschiedener Stimulatoren (ADP, Kollagen, Ristocetin, Arachidonsäure, Epinephrin, Thrombin, Serotonin) sind als Screeningtests personell sowie zeitlich aufwändig, kostenintensiv, anspruchsvoll in der Präanalytik und damit störanfällig. Die Durchflußzytometrie ist für die Thrombozytenfunktionsdiagnostik unzureichend validiert, mit einem hohem Aufwand an Kosten und Personal verbunden und kann nicht immer durchgeführt werden (Sack et al. 2000).

Somit werden auch hereditäre und erworbene einschließlich organbezogener Thrombozytenfunktionstörungen, wie bei Leber- oder Niereninsuffizienz, in der präoperativen Diagnostik häufig nicht festgestellt und das hierdurch erhöhte perioperative Blutungsrisiko nicht erkannt.

Aus diesen Gründen erschien es notwendig, einfache Tests, mit deren Hilfe gerade primäre Hämostasestörungen erfaßt werden können, für die Routine zu validieren. Im Rahmen dieser Arbeit wurden alternative diagnostische Verfahren zur Diagnostik eines von Willebrand-Jürgens-Syndroms und von anderen hereditären und erworbenen Thrombozytenfunktionsstörungen geprüft. Weiterhin wurde untersucht, ob mit einer gezielten präoperativen Therapie das Blutungsrisiko primärer Hämostasestörungen gesenkt werden kann.

## **2. Zielstellung**

### **2.1. Präoperatives Screening mit dem PFA-100 („platelet function analyser“)**

Zweifelsfrei ist eine Blutungsanamnese mit einer körperlichen Untersuchung die einfachste und schnellste Methode zur Identifikation von Patienten mit Hämostasestörungen bzw. einem

erhöhten Risiko von perioperativen Blutungen (Bowie 1982, Rapaport 1983, Borzotta 1984, Srámek 1995). Allerdings wird in der klinischen Routine die präoperative Blutungsanamnese nicht einheitlich erhoben und ist häufig ineffektiv. Zur Vergleichbarkeit der Daten verschiedener medizinischer Einrichtungen muß die präoperative Blutungsanamnese im klinischen Alltag einheitlich, also standardisiert durchgeführt werden.

Auch die im präoperativen Hämostase-Screening etablierten Tests sind nicht immer effektiv. Zahlreiche Untersuchungen haben bereits den Nutzen des gebräuchlichen präoperativen Hämostase-Screening mit der Bestimmung der Thrombozytenzahl (PC), der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT), der Prothrombinzeit (PT bzw. Quick-Wert) und der Blutungszeit (BT) in Frage gestellt (Eika et al. 1978, Kaplan et al. 1985, Barber et al. 1985, Rohrer et al. 1988, Rodgers & Levin 1990, Lind 1991, Velanovich 1991, Macpherson 1993, Houry et al. 1995).

Aus klinischer Sicht basieren die Diagnostik und die Wirksamkeit therapeutischer Strategien auf den Ergebnissen der hämostaseologischen Tests. Eine klassische Hämophilie A oder B, circa 6.000 diagnostizierte und registrierte Patienten in Deutschland, oder schwere Thrombozytopenien werden mit den etablierten Hämostase-Tests erkannt. Jedoch werden mit diesen Tests eine weit größere Zahl von Hämostasestörungen nicht erkannt. Primäre Hämostasestörungen, Thrombozytenfunktionsstörungen einschließlich des von Willebrand-Jürgens-Syndrom (vWD), sind die häufigsten und wichtigsten Hämostasestörungen. Schätzungsweise 3 - 5% der Patienten weisen bereits präoperativ erworbene Thrombozytenfunktionsstörungen, insbesondere medikamenten-induzierte, hereditäre Thrombozytenfunktionsstörungen oder ein von Willebrand-Jürgens-Syndrom (Miller et al. 1987, Rodeghiero & Castaman 1987, George et al. 1991, Werner et al. 1993). Im Hinblick auf die Erfassung von Thrombozytenfunktionsstörungen haben beide in der Routine benutzten

Screeningtests, die Thrombozytenzahl und die Blutungszeit (BT), eine geringe Reliabilität und Reproduzierbarkeit (Rodgers & Levin 1990, Lind 1991, Houry et al. 1995). Auch die aPTT als hämostaseologischer Globaltest erfaßt nur sehr unzureichend ein von Willebrand-Jürgens-Syndrom, insbesondere die klinisch milden Formen (Blombäck et al. 1992, Sadler et al 2000).

Der "platelet function analyzer" (PFA-100) ist das erste moderne Meßgerät, welches die Funktion der primären Hämostase im Vergleich zu anderen Thrombozytenfunktionstests am physiologischsten reflektiert. Die Meßzelle des PFA-100 simuliert das verletzte Blutgefäß und mißt eine „in vitro“-Verschlußzeit mit standardisierten Thrombozytenstimulatoren (ADP/Kollagen oder Epinephrin/Kollagen). Bisher wurde der PFA-100 als reliabler "in vitro"-Test zum Screening bei selektierten Patientengruppen in Speziallaboren, aber noch nicht standardmäßig in einem präoperativ breit angelegten Screening der primären Hämostase eingesetzt (Kundu et al. 1994, Despotis et al. 1996, Mammen et al. 1998, Fressinaud et al. 1998, Böck et al. 1999, Cattaneo et al. 1999, Cattaneo & Lecchi 1999, Harrison et al. 1999, Kerényi et al. 1999).

Während in der Routine der meisten Krankenhäuser derzeit nur die präoperativen Screeningtests (PC, aPTT, PT) durchgeführt werden, haben wir für unser Klinikum entschieden, die Prädiktivität dieser Tests mit einem standardisierten Fragebogen (12 Fragen) bzgl. der Blutungsanamnese, Screeningtests der primären Hämostase (PFA-100, Blutungszeit) und dem von Willebrand Factor (vWF: Ag) prospektiv über 1 Jahr zu prüfen (**Koscielny J et al., A Practical Concept for Preoperative Identification in Patients with Impaired Primary Haemostasis. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis 2004**).

## **2.2. Präoperatives Screening mit der intravitale Videokapillarmikroskopie im Bereich der kutanen Mikrozirkulation (Fingernagelfalz) und hämorheologische Meßgrößen**

Neue alternative Screening-Methoden wurden zur Erkennung des von Willebrand-Jürgens-Syndrom in 2 eigenen weiteren Untersuchungen geprüft.

Die intravitale Videokapillarmikroskopie ist ein nicht-invasives Verfahren (Auflichtmikroskop, maximale Vergrößerung bis 1 : 600) mit einer elektronischen Dokumentation (Video). Dies ermöglicht sowohl dynamische als auch morphologische Beurteilungen der Mikrozirkulation im Bereich der nutritiven Hautkapillaren (Fingernagelfalz), wie z.B. bei Patienten mit arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus oder anderen Erkrankungen der Mikrozirkulation, durch eine computergestützte Bildanalyse.

Angiodysplasien im Bereich der großen Gefäße (Makrozirkulation), insbesondere im Gastrointestinalbereich, sind beim von Willebrand-Jürgens-Syndrom (vWD) kasuistisch zahlreich berichtet worden (Von Willebrand 1926, Armand & Quick 1967). Erste Hinweise aus früheren Untersuchungen weisen auf Veränderungen im System der kleinsten Gefäße der Haut (Mikrozirkulation) bei Patienten mit von Willebrand-Jürgens-Syndrom hin (O'Brien 1953, Blackburn 1961). O'Brien spricht 1953 von einer familiären kapillären Fragilität bzw. einer diffusen kapillären Teleangiektasie. 1961 konnte Blackburn mit einem Auflichtmikroskop (ohne online-Dokumentationsmöglichkeit und Bildanalyse) als weitere Auffälligkeit der Mikrozirkulation kapilläre Hautblutungen bei Hämostasestörungen, wahrscheinlich beim Willebrand-Jürgens-Syndrom („Diffuse capillary Teleangiectasia“), beschreiben.

Erstmals wurde die Mikroangiopathie im Bereich der nutritiven Hautkapillaren (Fingernagelfalz) beim von Willebrand-Jürgens-Syndrom, insbesondere beim Typ 1, systematisch mit der Videokapillarmikroskopie quantifiziert und mit dem Otfried-Müller-Preis der Deutschen Gesellschaft für Mikrozirkulation und Hämorheologie (DGKMH) 1994

ausgezeichnet (**Koscielny J. et al. Cutaneous microangiopathy in patients with von Willebrand Jürgens syndrome. Clinical Hemorheology 1995**).

Da sich die heutige Videokapillarmikroskopie mit Bildanalyse-Systemen zur Erfassung und Beurteilung der Mikrozirkulation als eine schnell durchführbare und in der Angiologie bereits bewährte diagnostische Methode erweist, stellte sich die Frage, ob die Videokapillarmikroskopie das diagnostische Spektrum bezüglich des von Willebrand-Jürgens-Syndrom sinnvoll erweitern kann. Auch sind hämorheologische Meßmethoden bei dem Screening nach Hämostasestörungen bisher nur vereinzelt benutzt worden. Im Rahmen einer weiteren Untersuchung wurde überprüft, ob sich Patienten mit von Willebrand-Jürgens-Syndrom intravitalmikroskopisch und hämorheologisch von den Patienten mit anderen Hämostasestörungen (primäre, sekundäre und kombinierte) differenzieren lassen (**Koscielny J et al.; Capillary Microscopic and Rheological Dimensions for the Diagnosis of von Willebrand Disease in Comparison to other Haemorrhagic Diatheses. Thrombosis and Haemostasis 2000**).

### **2.3. Präoperatives Management mit DDAVP und weiteren blutstillenden Medikamenten**

Klinisch schwerwiegende Hämostasestörungen führen zu einer Zunahme von klinisch relevanten Blutungen und häufig zu Transfusionen homologer Blutkomponenten oder stellen sogar ein erhöhtes intraoperatives Letalitätsrisiko dar. Zur Vermeidung vermehrter Transfusionen ist eine präoperativ hämostaseologische Therapie erforderlich. Es ist unstrittig, Patienten mit schwerwiegenden bekannten Hämostasestörungen, angeboren oder erworben, mit einer präoperativen, aber auch perioperativen hämostaseologischen Therapie zu versorgen, z.B. Gerinnungsfaktoren-substitution bei Patienten mit Hämophilie A oder B oder anderen plasmatischen Faktorenmangelzuständen zur Vermeidung bzw. Reduktion

transfusionspflichtiger Blutungen (Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. 2003). Präoperative Therapien sind für die meisten medikamenten-induzierten Thrombozytenfunktionstörungen bekannt, aber nicht etabliert - andere Therapien werden diskutiert.

Desmopressin-Acetat (1-deamino-8-D-arginine vasopressin = DDAVP), ein synthetisches Vasopressin-Analogon, besitzt das Potenzial, einen Blutverlust und den Verbrauch an Transfusionen von Blutkomponenten bei Patienten mit primären Hämostasestörungen zu reduzieren (Mannucci 1983, Kobrinsky 1984, Schulman 1987, Chard 1990, Schulman 1991, Sheridan 1994, Cattaneo 1995, Flordal 1998). Tranexamsäure,  $\epsilon$ -Aminokapronsäure und konjugierte Östrogene werden in der Therapie primärer Hämostasestörungen weniger verwendet (Mary et al. 1976, Fritz & Wunderer 1983, Horrow JC et al. 1991, Soslau et al. 1991, Fremes 1994). Es gibt bisher noch kein valides Konzept zum Einsatz von blutstillenden Medikamenten.

Daher wurde in einer eigenen ersten offenen Untersuchung von 1995 (**Koscielny et al.; Normalisierung der Thrombozytenfunktion durch Desmopressin. Präoperativer Einsatz bei durch Acetylsalicylsäure (ASS) und nichtsteroidale Analgetika induzierter Thrombozytopathie. Anästhesie und Intensivmedizin-Anaesth Intens Care 1995**) an Patienten mit Akutoperationen, die an medikamenten-induzierten (Acetylsalicylsäure und NSAR) Thrombozytenfunktionstörungen litten, DDAVP als blutstillendes Medikament der ersten Wahl präoperativ zur Korrektur verlängerter Blutungszeiten - zu dieser Zeit noch ohne PFA-100 - eingesetzt. Es wurde die klinische Wirksamkeit am Verbrauch von Blutprodukten überprüft.

Nach einem Konsens in 3 Universitätskliniken zum Einsatz von DDAVP und Antifibrinolytika in einem Stufenkonzept (**Koscielny et al., Consensus use of desmopressin**

**and antifibrinolytics in three university clinics. Anaesthesia 1998)** wurden in einer zweiten Untersuchung Patienten mit primären Hämostasestörungen präoperativ mit DDAVP (Minirin<sup>®</sup>) stimuliert. Die Wirkung von DDAVP bzw. anderer blutstillender Medikamente wurde mit den PFA-100-Tests überprüft.

Alle Responder wurden sofort operiert. Patienten mit von Willebrand-Jürgens-Syndrom ohne Response auf DDAVP wurden mit von Willebrand-Faktor-haltigem Faktor VIII-Konzentrat (Haemate HS<sup>®</sup>) substituiert. Alle weiteren Non-Responder auf DDAVP wurden mit Tranexamsäure (Ugurol<sup>®</sup>) bzw. mit Aprotinin (Trasylol<sup>®</sup>) behandelt, wenn sie an einer Herz-Lungen-Maschine angeschlossen waren. Sofern der PFA-100 nach Gabe von Tranexamsäure weiterhin pathologisch war und die Gabe von Aprotinin kontraindiziert war, erfolgte die Therapie mit konjugierten Östrogenen (Premarin<sup>®</sup>). Erst wenn immer noch kein Response im PFA-100 erkennbar war, wurden Thrombozytenkonzentrate transfundiert. Die perioperative Transfusionsfrequenz in den Patientengruppen mit primären präoperativ behandelten Hämostasestörungen wurde mit der einer Patientengruppe ohne präoperative Hämostasestörungen verglichen. In einer retrospektiven Analyse wurde die perioperative Transfusionsfrequenz einer Patientengruppe mit präoperativ unbehandelten primären Hämostasestörungen mit einer hämostaseologisch unauffälligen Patientengruppe verglichen. **(Koscielny J et al., A Practical Concept for Preoperative Management in Patients with Impaired Primary Haemostasis. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis 2004).**

### 3. Zusammenfassung der Ergebnisse

#### 3.1. Präoperatives Screening mit dem PFA-100 („platelet function analyser“)

Zur präoperativen Identifikation primärer inklusive sekundärer Hämostasestörungen wurde eine prospektive Untersuchung durchgeführt (**Koscielny J et al., A Practical Concept for Preoperative Identification in Patients with Impaired Primary Haemostasis. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis 2004**). Es wurden n = 5649 unselektierte erwachsene Patienten (Chirurgie mit Gefäßchirurgie, Herzchirurgie, Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Urologie, Orthopädie, Gynäkologie, HNO) über einen Zeitraum von 1 Jahr (2 Januar 2000 bis 2 Januar 2001) eingeschlossen. Jeder Patient beantwortete bei stationärer Aufnahme einen standardisierten Fragebogen (12 Fragen) zur Blutungsanamnese. Es wurden gezielt Fragen mit einer hohen Prädiktivität zum Vorliegen einer Hämostasestörung ausgewählt, die mit „Ja“ oder „Nein“ einschließlich Freitext bei 3 Fragen zu beantworten waren. Die Frageninhalte bezogen sich auf eine positive Familienanamnese bzgl. Blutungen, rezidivierende Blutungsereignisse (Epistaxis, Zahnfleischbluten, Schleimhautblutungen, Wundheilungsstörungen, Hämatomneigung) mit Angabe der Häufigkeit, eine Transfusionsanamnese einschließlich Operationen, die Einnahme von Schmerzmitteln (Acetylsalicylsäure, nichtsteroidale Antirheumatika) und weiteren Medikamenten wie Antikonvulsiva (Valproinsäure), Antibiotika und bei Frauen eine Menstruationsanamnese (Hypermenorrhoe, Tamponwechsel) (**Koscielny et al., Consensus use of desmopressin and antifibrinolytics in three university clinics. Anaesthesia 1998**).

Es wurden Patienten mit oraler Antikoagulation und bekannten Hämostasestörungen von dem Screening exkludiert und einem separaten perioperativem Therapieregime zugeführt. Die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), die Prothrombinzeit (PT bzw. Quick-Wert), die Thrombozytenzahl (PC) und der PFA-100 (platelet function analyser): Kollagen-Epinephrin

(C/E) und Kollagen-ADP (C/ADP) wurden bei allen Patienten routinemäßig bestimmt. Wenn ein Patient eine positive Blutungsanamnese bzw. einen Hinweis auf eine Medikamenteneinnahme aufwies, die eine Hämostasestörung induzieren kann, wurden zusätzlich folgende Hämostasetests als Screening durchgeführt: Blutungszeit (BT) sowie den von Willebrand Faktor (vWF: Ag). Die Blutungsanamnese war negativ bei 5021 Patienten (88.8%) und positiv bzw. enthielt einen Hinweis auf eine Medikamenteneinnahme, die eine Hämostasestörung induzieren kann, bei 628 Patienten (11.2%). Hämostasestörungen wurden bei 256 (40.8%) in dieser letzten Patientengruppe gefunden. Die meisten der Patienten mit Hämostasestörungen wurden mit dem PFA-100: C/E (n=250; 97.7%) identifiziert. Die anderen 6 Patienten mit Hämostasestörungen wurden allein mit dem Quick-Wert (n=2), dem PFA-100: C/ADP (n=2) und dem vWF: Ag (n=2) identifiziert. Der PFA-100: C/ADP detektierte 199 Patienten (77.7%) mit Hämostasestörungen. In unserer Untersuchung wären ohne den PFA-100 27% der Patienten mit Hämostasestörungen nicht erkannt worden. Bei n = 9 Patienten (0.2%) mit negativer Blutungsanamnese fand sich eine verlängerte aPTT aufgrund eines positiven Lupus-Inhibitor. Die Sensitivität des PFA-100: Kollagen-Epinephrin war am höchsten (90.8%) im Vergleich zu den anderen Screeningtests (BT, aPTT, PT, vWF: Ag). Der positive predictive value des PFA-100: Kollagen-Epinephrin war hoch (81.8%), aber der negative predictive value war mit 93.4% höher. Wenn mindestens 4 unterschiedliche Fragen der standardisierten Blutungsanamnese positiv beantwortet wurden, ergab sich ein positiv predictive value von 99% für das Vorliegen einer Hämostasestörung. Die Fragen mit der höchsten Zuverlässigkeit waren: 1) Nachblutungen aus Schnitt- und Schürfwunden (Sensitivität: 85.5%), 2) Blutungsfrequenz von Nachblutungen (Sensitivität: 73.8%) und 3) der Gebrauch von nicht-steroidalen, antiinflammatorischen Medikamenten oder Thrombozytenfunktionshemmern (Sensitivität: 67.2%). Der Einsatz eines standardisierten Fragebogens zur Blutungsanamnese und, sofern

indiziert, der PFA-100: Kollagen-Epinephrin und/oder weiterer spezifischer Tests können zu einer signifikanten Reduktion der Kosten bei einer hohen Deduktionsrate von vorwiegend primären Hämostasestörungen führen. Der personelle und zeitliche Aufwand ist bei der Durchführung des PFA-100 gering, die Präanalytik stabil und die Sensitivität bzgl. primärer Hämostasestörungen sowie dem von Willebrand-Jürgens-Syndrom hoch.

Die aktuellen Kosten für die Hämostase-Screeningtests betragen für den Quick-Wert und die aPTT je 2 €(Euro), die Bestimmung der Thrombozytenzahl und der Blutungszeit je 1 € für die Messung des von Willebrand-Faktor-Antigens (vWF: Ag) 20 €. Ein PFA-100-Test kostete zum damaligen Meßzeitpunkt 7 €. Wenn der Quick-Wert, die aPTT, die Thrombozytenzahl und der PFA-100: Kollagen-Epinephrin nur in den indizierten Fällen mit positiver Blutungsanamnese (11.2%) durchgeführt würden, bedeutet das bei den näherungsweise 5 Millionen elektiven Operationen in Deutschland pro Jahr eine Einsparung von 14.2 Millionen €

### **3.2. Präoperatives Screening mit der intravitalem Videokapillarmikroskopie im Bereich der kutanen Mikrozirkulation (Fingernagelfalz) und hämorheologische Meßgrößen**

Im Rahmen der ersten Querschnittsuntersuchung (**Koscielny J. et al. Cutaneous microangiopathy in patients with von Willebrand Jürgens syndrome. Clinical Hemorheology 1995**) wurden n=40 Patienten mit einem von Willebrand-Jürgens-Syndrom (vWD), überwiegend vom Typ 1 (Mangel an von Willebrand-Faktor) mit leichtgradiger bis mittelgradiger Ausprägung, untersucht. Bei allen Patienten wurde neben der von Willebrand-Faktor-Konzentration und -Aktivität (reduziert auf 20% bis 45% der Norm) einschließlich der Multimerenanalyse, der Faktor VIII-Aktivität, Faktor VIII-Antigen, aPTT und Blutungszeit eine mikroskopische Untersuchung der Nagelfalzkapillaren (intravitale Videokapillarmikroskopie) durchgeführt. Dabei zeigten sich sowohl morphologische als auch dynamische

Veränderungen der kutanen Mikrozirkulation im Vergleich zu einem Kollektiv von n=100 anscheinend gesunden Probanden.

Während die Kapillardichte im physiologischen Bereich lag, wiesen 38 der 40 Patienten mit einem von Willebrand-Jürgens-Syndrom eine deutlich erhöhte Torquierung auf. Gleichzeitig imponierte bei 30 der 40 Patienten mit einem von-Willebrand-Jürgens-Syndrom eine zum Teil sehr ausgeprägte Dilatation der arteriolären und venolären Kapillarschenkel. Besonders auffällig war, daß bei 16 der 40 Patienten mit einem von-Willebrand-Jürgens-Syndrom extravasale Blutzellen bzw. Blutungssäume zu beobachten waren. 33 Patienten mit einem von Willebrand-Jürgens-Syndrom zeigten unter Ruhebedingungen eine diskontinuierliche und diskordante Kapillarperfusion, bei 10 Patienten bis zu temporären Strömungsstillständen. 30 Patienten mit einem von-Willebrand-Jürgens-Syndrom wiesen eine mittlere kapilläre Erythrozytengeschwindigkeit unterhalb der Norm auf, eine erniedrigte vasomotorische Reserve lag bei 24 Patienten vor.

Alle untersuchten Patienten mit einem von Willebrand-Jürgens-Syndrom, vorwiegend Typ 1, wiesen signifikant kapillarmorphologische Veränderungen im Sinne einer Mikroangiopathie (Mikrozirkulationsstörung) auf, die in Form von erhöhter Kapillartorquierung, Kapillardilatation und Kapillarblutungen quantifiziert wurde.

Die Ursache dieser Kapillarveränderungen bei Patienten mit einem von-Willebrand-Jürgens-Syndrom ist noch ungeklärt. Kapillarblutungen lassen auf reduzierte Endothelzell-Endothelzell- und wahrscheinlich auch auf reduzierte Endothelzell-Matrix-Bindungen schließen. Die Kapillardilatation könnte auf einen lokalen Abbau der Extrazellulärmatrix hinweisen, bei welchem auch Komplexe des Wachstumsfaktors bFGF mit Heparansulfatproteoglykan (bFGF-HSPG) freigesetzt würden. Dieser hochaktive, freigesetzte Wachstumsfaktor wäre am wahrscheinlichsten in der Lage, die Endothelzellen lokal zur

Proliferation anzuregen und damit eine Kapillartorquierung herbeizuführen. Wahrscheinlich trägt zur Torquierungszunahme auch der zuerst stattfindende Matrixabbau, d.h. eine veränderte Einbettung des Endothels in die Basalmembran bei. Wenn ein tatsächlich in dieser Reihenfolge ablaufender Prozess stattfinden sollte, könnte als Ursache dieser Kapillarveränderungen am ehesten Thrombin in Frage kommen. Thrombin kann Endothelzell-Endothelzell-Bindungen lösen, die Matrix abbauen und Wachstumsfaktoren mit veränderter Wirksamkeit aus der Matrix herauslösen. Auslöser dieser Kette der beobachteten morphologischen Veränderungen im Bereich der Nagelfalzkapillaren bei den Patienten mit von Willebrand-Jürgens-Syndrom könnte damit eine veränderte Bindung von Thrombin an dem von Willebrand-Faktor zugrunde liegen. Gesicherte Befunde für diese Hypothese liegen derzeit jedoch noch nicht vor.

Im Rahmen der zweiten Querschnittsuntersuchung (**Koscielny J et al.; Capillary Microscopic and Rheological Dimensions for the Diagnosis of von Willebrand Disease in Comparison to other Haemorrhagic Diatheses. Thrombosis and Haemostasis 2000**) wurde geprüft, ob hämorheologische in Kombination mit intravitalmikroskopischen Größen Hinweise für das Vorliegen eines von Willebrand-Jürgens-Syndrom bei Patienten mit Hämostasestörungen (primär, sekundär, kombiniert) geben können.

Patienten mit von Willebrand-Jürgens-Syndrom (n=100, 92 mit Typ 1: definitiv gesicherter Typ 1: 78 und möglicher Typ 1: 14, 8 Typ 2a) wiesen im Vergleich zu Patienten mit anderen hämorrhagischen Diathesen [Thrombopathien (n=122) und Thrombopenien (n=101), Hämophilie-A (n=50) und-B (n=20), angeborene Dysfibrinogenämie (n=22), orale Antikoagulation mit Phenprocoumon (n=112)] und Gesunden die ausgeprägteste Kapillartorquierung (Median: 3,5), venoläre und arterioläre Kapillardilatation (Median: 16,5 µm; Median: 15,1 µm) und den größten Anteil an Mikroblutungen mit 40% als morphologische Auffälligkeiten auf. Nur die angeborenen Dysfibrinogenämien zeigten eine gesteigerte

venoläre Dilatation (Median: 14.5  $\mu\text{m}$ ). Mikroblutungen fanden sich bei den anderen Hämostasestörungen in einer deutlich geringeren Häufigkeit zwischen 4 % bis 13 %. Bei den Patienten mit von Willebrand-Jürgens-Syndrom zeigte sich eine signifikante reduzierte Dauer der reaktiven Hyperämie (Median: 150 sec) gegenüber den Patienten mit Hämophilie A und B sowie Gesunden als einzige dynamische Veränderung. Dies ist ein möglicher Hinweis auf einen Flexibilitätsverlust der Gefäße. Eine signifikant reduzierte Plasmaviskosität ( $< 1.25$  mPas, 1-s-Bereich) fand sich nur bei den Patienten mit von Willebrand-Jürgens-Syndrom infolge einer Steigerung der Scherkräfte im Blutplasma aufgrund der reduzierten von Willebrand-Faktor-Aktivitäten. Andere hämorheologische Meßgrößen, wie z.B. die Erythrozytenaggregation oder der Hämatokrit, lieferten keine richtungsweisende Befunde im Screening nach Hämostasestörungen. Die Kapillarmorphologie mit Veränderungen in Form von Kapillardilatationen, Extravasaten und erhöhter Torquierung (Dysplasie) der Kapillaren sowie einer Hypoplasmaviskosität waren in dieser Untersuchung für das von Willebrand-Jürgens-Syndrom (Typ 1 und 2a) am sensitivsten (75%, 65%, 40%, 80%) bei einer hohen Spezifität (bis 93%) und einem positiven predictive value von 99%. Die vorliegende Korrelation klinischer Daten mit Labor- und kapillarmikroskopischen Befunden unterstreicht die hohe Sensitivität der intravitalem Videokapillarmikroskopie. Aufgrund der Ergebnisse dieser Untersuchung erscheint es sinnvoll, die intravitale Videokapillarmikroskopie als mögliche Erweiterung des differentialdiagnostischen Spektrums in Form eines präoperativen Screeningtestes in hämostaseologisch-angiologischen Zentren einzusetzen.

### **3.3. Präoperatives Management mit DDAVP und weiteren blutstillenden Medikamenten**

Eine Normalisierung der Thrombozytenfunktion und damit der primären Hämostase wurde bei Patienten mit Acetylsalicylsäure induzierter Thrombozytenfunktionsstörung (erworbene Thrombopathie) durch DDAVP (Desmopressin)-Gaben mehrfach beschrieben. Im Rahmen der

ersten eigenen Arbeit zum präoperativen Einsatz von DDAVP (**Koscielny et al.; Normalisierung der Thrombozytenfunktion durch Desmopressin. Präoperativer Einsatz bei durch Acetylsalicylsäure (ASS) und nichtsteroidale Analgetika induzierter Thrombozytopathie. Anästhesie und Intensivmedizin-Anaesth Intens Care 1995**) wurde untersucht, ob auch bei Patienten mit durch nichtsteroidale Analgetika (Diclofenac, Piroxicam) induzierte Thrombopathien eine Normalisierung der Thrombozytenfunktion und der Hämostase unter Gabe von DDAVP möglich ist. Die Kontrollgruppe bestand aus Patienten mit Acetylsalicylsäure induzierter Thrombopathie. Die Gabe von DDAVP wurde zur OP-Vorbereitung nicht aufschiebbarer Operationen veranlaßt.

Bei allen Patienten mit induzierter Thrombozytenfunktionsstörung wurde neben der plasmatischen Gerinnung, die induzierte Thrombozytenaggregation (ADP, Kollagen und Ristocetin), Thrombozytenadhäsivität, Blutungszeiten nach Duke und Surgicutt, Thrombozytenzahl im EDTA-Milieu, die von Willebrand-Faktor-Aktivität (Faktor VIII R: RCF, Faktor VIII R: Ag ) und Faktor VIII:c vor und 1 h nach i.v.-Gabe von DDAVP (0,3 µg/kg KG) gemessen. Bei allen Patienten wurde über insgesamt 5-Tage alle 12h mit 0,3 µg/kg KG DDAVP stimuliert. 3 Patienten, bei denen sich eine Blutungszeitverkürzung nicht sofort einstellte, aber eine mäßiggradige Verbesserung der induzierten Thrombozytenaggregationen, wurde zusätzlich das Antifibrinolytikum Tranexamsäure in der Dosis 5 mg/kg in der Stunde als Dauerinfusion intraoperativ verabreicht. Es wurden Patienten mit Acetylsalicylsäure induzierter Thrombozytenfunktionsstörung (n=27) und mit nichtsteroidalen Analgetika induzierter Thrombozytenfunktionsstörung (n=32) untersucht. In beiden Gruppen war eine im Mittel signifikante deutliche Verkürzung der Blutungszeit, eine Normalisierung der Thrombozytenaggregationsparameter und eine signifikante deutliche Ausschüttung von Faktor VIII- und von Willebrand-Faktor nachweisbar. Auch die Patienten (n=3), die nicht sofort mit

einer vollständigen Blutungszeitnormalisierung nach der ersten DDAVP-Gabe reagierten, zeigten im Therapieverlauf eine Normalisierung der Thrombozytenfunktionsparameter. Die Patienten, die vor der Operation durch ein Trauma transfusionspflichtig (n=12) waren, hatten keine transfusionspflichtigen Nachblutungen.

Die vorliegenden klinischen Befunde und Labordaten unterstreichen die hohe klinische Wirksamkeit von DDAVP als Antihämorrhagikum bereits beim präoperativen Einsatz unter Akutbedingungen von durch nichtsteroidale Analgetika (Diclofenac, Piroxicam) induzierter Thrombozytenfunktionsstörung.

In einer weiteren prospektiven Untersuchung (**Koscielny J et al., A Practical Concept for Preoperative Management in Patients with Impaired Primary Haemostasis. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis 2004**) wurden bei 254 von 5649 unselektierten erwachsenen Patienten über einen Zeitraum von 1 Jahr (2 Januar 2000 bis 2 Januar 2001) präoperativ primäre Hämostasestörungen gefunden: erworbene (n=182) und hereditäre (n=72) (Thrombozytenfunktionsstörungen einschließlich dem von Willebrand-Jürgens-Syndrom). Alle Patienten wurden initial präoperativ mit DDAVP als blustillendes Medikament der ersten Wahl vorbehandelt. Der Response auf DDAVP oder der folgenden blutstillenden Medikamente wurde als Korrektur von einer der abnormalen PFA-100-Tests definiert. Patienten mit von Willebrand-Jürgens-Syndrom ohne Response auf DDAVP wurden mit von Willebrand-Faktorhaltigem Factor VIII-Konzentrat (Haemate HS<sup>®</sup>) substituiert. Alle anderen Non-Responder auf DDAVP wurden mit Aprotinin (Trasylol<sup>®</sup>), insbesondere Patienten mit intraoperativer Herz-Lungen-Maschine, oder Tranexamsäure (Ugurol<sup>®</sup>) behandelt. Sofern einer der PFA-100-Tests weiterhin pathologisch war, erfolgte die Gabe von konjugierten Östrogenen (Premarin<sup>®</sup>). Erst wenn immer noch kein Response im PFA-100 erkennbar war, wurden Thrombozytenkonzentrate transfundiert.

Nach Gabe von DDAVP wiesen 229 von 254 Patienten (90.2%) einen Response auf. Tranexamsäure war effektiv in 12 von 16, Aprotinin in 3 von 5 and Factor VIII Konzentrate mit vWF in allen 4 Patienten (von Willebrand-Jürgens-Syndrom) ohne Response auf DDAVP. Die übrigen 6 Patienten wurden präoperativ mit konjugierten Östrogenen und 2 von diesen Patienten wurden zusätzlich mit Thrombozytenkonzentrat vorbehandelt. Signifikante Nebenwirkungen mit einer "restitutio ad integrum" gab es in 3 Fällen: eine anaphylaktische Reaktion nach Aprotinin, eine Hyponatriämie nach DDAVP und einen zerebralen Anfall bei vorbestehendem Epilepsieleiden nach DDAVP. Bei 54 Patienten wurde ein milder Flush nach der ersten Dosis von DDAVP beobachtet. Thromboembolien traten in keinem Fall auf.

Die Transfusionsfrequenz von Blutkomponenten war geringer, aber nicht signifikant (9.4% versus 12.2%:  $p = 0.202$ ) in der Patientengruppe mit primären Hämostasestörungen, die nach obigen Stufenkonzept vorbehandelt wurden, als in der Patientengruppe ohne Hämostasestörungen. In einer retrospektiven Analyse aus dem Jahr 1999 war die Transfusionsfrequenz von Blutkomponenten signifikant höher (89.3% versus 11.3%:  $p < 0.001$ ) in der Patientengruppe mit primären Hämostasestörungen, die nicht mit blutstillenden Medikamenten vorbehandelt wurden, als in der Patientengruppe ohne Hämostasestörungen. Basierend auf den Daten der retrospektiven Analyse waren der positive und negative predictive value für die Transfusionsfrequenz von Blutkomponenten 91.7% und 89.6% für den PFA-100: Kollagen-Epinephrin sowie 86.5% und 86.6% für den PFA-100: Kollagen-ADP.

Die präoperative Therapie von primären Hämostasestörungen ist in nahezu allen Fällen möglich und bedeutet eine Reduktion der Transfusion von Blutkomponenten. Während die durchschnittlichen Kosten (Diagnostik, Transfusion) bei den Patienten ohne Hämostasestörung bei ungefähr 190 € liegen, erhöhen sich die durchschnittlichen Kosten (inklusive des präoperativen blutstillenden Managements) bei den Patienten mit primären

Hämostasestörungen auf ungefähr 340 € Jedoch benötigen diese vorbehandelten Patienten mit primären Hämostasestörungen eine geringere Anzahl von Transfusionen von Blutkomponenten als Patienten mit primären Hämostasestörungen ohne präoperatives blutstillendes Management. In der Patientengruppe mit primären Hämostasestörungen ohne präoperatives blutstillendes Management steigen die durchschnittlichen Kosten für die Transfusion von Blutkomponenten um das 5-fache auf ungefähr 1700 € Hierbei sind Patientengruppen aller operativen Disziplinen berücksichtigt.

## **Zusammenfassung**

**Schlagwörter:** Primäre Hämostasestörungen, präoperative Hämostasescreeningtests, Videokapillarmikroskopie, therapeutisches Stufenkonzept.

In einem präoperativen Screening mit Hilfe eines standardisierten Blutungsanamnesebogens und dem PFA-100 sind primäre Hämostasestörungen häufig, sekundäre (plasmatische) selten. Nach einer positiven Blutungsanamnese können mit dem PFA-100 über 90% der Hämostasestörungen erfaßt werden. Vor allem werden bisher unerkannte Hämostasestörungen, insbesondere primäre bzw. kombinierte, detektiert. In unserer Untersuchung wären ohne den PFA-100 27% der Patienten mit Hämostasestörungen nicht erkannt worden. Wenn die standardisierte Blutungsanamnese eindeutig negativ ist, kann auf ein präoperatives Screening mit den sogenannten Routinetests (aPTT und Quick-Wert) verzichtet werden.

Die Kosten eines Krankenhauslabores für die Hämostase-Screeningtests betragen für den Quick-Wert und die aPTT je 2 €(Euro), die Bestimmung der Thrombozytenzahl und der Blutungszeit je 1 € für die Messung des von Willebrand-Faktor-Antigens (vWF: Ag) 20 € Ein PFA-100-Test kostet 7 € Zur Zeit werden die Kosten der Meßzellen (PFA-100) reduziert.

Wenn der Quick-Wert, die aPTT, die Thrombozytenzahl und der PFA-100: Kollagen-Epinephrin nur in den indizierten Fällen mit positiver Blutungsanamnese (11.2%) durchgeführt würden, bedeutet das bei den näherungsweise 5 Millionen elektiven Operationen in Deutschland pro Jahr eine Einsparung von 14.2 Millionen €

In einer eigenen ersten Untersuchung wurde die Mikroangiopathie im Bereich der nutritiven Hautkapillaren (Fingernagelfalz) erstmal beim von Willebrand-Jürgens-Syndrom systematisch mit der intravitalen Videokapillarmikroskopie diagnostiziert. Die Nachfolgeuntersuchung an über 500 Patienten mit Hämostasestörungen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe an Gesunden (n=100) bestätigte die Meßergebnisse für das von Willebrand-Jürgens-Syndrom (Typ 1 und 2a) und zeigte eine hohen positiven predictive value von 98%. Insbesondere die einfach und schnell durchgeführte Begutachtung der Kapillarmorphologie mit Veränderungen in Form von Kapillardilatationen, Extravasaten (frische oder alte Kapillarblutungen oder Blutungssäume) und gleichzeitig vorliegender Torquierung (Schlängelung) der Kapillaren ist bereits hoch prädiktiv (98%) für das Vorliegen eines von-Willebrand-Jürgens-Syndroms (Typ 1 und Typ 2a). Unter Hinzunahme der Plasnaviskosität steigt der positive predictive value nur noch auf 99%, so daß auf diese hämorheologische Meßgröße verzichtet werden kann. Das Screening mit der intravitalen Videokapillar-mikroskopie ist eine Blickdiagnose für das von Willebrand-Jürgens-Syndrom.

Die aufwendige Multimeranalyse, die der „Goldene Standard“ für die Klassifikation des von Willebrand-Jürgens-Syndroms ist, wird nur in wenigen Zentren durchgeführt und benötigt einige Tage. Ersatzweise kann der Einsatz der intravitalen Videokapillarmikroskopie dem klinisch tätigen Kollegen zur schnelleren Diagnostik des von Willebrand-Jürgens-Syndroms hilfreich sein. Aufgrund dieser Ergebnisse erscheint es sinnvoll, die intravitale

Videokapillarmikroskopie als mögliche Erweiterung des differentialdiagnostischen Spektrums in Form eines präoperativen Screeningtestes in hämostaseologisch-angiologischen Zentren einzusetzen.

In dem präoperativen therapeutischen Stufenkonzept zum Management primärer Hämostasestörungen zeigt sich die gute Wirksamkeit von DDAVP. Selbst unter Akutbedingungen bei Patienten mit durch nichtsteroidale Antirheumatika (Diclofenac, Piroxicam) induzierte Thrombozytenfunktionsstörungen erweist sich DDAVP als klinisch sicheres und wirksames Antihämorrhagikum. Hierbei ist der PFA-100 geeignet zur Bestimmung der Wirkung blutstillender Medikamente (DDAVP, Tranexamsäure, Aprotinin, konjugierte Östrogene, Thrombozytensubstitution). Transfusionspflichtige Blutungen können bei Patienten mit primären Hämostasestörungen durch dieses präoperative Therapieregime verhindert werden. Perioperative transfusionspflichtige Blutungen sind durch die verwendeten Routine-Screeningtests (aPTT, Quick, Thrombozytenzahl, Blutungszeit) bei den häufigen primären Hämostasestörungen nicht vorhersagbar.

Während die durchschnittlichen Kosten (Diagnostik, Transfusion) bei den Patienten ohne Hämostasestörung bei ungefähr 190 € liegen, erhöhen sich die durchschnittlichen Kosten (inklusive des präoperativen blutstillenden Managements) bei den Patienten mit primären Hämostasestörungen auf ungefähr 340 €. Jedoch benötigen diese vorbehandelten Patienten mit primären Hämostasestörungen eine geringere Anzahl von Transfusionen als Patienten mit primären Hämostasestörungen ohne präoperatives blutstillendes Management. In der Patientengruppe mit primären Hämostasestörungen ohne präoperatives blutstillendes Management steigen die durchschnittlichen Kosten für die Transfusion von Blutkomponenten

um das 5-fache auf ungefähr 1700 € Hierbei sind Patientengruppen aller operativen Disziplinen berücksichtigt.

Es ist möglich, dieses präoperative therapeutische Stufenkonzept zum Management primärer Hämostasestörungen in großer klinischer Breite einzusetzen. Jedoch müssen Patienten mit schwerwiegenden Begleiterkrankungen, wie z.B. ein akutes Koronarsyndrom, oder ausgeprägter Thrombophilie individuell behandelt werden.

## Summary

**Key words:** impaired primary hemostasis, preoperative hemostatic screening tests, video capillary microscopy, therapeutic phased concept.

In a preoperative screening using a standardized questionnaire of bleeding history and the PFA-100 platelet analyzer, primary hemostatic disorders are frequently found, whereas secondary disorders are rare. In cases with a positive bleeding history more than 90% of hemostatic disorders can be identified by PFA-100 platelet analyzer. Especially previously unknown hemostatic disorders, in particular primary or combined, can be detected. In our investigation 27% of patients with impaired hemostasis would have been missed without using the PFA-100 platelet analyzer. In cases where the standardized bleeding history is clearly negative, the “so-called” routine preoperative coagulation tests (aPTT and prothrombin time) can be left out.

The costs of a hospital based laboratory for performing hemostatic screening tests are: Prothrombin time (PT) and activated partial thromboplastin time (aPTT) 2 € each, bleeding time and determination of platelet count 1 € each and vWF:AG (von Willebrand factor antigen) 20 € A test with the PFA-100 platelet analyzer costs 7 € At present, the costs for the PFA-100 test cartridges are being reduced. About 5 million elective operations are made in Germany per

year. Assuming that PT, aPTT, platelet count and PFA-100:collagen-epinephrine would only be performed in indicated cases with positive bleeding history (11.2%), this would lead to reduction of costs of 14.2 million €

Our investigations started with a systematic examination of the micrangiopathy in the nutritive nailfold capillaries of patient with von Willebrand Disease (vWD) using the intravital video capillary microscopy. In a follow-up investigation microangiopathy in the nutritive nailfold capillaries was examined in more than 500 patients with hemostatic disorders and 100 healthy volunteers. The results confirmed the findings for the vWD (type 1 and type 2a) and showed a high positive predictive value of 98%. Especially the easily and quickly performed assessment of the capillary morphology, with its changes in the form of capillary dilatation, extravasates (fresh or old capillary bleedings or bleeding bands) and the presence of capillary torquations at the same time, is already highly predictive for the presence of vWD (type 1 and type 2a). Adding plasma viscosity as a diagnostic test, the positive predictive value only increases up to 99%. Therefore it is not necessary to perform this hemorheological parameter. Visual diagnosis of vWD is possible by screening with the intravital video capillary microscopy.

“Gold standard” for the classification of vWD is the analysis of von Willebrand factor multimers. It is only performed in a few centres and usually takes a couple of days. As an alternative, intravital video capillary microscopy can help the clinician to make the diagnosis of vWD more quickly. In view of these results it seems to be reasonable to use the intravital video capillary microscopy as a possible add-on to the differential diagnostic spectrum of preoperative screening in hemostaseological and angiological centres.

In the preoperative phased therapy plan approach in the management of primary hemostatic disorders, DDAVP shows a good drug action. Even in patients with acute impaired platelet

function induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs, DDAVP proved to be a safe and effective anti-hemorrhagic agent. In these patients, the PFA-100 platelet analyzer is able to determinate the hemostatic effect of drugs, such as DDAVP, tranexamic acid, aprotinin, conjugated estrogens and platelet transfusion. In patients with primary hemostatic disorders, clinically relevant blood loss can be prevented by following the therapy regime preoperatively. In patients with the frequent primary hemostatic disorders the routine screening-tests (aPTT, prothrombin time, bleeding time) do not predict clinically relevant perioperative blood loss. Whereas the average costs (for diagnostic investigations and transfusion requirements) per patient without hemostatic disorders are about 190 €, they increase to an average of about 300 € for each patient with impaired hemostasis (including the costs for preoperative hemostatic management). However, in patients with primary hemostatic disorders, those who have been treated preoperatively with hemostatic agents do require blood transfusions less frequently, compared to those without preoperative hemostatic management. In the patient group with primary hemostatic disorders without preoperative management, the average costs for blood transfusions increases 5-fold to roughly 1700 €. In this consideration patients of all operative disciplines are included.

It is possible to use this preoperative concept of stepwise therapy approach in the management of primary hemostatic disorders in a broad variety of clinical situations. However, patients with severe concomitant diseases, such as acute coronary syndrome or severe thrombophilia, have to be treated individually.

## Literatur der Einführung und Zielstellung

- Armand J, Quick P. Teleangiectasia: Its Relationship to the Minot-Von Willebrand Syndrome. *The American Journal of the Medical Sciences*. 1967; 11: 585-601.
- Barber A, Green D, Galluzzo T, Tsào CH. The bleeding time as a preoperative screening test. *Am J Med* 1985; 78: 761-764.
- Bekanntmachung des Paul-Ehrlich-Institutes (PEI): Bericht zur Meldung nach § 21 TFG für die Jahre 1999 und 2000 Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 2003; 46:1016–1032
- Blackburn EK. Primary capillary haemorrhage (including von Willebrand`s Disease). *Brit. J. Haemat.* 1961; 7: 239-249.
- Blombäck M, Eneroth P, Andersson O, Anvret M. On laboratory problems in diagnosing mild von Willebrand`s Disease. *Am. J. Hematol.* 1992; 40: 117-120.
- Böck M, De Haan J, Beck KH, Gutensohn K, Hertfelder HJ, Karger R, Heim MU, Beeser H, Weber D, Kretschmer V. Standardization of the PFA-100<sup>®</sup> platelet function test in 105 mmol/l buffered citrate: effect of gender, smoking, and oral contraceptives. *Br J Haematol* 1999; 106: 898-904.
- Born GVR. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal. *Nature* 1962; 194: 927-928.
- Borzotta AP, Keeling MM.. Value of the preoperative history as an indicator of hemostatic disorders. *Ann Surg* 1984; 200: 648-652.
- Bowie EJW. Recognition of easily missed bleeding diseases. *Mayo Clin Proc* 1982; 57: 263-264.
- Budde U, Schneppenheim R, Plendl H, Dent J, Ruggeri ZM, Zimmermann TS. Luminographic detection of von Willebrand factor multimers in agarose gels and on nitrocellulose membranes. *Thromb Haemost* 1990; 63: 312-315.
- Cattaneo M, Harris A, Strömberg U et al. The effect of Desmopressin on Reducing Blood Loss in Cardiac Surgery – A Meta-Analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *Thromb Hemost* 1995; 74: 1064.
- Cattaneo M, Federici AB, Lecchi A, Agati B, Lombardi R, Stabile F, Bucciarelli P. Evaluation of the PFA-100 system in the diagnosis and therapeutic monitoring of patients with von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 1999; 82 (1): 35-39
- Cattaneo M, Lecchi A, Agati B, Lombardi R, Zighetti ML. Evaluation of platelet function with the PFA-100 system in patients with congenital defects of platelet secretion. *Thromb Res* 1999; 96: 213-217.
- Chard R, Kam C, Nunn G et al. Use of desmopressin in the management of aspirin related and intractable hemorrhage after cardiopulmonary bypass. *Aust NZ J Surg* 1990; 60: 125.
- Despotis GJ, Levine V, Filos KS: Evaluation of a new, point-of-care test that measures PAF-mediated acceleration of coagulation in cardiac surgical patients. *Anesthesiology* 1996; 85: 1311-1323.
- Eika C, Havig O, Godal HC. The value of preoperative haemostatic screening. *Scand J Haematol* 1978; 21: 349-354.
- Flordal PA. Use of desmopressin to prevent bleeding in surgery. *Eur J Surg* 1998; 164: 5.
- Fremes SE. Metaanalysis of prophylactic drug treatment in the prevention of postoperative bleeding. *Ann Thorac Surg* 1994; 58: 1580.

- Fressinaud E, Veyradier A, Truchaud F et al. Screening for von Willebrand disease with a new analyser using high shear stress. A study of 60 cases. *Blood* 1998; 91: 1325.
- Fritz H, Wunderer G. Biochemistry and applications of aprotinin, the kallikrein inhibitor from bovine organs, *Drug Research* 1983; 33: 479.
- George JN, Shattil SJ. The clinical importance of acquired abnormalities of platelet function. *N Engl J Med* 1991; 324: 27-39.
- Harrison P, Robinson MS, Mackie IJ, Joseph J, McDonald SJ, Liesner R, Savidge GF, Pasi J, Machin SJ. Performance of the platelet function analyser PFA-100 in testing abnormalities of primary haemostasis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1999; 10: 25-31.
- Horrow JC, van Riper DF, Strong MD et al. Hemostatic effects of tranexamic acid and desmopressin during cardiac surgery. *Circulation* 1991; 84: 2063.
- Houry S, Georgeac C, Hay JM, Fingerhut A, Boudet JJ. A prospective multicenter evaluation of preoperative hemostatic screening tests. *The American Journal of Surgery* 1995; 170: 75-84.
- Kaplan E, Sheiner L, Boeckmann A, Roizen M, Beal S, Cohen S, Nicoll D. The usefulness of preoperative laboratory screening. *JAMA* 1985; 253: 3576-3581.
- Kerényi A, Schlamadinger Á, Ajzner É et al. Comparison of PFA-100 closure time and template bleeding time of patients with inherited disorders causing defective platelet function. *Thromb Res* 1999; 96: 487.
- Kobrinisky N, Israels E, Gerrard J et al. Shortening of bleeding time by 1-Deamino-8-D-Arginine Vasopressin in various bleeding disorders. *Lancet* 1984; 1 (8387): 1145.
- Kreuz W, Linde R, Funk M et al. Induction of von Willebrand disease type I by valproic acid. *Lancet* 1990; 335: 1350-1351.
- Kundu SK, Sio R, Mitu A, Ostgaard RA. Evaluation of platelet function by PFA-100. *Clin. Chem* 1994; 40: 1827-1828.
- Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. Vorstand und wissenschaftlicher Beirat der bundesärztekammer. Deutscher Ärzteverlag Köln, 3. Auflage 2003
- Lind SE. The bleeding time does not predict surgical bleeding. *Blood* 1991; 77: 2547-2552.
- Macpherson CR, Jacobs P, Dent DM. Abnormal perioperative haemorrhage in asymptomatic patients is not predicted by laboratory testing. *S Afr Med J* 1993; 83: 106-108.
- Mammen E, Comp P, Gosselin R, Greenberg C, Hoots W, Kessler C, Larkin E, Liles D, Nugent D. PFA-100™ System: A new method for assessment of platelet dysfunction. *Sem Thromb Haemost* 1998; 24: 195-202.
- Mannucci P, Remuzzi G, Pusineri F et al. Deamino-8-D-Arginine Vasopressin shortens the bleeding time in uremia. *N Engl J Med* 1983; 308: 8.
- Mary D, Abid A, Pohlner P et al. The effect of Premarin on blood loss attending open heart surgery. *Br J Surg* 1976; 63: 196.
- Miller CH, Lenzi R, Breen C. Prevalence of von Willebrand's disease among U.S. adults. *Blood* 1987; 70: 377-378.
- O'Brien JR. Familial capillary fragility (Diffuse capillary Teleangiectasia). *Proc. Int. Soc. Hematology* 1953; 20: 546-548.

- Rapaport S. Preoperative hemostatic evaluation: Which tests, if any ? *Blood* 1983; 61: 229-231.
- Rodeghiero F, Castaman G. Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand's disease. *Blood* 1987; 69: 454.
- Rodgers RP, Levin J. A critical reappraisal of the bleeding time. *Sem Throm Hemost* 1990; 16: 1-20.
- Rohrer MJ, Michelotti MC, Nahrwold DL. A prospective evaluation of the efficacy of preoperative coagulation testing. *Ann. Surg.* 1988; 208: 554-557.
- Sack U, Rothe G, Barlage S et al. Durchflußzytometrie in der klinischen Diagnostik *J Lab Med* 2000; 24: 277-297.
- Sadler JE. A revised classification of von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 1994; 71: 520-525.
- Sadler JE, Mannucci M, Berntorp E, Bochkov N, Boulyjenkov V, Ginsburg D, Meyer D, Peake I, Rodeghiero F, Srivastava A. Impact, diagnosis and treatment of von willwbrand disease. *Thromb Haemost* 2000; 84: 160-174.
- Schulman S, Johnsson H, Egberg N et al. DDAVP-induced correction of prolonged bleeding time in patients with congenital platelet function defects. *Thromb Res* 1987; 45: 165.
- Schulman S, Hjohnsson H, Lindstef M. Desmopressin as a hemostatic agent in patients with disorders of primary hemostasis. *Eur J Surg* 1991; 157: 647.
- Sheridan D, Card R, Pinilla J et al. Use of desmopressin acetate to reduce blood transfusion requirements during cardiac surgery in patients with acetylsalicylic-acid-induced platelet dysfunction. *Can J Surg* 1994; 37: 33.
- Soslau G, Horrow J, Brodsky I. The effect of tranexamic acid on platelet ADP during extracorporeal circulation. *Am J Hematol* 1991; 38: 113.
- Srámek A, Eikenboom J, Briet E, Vandenbroucke J, Rosendaal F. Usefulness of patient interview in bleeding disorders. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1409-1415.
- Velanovich V. The value of routine preoperative laboratory testing in predicting postoperative complications: A multivariate analysis. *Surgery* 1991; 109: 236-243.
- Von Willebrand EA. Hereditär Pseudohemofili. *Finska Läkarsällskapetets Handl* 1926; 67: 7.
- Werner E, Broxson E, Tucker E, Giroux D, Shults J, Abshire T. Prevalence of von Willebrand disease in children: Multietnic study. *J. of Pediatrics* 1993; 123: 893-898.

## Liste der 6 Publikationen für die kumulative Habilitationsschrift in chronologischer Reihenfolge

### Publikation anlässlich der Verleihung des Otfried-Müller-Preises der deutschen Gesellschaft für Mikrozirkulation und Hämorheologie (DGKMH) 1994:

1. **Koscielny, J.**, Jung, F., Kiesewetter, H., Franke, R. P., Radtke, H., Wenzel, E.:  
Cutaneous microangiopathy in patients with von Willebrand Jürgens syndrome. Clinical  
Hemorheology 1995; 15 (6): 817-823  
**ISSN: 0271-5198 (1981-1996); IMP-F: 0.701**
2. **Koscielny, J.**, Radtke, H., Ziemer, S., Pindur, G., Jung, F., Kiesewetter, H., Wenzel, E.:  
Normalisierung der Thrombozytenfunktion durch Desmopressin. Präoperativer Einsatz  
bei durch Acetylsalicylsäure (ASS) und nichtsteroidale Analgetika induzierter  
Thrombozytopathie. Anästhesie und Intensivmedizin (Anaesth Intens Care) 1995; 36:  
205-210  
**ISSN: 0170-5334; IMP-F: 0.996**
3. **Koscielny J.**, Blaicher, A.M., Felfernig, D., Latza, R., Wenzel, E., Kiesewetter, H.:  
Consensus use of desmopressin and antifibrinolytics in three university clinics.  
Anaesthesia 1998; 53: 60-62  
**ISSN: 0003-2409; IMP-F: 1.83**
4. **Koscielny J.**, Latza R., Mürsdorf S., Mrowietz C., Kiesewetter H., Wenzel E., Jung F.:  
Capillary Microscopic and Rheological Dimensions for the Diagnosis of von Willebrand  
Disease in Comparison to other Haemorrhagic Diatheses. Thrombosis and Haemostasis  
2000; 84 (6): 981-988  
**ISSN: 0340-6245; IMP-F: 4.372**
5. **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 2004;  
10 (3): in press  
**ISSN: 1076-0296; IMP-F: 1.235 (von 2001)**
6. **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 2004; 10 (2): 155-166  
**ISSN: 1076-0296; IMP-F: 1.235 (von 2001)**

**Summe IMP-F: 10.369**

## **Danksagung**

Herrn Prof. Dr. Dr. Holger Kiesewetter und Herrn Prof. Dr. Abdulgabar Salama gilt an dieser Stelle ganz großer Dank dafür, dass sie mich mit Ihrer stetigen und geduldigen Unterstützung begleitet haben.

Abschließend möchte ich allen Mitarbeitern des Institutes für Transfusionsmedizin der Charité meinen ganz persönlichen und besonderen Dank aussprechen, ohne deren Hilfe und unermüdliche Unterstützung diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre.