

» Acetylsalicylsäure und bioptische Verfahren in der Pneumologie

P. Hien, H. Morr

Pneumologische Klinik Waldhof-Elgershausen, Greifenstein
(Direktor: Prof. Dr. med. H. Morr)

Einleitung

Acetylsalicylsäure (ASS) wird heute mit zunehmender Häufigkeit eingesetzt, um Rezidive nach zerebralen Insulten oder Myokardinfarkten zu verhindern, nach kardiovaskulären Eingriffen, bei Vorhofflimmern oder bei peripherarterieller Verschlusskrankheit. In der Behandlung degenerativer und entzündlicher Erkrankungen des Bewegungsapparates spielt ASS heute nur noch eine geringe Rolle; hier wurde es von den nichtsteroidalen Antiphlogistika wie Ibuprofen, Diclophenac oder den neueren COX-2-Inhibitoren abgelöst. Entsprechend nimmt eine zunehmende Zahl pneumologischer Patienten ASS ein. Die Vorgehensweise vor pneumologischen Probenentnahmen bei Patienten, die ASS einnehmen, ist unterschiedlich, es gibt keine Richtlinien. In Analogie zu chirurgischen Studien wird meist ASS 3–7 Tage vor der Biopsie abgesetzt. Dies geschieht in erster Linie aus forensischen Gründen. Es gibt keine Untersuchungen, die das Blutungsrisiko bioptischer Verfahren in der Pneumologie für Patienten unter ASS prüfen. Deshalb wird die Bedeutung von ASS bei bioptischen Verfahren in der Pneumologie analog aus anderen invasiven Bereichen hergeleitet.

Niedrigdosierte ASS (= <300 mg/d) wird in den USA regelmäßig von 9% nicht akut kranker Menschen über dem 60. Lebensjahr eingenommen. In Großbritannien sind es 8% der Krankenhauspatienten und 6% eines vergleichbaren Kollektives [1]. ASS ist zudem in einer großen Anzahl rezeptfreier Schmerzmittel enthalten.

Das Risiko einer erhöhten perioperativen Blutungsgefahr unter ASS wird immer wieder von verschiedenen chirurgischen Fachbereichen untersucht und diskutiert. Die invasive pneumologische Diagnostik ist in der Regel semielektiv und gestattet, 3–7 Tage nach Absetzen von ASS, eine Erholung der Thrombozytenfunktion abzuwarten. Dies ist frühzeitig zu koordinieren bei immer kürzer werdenden Liegezeiten in den Kliniken. Diese Übersichtsarbeit soll eine Orientierung für die Planung invasiver Diagnostik bei pneumologischen Patienten unter ASS zur Hand geben.

Der Pneumologe und Internist soll die Indikationen, die Kontraindikationen und die Pharmakologie der ASS-Therapie

kennen und kompetent entscheiden können, ob ASS pausiert oder abgesetzt werden kann.

Indikation zur Thrombembolieprophylaxe mit ASS

Die Aspirintherapie wird vor allem zur Sekundärprävention thrombotischer Komplikationen bei arterieller Verschlusskrankheit eingesetzt. ASS ist indiziert bei stabiler Angina pectoris, instabiler Angina, akutem Myokardinfarkt, zerebralem Insult und bei peripherer AVK. Als Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen reduziert ASS die Inzidenz von Myokardinfarkten und zerebralen Insulten um 30% sowie vaskulär bedingte Todesfälle um 20%. Der Nutzen einer etwaigen Primärprävention bei asymptomatischen Risikopatienten, die häufig praktiziert wird, ist nicht belegt [2]. Die Dosierung mit 100 mg/d ist ausreichend, im akuten Ereignis initial 160–300 mg/d [3]. Es gibt Hinweise, dass 30 mg/d gleichwertig sind [4].

Differenziert zu betrachten ist die Indikation von ASS bei Vorhofflimmern. ASS ist indiziert bei Vorhofflimmern ohne weitere Risikofaktoren für einen Insult [5,6]. Das Apoplexrisiko ist in dieser Gruppe unter dem 60. Lebensjahr 0,5–1% pro Jahr, hier ist die Indikation zur ASS-Therapie umstritten. Oberhalb des 65. Lebensjahres liegt das Risiko über 4% pro Jahr. Bei diesen Patienten, wenn sie rüstig sind und in einem Alter unter 75 Jahren, wird durch eine Thromboembolieprophylaxe mit ASS das Schlaganfallrisiko auf 0,5% pro Jahr gesenkt. Alle anderen Patienten mit Vorhofflimmern und zusätzlichen Risikofaktoren (Vitium, Herzinsuffizienz, Hypertonie, Z.n. Apoplex, etc.) profitieren hochsignifikant mehr von einer oralen Antikoagulation [7].

Klappenvitien und Klappenprothesen erfordern die Antikoagulation. Ist diese nicht ausreichend, um Thrombosierungen und Embolien zu verhindern, wird die Kombination mit ASS erwogen [8].

Es stellt sich nicht nur die Frage, ob ASS vor Eingriffen pausiert werden muss, um das Blutungsrisiko zu vermindern. Wesentlich ist auch der Aspekt, ob man durch Pausierung von ASS den Patienten einem erhöhten Thromboembolierisiko aussetzt.

5 Wochen nach akutem Myokardinfarkt hatten in der ISIS-2-Studie [9] Patienten, die ASS einnahmen, eine um 23% geringere Mortalität und eine 50%ige Reduktion des Risikos nicht tödlicher Reinfarkte oder Schlaganfälle. Streptokinase reduzierte in der Behandlung des akuten Myokardinfarktes

die Mortalität um 25%, die Kombination ASS plus Streptokinase um 50%.

Bei instabiler Angina pectoris und nicht transmuralen Infarkt reduziert ASS das Risiko einer Progression innerhalb von 3 Monaten um 40%. In Kombination mit Heparin wird akut die Mortalität und/oder das Risiko eines Myokardinfarktes um 33% gesenkt [10].

Die Sekundärprävention nach Herzinfarkt oder Schlaganfall reduziert im Beobachtungszeitraum von 2–3 Jahren das Risiko des Reinfarktes um 33%, das Risiko eines vaskulären Todesereignisses um 16% [2].

Nach PTCA, mit oder ohne Stenteinlage, wird die akute und subakute Rethrombosierung mit ASS deutlich vermindert [11,12]. Nach Bypasschirurgie wird das Risiko von Reokklusionen im ersten Jahr um 50% gesenkt. Nach einem Jahr scheint ASS diesbezüglich keinen weiteren Nutzen zu haben, es wird jedoch analog zur Sekundärprävention die weitere Einnahme empfohlen [13–15].

Die häufig durchgeführte Primärprävention bei Menschen mit erhöhtem Risikoprofil bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse ist nicht gesichert. Bei Hochrisikopatienten ohne Erstereignis scheint ein sehr geringer Nutzen der Primärprävention gegeben. Der Einsatz bei 1000 asymptomatischen Männern verhinderte nur 4 vaskuläre Ereignisse in 5 Jahren. Zusammengefasst werden innerhalb von 6 Jahren nicht tödliche Infarkte durch ASS um $\frac{1}{3}$ gesenkt, die Mortalität wird nicht beeinflusst, die Rate hämorrhagischer Schlaganfälle und gastrointestinaler Blutungen nimmt zu [2,16–18].

ASS beim akuten ischämischen Schlaganfall reduziert das Risiko der Mortalität, von Rezidiven und anhaltender Pflegebedürftigkeit [19,20]. Nach zerebralem Insult reduziert ASS langfristig die Rate nachfolgender Schlaganfälle um 13–17% [2,21]. Der Nutzen einer Primärprävention bei Risikopatienten ist nicht gesichert, s.o. asymptomatische Menschen mit einer mehr als 50%igen Stenose einer Halsschlagader profitierten nicht von ASS [22].

Eine kurzzeitige Pausierung von ASS ist, außer beim akuten Myokardinfarkt und bei instabiler Angina pectoris, in der Regel risikolos möglich. Awtry [23] hat den Nutzen der ASS-Therapie bezogen auf die Indikation, die Anzahl der behandelten Patienten und die Behandlungsjahre zusammengestellt (Tab. 1).

Invasive und operative Verfahren haben selbst ein thrombogenes Risiko. Die amerikanische kardiologische Fachgesellschaft definiert drei Gruppen nicht kardialer Eingriffe mit unterschiedlich hohem Risiko kardiovaskulärer Komplikationen. Erwartungsgemäß ist das Risiko endoskopischer Eingriffe mit einem kardialen Risiko unter 1% gering [24].

Pharmakologie

Die Cyclooxygenase ist ein wesentliches Enzym des Prostaglandinstoffwechsels. Über die Bildung verschiedener Prostaglandine wird u.a. die Perfusion der Niere, der Schutzfilm der Magenmukosa und die Aktivierung und Aggregation der Blutplättchen reguliert. Prostacyclin wird vor allem im Gefäßen-

Tab. 1 Ausmaß des Nutzens der ASS-Therapie (modifiziert nach Awtry und Loscalzo, [23])

Indikation zur ASS-Therapie:	ASS reduziert kardiovaskuläre Ereignisse:
akuter Myokardinfarkt:	25 Todesfälle/1000 Pt. behandelt über 5 Wo. (bei ca. 25%iger Risikoreduktion nach ISIS-2: mit ASS 75 statt 100 Todesfälle pro 1000 Pt. in 5 Wo.)
instabile Angina pectoris:	50 Ereignisse/1000 Pt. behandelt über 6 Mo. (bei ca. 50%iger Risikoreduktion nach RISC: mit ASS 50 statt 100 Ereignisse pro 1000 Pt. in 6 Mo.)
stabile Angina pectoris:	51 Ereignisse/1000 Pt. behandelt über 4 J. (das Infarktrisiko wird um ca. 35–87% gesenkt, d.h. ohne ASS ca. 100 Myokardinfarkte/1000 Pt in 4 J.)
Sekundärprävention:	
– > 5 Wo. nach Herzinfarkt:	36 Ereignisse/1000 Pt. behandelt über 2 J. (bei ca. 20%iger Risikoreduktion nach Antiplatelet: mit ASS 144 statt 180 Ereignisse pro 1000 Pt. behandelt über 2 J.)
– nach Schlaganfall/TIA:	38 Ereignisse/1000 Pt. behandelt über 2 J. (bei ca. 15%iger Risikoreduktion nach Tijssen: unter ASS 215 statt 253 Ereignisse bei 1000 Pt. in 2 J.)

dothel gebildet und ist ein Vasodilatator und Inhibitor der Thrombozytenaggregation [25]. Thromboxan A₂ wird zum größten Teil in den Thrombozyten synthetisiert, ist ein potenter Vasokonstriktor und fördert die Thrombozytenaggregation. Niedrigdosiert ASS hemmt irreversibel die Cyclooxygenase 1 in den Blutplättchen und damit die Thromboxansynthese. Hochdosiert ASS, wie > 300 mg/d, hemmt zusätzlich die Prostacyclinsynthese im Endothel, was die Blutungszeit allerdings nicht „paradox“ verkürzt [26]. Die Gefäßendothelzelle kann die Cyclooxygenase regenerieren und die Hemmung ist hier nur partiell [27].

ASS wird im Magen und oberen Intestinum rasch resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden 30 min nach Ingestion erreicht. Die Plasmahalbwertszeit ist 20 Minuten. Untersuchungen von Walter und anderen Autoren zeigten, dass die maximale antiaggregatorische Wirkung bereits nach 30–60 min einsetzt [28,29].

Die Bildung von Thromboxan in den betroffenen Thrombozyten wird inhibiert. Nach der Reifung aus den Megakaryozyten verlieren die kernlosen Thrombozyten ihre Fähigkeit, neue Enzyme zu synthetisieren, inklusive der Cyclooxygenase. Diese Hemmung ist irreversibel für die betroffenen Blutplättchen, deren Lebensdauer ca. 7–10 Tage beträgt [30]. Pro Tag werden 10% der Thrombozyten neu gebildet; wenn 20% der Thrombozyten eine ungehemmte Cyclooxygenase haben, ist die Blättchenfunktion insgesamt ausreichend und die plättchenbedingte Blutgerinnung nicht mehr eingeschränkt [31]. Nach Mielke [32] wurden die Ausgangswerte der Blutungszeit vor Einnahme bzw. nach Absetzen der ASS-Medikation erst nach 96 Stunden erreicht.

Gastrointestinale Nebenwirkungen korrelieren mit der ASS-Dosis, treten auch bei Dosen zwischen 30 und 50 mg/d auf und zwingen oft zum Pausieren oder Absetzen der ASS-Therapie [33]. Hämorrhagische Insulte treten unter ASS häufiger auf [18]. ASS interferiert mit der positiven Auswirkung der ACE-Hemmer-Therapie bei Patienten mit Herzinsuffizienz; Dosierungen unter 100 mg/d schwächen den Nutzen der ACE-Hemmer-Therapie allerdings nur gering ab [34]. In diesem Zusammenhang müssen auch die negativen Auswirkungen von ASS auf die Blutdruckeinstellung und die renale Perfusion gesehen werden [35]. Die Auswirkungen auf den Prostaglandin-/Arachnoidonsäurestoffwechsel beeinflussen nicht nur die Gerinnung, die Perfusion und die Magenschleimhaut. Eine hiermit zusammenhängende abnorme Leukotrienproduktion begünstigt pseudoallergische Reaktionen mit Bronchokonstriktion, Rhinitis und/oder Urtikaria [36].

Studien operativer Fachbereiche

Studien, die die Auswirkungen von ASS auf den perioperativen Blutverlust untersuchten, kamen nicht zu einheitlichen Ergebnissen. Es wurde entweder kein Einfluss der ASS oder eine vermehrte Blutung festgestellt. Nachfolgend werden die wesentlichen Untersuchungen, nach Fachgebiet geordnet, gegenübergestellt.

Anästhesiologie: Über neurologische Schäden nach rückenmarksnaher Anästhesie in Kombination mit einer ASS-Dauermedikation wurde bisher nicht berichtet. Vermehrte Blutungskomplikationen zeigten sich in 4 Untersuchungen nicht [37–40]. Zur Sicherheit wurde vor Durchführung einer solchen regionalen Betäubung die Bestimmung der subaqualen Blutungszeit gefordert, um das Risiko einer möglichen Blutungsgefahr zu minimieren [41].

Chirurgie: Die Auswirkung von ASS auf den perioperativen Blutverlust wurde unter anderem bei Hüft- und Kniegelenkeingriffen untersucht. An u. Mitarb. fanden bei der Implantation von Hüftendoprothesen bei Patienten, die ASS einnahmen, erhöhte Blutverluste [42]. Andere Untersucher sahen kein erhöhtes operatives oder perioperatives Blutungsrisiko [43–45].

17444 Patienten mit Hüftfrakturen oder Gelenkersatz erhielten zusätzlich zur Thromboseprophylaxe ASS. Ziel der Studie war der Einfluss von ASS auf das Thrombose- und Lungenembolierisiko. Die zusätzliche Gabe von 160 mg ASS verhindert tiefe Venenthrombosen und Lungenembolien bei 1/100 Patienten, tödlichen Lungenembolien wurde bei weiteren 0,5/100 Patienten mit ASS vorgebeugt [46]. Der Bedarf an Bluttransfusionen war bei Patienten unter ASS erhöht ($p = 0,04$). Eine Metaanalyse zur selben Fragestellung mit insgesamt 8400 Patienten zeigte ebenfalls eine erhöhte Blutungsneigung unter ASS [47].

Herzchirurgie: Der operative Blutverlust bei heparinisierten Patienten unter ASS ist in der Herzchirurgie bei elektiver Bypasschirurgie nach einigen Studien erhöht [15, 48–53].

Eine prospektive und randomisierte Studie konnte diese Ergebnisse nicht nachvollziehen; Rawitscher fand keinen Unterschied zwischen Patienten unter ASS und ohne ASS [54]. Er erfasste 100 Patienten, diese hatten mit oder ohne ASS eine

normale Blutungszeit. 3 Fälle mit massiven mediastinalen Einblutungen kamen in der Gruppe ohne ASS vor. Ebenso kam die prospektive Untersuchung von Vuylsteke [55] zu dem Schluss, dass eine ASS-Therapie unter 325 mg/d Blutverlust, Blutungskomplikationen und den Transfusionsbedarf nicht beeinflusst.

Hautchirurgie: Kleine hautchirurgische Eingriffe zeigen in einer Untersuchung keine vermehrte Blutung bei Patienten unter ASS [56].

Billingsley untersuchte auch den Einfluss von ASS auf das Blutungsrisiko bei/nach einem dermatologischen Eingriff. Sie sah bei 11% der ASS-Patienten „exzessive“ intraoperative Blutungen versus bei 4% in der Kontrollgruppe [57]. Eine andere Erhebung fand Blutungskomplikationen nur bei ASS-Patienten mit verlängerter Blutungszeit [58].

Augenchirurgie: Die Kataraktchirurgie betrifft eine Patientengruppe, die sehr häufig ASS einnimmt. ASS scheint hier nicht mit einem erhöhten Blutungsrisiko einherzugehen [59]. Einschränkend wurde diskutiert, dass in dieser Studie keine Komplikationen auftraten. In diesen Fällen würde eine vermehrte Blutung das Risiko, das Augenlicht zu verlieren, erhöhen [60].

Urologie: Bei urologischen Eingriffen, vor allem an der Prostata, führt die Einnahme von ASS zu einem erhöhten intraoperativen Blutverlust [61–63]. Ala-Opas konnte dies nicht nachvollziehen, bei jeweils 40 Patienten ohne und unter ASS 250 mg/d war der perioperative Blutverlust (TURP) gleich [40]; auch Spinalanästhesien wurden hier offensichtlich komplikationslos unter ASS durchgeführt. Allerdings kam es bei 2 Patienten unter ASS perioperativ zu schweren Blutungen. Entsprechend wurde in einer aktuellen Publikation des Organs der deutschen urologischen Fachgesellschaft das perioperative Blutungsrisiko unter ASS als gering eingestuft, jedoch als inakzeptabel hoch für elektive Eingriffe [64].

Zahn/Kieferheilkunde: Vor Zahnextraktion aller Art sollte ASS nicht abgesetzt werden. Eine vermehrte Blutung scheint nicht zu drohen, und wenn, sind lokale Maßnahmen ausreichend [65].

Desmopressin: Diese Substanz wird eingesetzt bei Diabetes insipidus, bei Hämophilie A und beim von-Willebrand-Jürgens-Syndrom. Es gibt Hinweise, dass der operative Blutverlust bei Patienten unter ASS mit Desmopressin vermindert werden kann [66]. Ebenso scheint es, dass die ASS-bedingte Verlängerung der Blutungszeit mit Desmopressin verkürzt werden könnte [67]. Praktische Empfehlungen, insbesondere für die Pneumologie, lassen sich aus den vorliegenden Daten nicht ableiten. Theoretisch stünde hier ein Antidot zur Verfügung. Praktisch ist die Datenlage nicht ausreichend. Zudem ist zu bezweifeln, dass die erforderlichen Mechanismen in entzündlich- oder neoplastisch verändertem Gewebe ausreichend funktionieren. Zu beachten ist, dass für Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen eine Anwendungsbeschränkung besteht.

Pneumologische Studien

Es gibt keine pneumologischen Arbeiten, die die Fragestellung ASS und das Blutungsrisiko bei bioptischen Verfahren beantworten. Die Dimension des Blutungsrisikos bei bronchoskopischen Biopsien wird nachfolgend zusammengefasst.

Diette u. Mitarb. erfassten prospektiv 720 Fiberbronchoskopien (FOB), einschließlich 38 Untersuchungen transplantiert Lungen [68]. Transbronchiale Biopsien wurden bei 27% nicht-transplantiert Lungen und bei 65% der transplantierten Lungen entnommen. Nach statistischer Bereinigung aller Variablen hatten Lungentransplantatempfänger ein 3fach erhöhtes Blutungsrisiko: 54% vs. 25% hatten Hämoptysen, es wurden durchschnittlich 28 ml vs. 13 ml Blut abgesaugt; die Bronchoskopie wurde 5-mal häufiger wegen starker Blutung abgebrochen, 5% vs. 1%, mit zum Teil mehr als 100 ml Blut. Retrospektiv war ein erhöhtes Blutungsrisiko hier nicht mit der ASS-Einnahme assoziiert. Allerdings war dies auch nicht die untersuchte Fragestellung. ASS wurde meist vor der Untersuchung abgesetzt und/oder die FOB wahrscheinlich bei Patienten unter ASS vorsichtiger und kürzer durchgeführt (persönliche Mitteilung Diette).

Bjortuft konnte prospektiv bei 29 Patienten nach Lungentransplantation versus 22 anderen Diagnosen, wie Sarkoidose, keinen Unterschied bezüglich des Blutungsrisikos nach transbronchialer Biopsie erkennen [69]. Das mittlere abgesaugte Blutvolumen war 7 ml, bei 8% der Patienten waren es 22–61 ml. Es wurde keine Korrelation zur Blutungszeit festgestellt.

In ähnlicher Weise beschreibt Blasco 184 ambulant durchgeführte transbronchiale Biopsien [70]. Bei 18 Patienten wurden 18–100 ml Blut während des Eingriffs abgesaugt, bei 3 Patienten mehr als 100 ml. In dieser Publikation werden die Arbeiten zu den Blutungskomplikationen bei transbronchialer Biopsie von 1974 bis 1986 zusammengefasst. 11616 Fälle mit 165 Blutungskomplikationen entsprechen einer Komplikationsrate von 1,4% [71–88]. Diese Berechnung bekommt ihr Gewicht durch die beiden großen postalischen Anfragen in pneumologischen Zentren durch Herf 1978 und Simpson 1986 mit insgesamt 8837 Fällen und 52 Blutungskomplikationen, entsprechend einer Rate von 0,6%. Erachtet man diese Art der Erhebung durch Fragebogen als nicht konklusiv, so wertet man nur die anderen Studien. Diese ergeben mit 2779 Fällen eine Blutungskomplikationsrate von 4%. Diese Größenordnung bestätigt eine aktuelle Untersuchung von Pue 1995 [89]. Er sah bei 2,8% der transbronchialen Biopsien Blutungen mit mehr als 50 ml.

Kozak und Brath definierten retrospektiv bei 274 Patienten mit 305 flexiblen Bronchoskopien eine Blutung unter 20 ml als leicht, als moderat bei 20–100 ml und als schwer bei über 100 ml [90]. Bei 11% der Patienten nach Biopsie kam es zu Blutungen, davon bei der Hälfte leichtgradig, bei 42% moderat und bei 3% schwergradig.

Das Risiko bedeutsamer Blutungen bei transbronchialer Biopsie liegt um 1–5%, steigt auf bis 15% bei pulmonaler Hypertonie, bis 20% unter Beatmung, bis 25% bei immunsupprimierten Patienten und auf bis zu 45% bei urämischen Patienten [91,92].

Blutungszeit

Die Blutungszeit ist die einzige Methode, die primäre Hämostase und damit die Interaktion von Thrombozyten und Gefäßwand zu erfassen. Sie ist verlängert bei angeborenen und/oder erworbenen Störungen der Thrombozytenfunktion [93]. Es gibt die Empfehlung, vor Operationen oder Probenentnahmen bei Patienten unter ASS die Blutungszeit zu messen. Hier gibt es 3 unterschiedliche Methoden.

Die Blutungszeit kann am volaren Unterarm gemessen werden [94]. Diese Methode wird als Modifikation der Ivy-Blutungszeit oder als Template-Technik beschrieben. Eine Blutdruckmanschette wird auf 40 mm Hg aufgeblasen und die Haut mit einer Lanzette 5 mm lang und 1 mm tief eingeritzt. Manche Autoren geben eine Schnittlänge von 9 mm an, manche inzidieren längs, andere inzidieren quer zum Unterarm, parallel zur Ellenbeuge. Dabei werden die austretenden Blutstropfen in regelmäßigen Abständen (ca. 15–30 s) entfernt, um den Blutungsstillstand sicher erkennen zu können. Hierbei sollte die Blutung weniger als 10 Minuten dauern, im Mittel liegt sie bei 5–6 Minuten.

Unterschiedliche Normwerte und ein unterschiedlicher Einfluss von ASS auf die Blutungszeit hängen von der Tiefe der Inzision, der Inzisionsrichtung (längs vs. quer) und dem Rückstau ab. Mielke beschreibt die wahrscheinlich optimale Methode, um die Auswirkungen von ASS auf die Blutungszeit am sensitivsten zu erfassen. Der Schnitt wird mit einem Gerät durchgeführt (Hemakit, Inc., Malden, Mass., USA). Es wird über 9 mm, 1 mm tief, 5 cm unterhalb der Ellenbeuge, quer und damit parallel zur Ellenbeuge in den lateralen volaren Unterarm eingeritzt. Ein Rückstau mittels Cuff mit 40 mm Hg ist wesentlich. Längsschnitte und Messungen ohne Rückstau scheinen ungeeignet.

Ebenso wird die subaquale Blutungszeit zur Erfassung der Thrombozytenfunktion eingesetzt [95]. Die subaquale Blutungszeit nach Marx erfasst die Blutung am Ohrfläppchen oder der Fingerbeere. Zunächst wird mit Finalgon® hyperämisiert (einmassieren und einige Minuten warten bis zur Rötung). Mit einer V-förmig angespitzten Blutzuckerlanzette (Hämostiletten Asid, Bonz, Unterschleißheim) sticht man das Ohrfläppchen oder die Fingerbeere 4 mm tief an. Das angestochene Ohrfläppchen oder die Fingerbeere werden in ein Wasserglas getaucht, Temperatur 37°C, Glastiefe ca. 5 cm. Der fadenförmige Blutfluss kann im Wasserglas beobachtet werden. Das plötzliche Abreißen des Blutfadens zeigt das Ende der Blutungszeit an. Beim Gesunden beträgt die Blutungszeit bis zu 5 Minuten.

Eine dritte Methode ist die venöse Blutungszeit (VBZ) oder Hämostasezeit [96]. Eine Butterfly-Nadel wird in die Cubitalvene gelegt und das System mit NaCl-Lösung angespült. Anschließend wird die Blutungszeit erfasst. Gesunde Personen bluten hier zwischen 1 und 7 Minuten. Unter ASS stieg die Blutungszeit einheitlich um 30% an. Mielke [32,94] sah mit seiner Technik signifikantere Unterschiede vor und nach ASS, allerdings mit einer querverlaufenden Einritzung in den volaren Unterarm, s. o.

Patienten unter ASS haben eine etwas verlängerte Blutungszeit [58,65,97,98]. Eine Untersuchung zeigte eine deutlich

verlängerte Blutungszeit unter ASS, die nach Absetzen wieder kürzer wurde. Ebenso konnten Sauer [41] u. Mitarb. einen Einfluss von ASS auf die subaquale Blutungszeit nachweisen. Unter ASS 100 und 300 mg/d stieg sie von 140 s auf 240 s. 5% der gemessenen Werte waren im pathologischen Bereich über 360 s. 4 Tage nach Absetzen wurden die Ausgangswerte wieder erreicht. Lawrence [58] sah bei 25% der Patienten, die ASS einnahmen, die Blutungszeit im pathologischen Bereich, bei Ferraris [51] waren es 27%.

Die Messung der Blutungszeit mit und ohne ASS führte jedoch nicht zu einheitlichen Ergebnissen. In der Untersuchung von Williams u. Mitarb. hingegen war die Blutungszeit unter ASS überraschenderweise etwas vermindert, der Unterschied zwischen Placebo und ASS war dabei nicht signifikant [99]. Letzteres ergab auch ein Vergleich der Blutungszeit bei Probanden ohne ASS, mit 300 mg und mit 1200 ASS pro Tag seit Jahren [100]. ASS verlängert die Blutungszeit bei niedrigem Ausgangswert kaum [94].

Ein Zusammenhang zwischen verlängerter Blutungszeit und perioperativem Blutverlust scheint wahrscheinlich, bestätigt sich allerdings nicht einheitlich. Aus zwei Untersuchungen geht hervor, dass eine verlängerte Blutungszeit mit einem erhöhten Blutungsrisiko einherzugehen scheint; dies bestätigt sich nicht in drei anderen Untersuchungen. [58,97,98, 101–104].

Bei Patienten, deren Anamnese bez. einer ASS/NSA-Therapie oder bez. Gerinnungsstörungen leer ist, spielt die Messung der Blutungszeit keine Rolle. Das etwaige Risiko eines vermehrten perioperativen Blutverlustes konnte hiermit bei der genannten Patientengruppe nicht erfasst werden [93].

Andere Thrombozytenaggregationshemmer

Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSA) wirken ähnlich wie ASS. Die Hemmung der Cyclooxygenase-Aktivität in den Thrombozyten durch NSA ist reversibel, bei ASS irreversibel. Die Wirkdauer der NSA variiert. Die meisten NSA wirken weniger als einen Tag, wenige NSA wirken länger, z.B. Piroxicam über 2 Wochen [105].

Die Blutungszeit ist bei ca. 25% der Patienten unter ASS verlängert, hingegen nur bei 10% der Patienten unter NSA. Blutungskomplikationen wurden in einer vergleichenden Untersuchung nur unter ASS mit verlängerten Blutungszeiten beobachtet. ASS und NSA erforderten allerdings eine vermehrte intraoperative Blutstillung durch die Chirurgen [58].

Thienopyridine sind das Ticlopidin und das Clopidogrel. Sie bewirken als Inhibitoren der thrombozytären P2Y₁-Rezeptoren eine Hemmung der Thrombozytenaktivierung. Die Wirkung tritt bei Ticlopidin am 3. Tag ein mit einem Maximum nach 5–7 Tagen. Bei Clopidogrel ist der Wirkungseintritt, abhängig von der Initialdosierung, früher [106]. Für diese neueren Thrombozytenaggregationshemmer liegen keine Untersuchungen zum perioperativen Blutungsrisiko vor. Für das Ticlopidin wird gefordert, es 10 Tage vor operativen Eingriffen abzusetzen. Clopidogrel verlängert nach einer Woche Therapie die Blutungszeit um das 2fache; nach Absetzen dauert es 2 Wochen, bis sich die Blutungszeit wieder normalisiert [107].

Zusammenfassende Beurteilung

Die Fachgesellschaften der operativen Gebiete sprechen keine eindeutigen Empfehlungen aus, ob niedrigdosiert ASS präoperativ abgesetzt werden sollte. Viele Zentren setzen ASS 3–7 Tage vor einem operativen Eingriff ab. Die Qualität der diesbezüglichen Studien ist unbefriedigend. Große prospektive, randomisierte Doppelblindstudien stehen nicht zur Verfügung.

Viele, aber nicht alle Studien, zeigten eine vermehrte intraoperative Blutung oder postoperative Blutungskomplikationen unter ASS. Der Aspekt der Blutstillung findet wenig Beachtung. Bei offenen Wundflächen, wie beim Hüftgelenkersatz, kann mit der bipolaren Diathermie eine vermehrte Blutungsneigung leicht beherrscht werden. Dies ist ein Aspekt, der in den vorliegenden Untersuchungen kaum Beachtung findet, da zwar mehr Blutstillung unter ASS erforderlich werden kann [58], der Einfluss auf den Blutverlust jedoch gering ist.

Für die Pneumologen spielt das allerdings eine Rolle. Intra-bronchial oder transbronchial kann keine rasche Blutstillung mittels Diathermie erfolgen. Ebenso ist dies bei Tumor- oder Pleurabiopsien nicht möglich. Man biopsiert entzündlich oder neoplastisch infiltrierte Gewebe mit entsprechend pathologisch veränderten Blutgefäßen. Hier besteht bereits eine erhöhte Blutungsgefahr im Vergleich zu gesundem Gewebe. Eine vorbestehende lokale Störung der Blutgerinnung wird durch ASS aggraviert.

Nur wenige Patienten unter ASS zeigen eine pathologisch verlängerte Blutungszeit. Eine lineare Beziehung zwischen Blutungszeit und perioperativem Blutverlust ist nicht gegeben. Betrachtet man den Wirkmechanismus von ASS, so ist es verwunderlich, dass nicht alle Untersuchungen eine vermehrte Blutung unter ASS beschreiben. Ebenso zeigte es sich als schwacher Prädiktor operativer Blutungskomplikationen. Betrachtet man die linearen Korrelationen bei den Untersuchungen von Mielke, so scheint diese Diskrepanz methodisch bedingt. Will man die Blutungszeit sinnvoll einsetzen, so muss man im Labor die am besten geeignete Methode nach Mielke präzise umsetzen. Die Methode muss geübt und überwacht werden. Referenzwerte, mit und ohne ASS in unterschiedlicher Dosierung, sind im eigenen Labor zu erstellen. Nur dann ist die Blutungszeit eine gute Methode und kann die zufällige Koinzidenz okkulten Koagulationsstörungen, wie z.B. einen Morbus von Willebrand, demaskieren [108].

Die Entscheidung, ob ASS vor einem Eingriff abgesetzt werden soll, hängt auch vom kardiovaskulären Risiko ab. Die Indikation für ASS muss geprüft werden. Es wird empfohlen, bei mittlerem und hohem kardiovaskulären Risiko niedrigdosiert ASS perioperativ weiterzuführen. Ein hohes Risiko haben Patienten mit instabiler Angina pectoris oder Myokardinfarkt in den vergangenen 30 Tagen. Ein mittleres Risiko besteht nach Herzinfarkt, Schlaganfall oder TIA in der Vorgeschichte [24]. Zusammengefasst kann man sagen, dass akute kardiovaskuläre Ereignisse mit hohem Risiko eine ASS-Pausierung nicht oder kaum erlauben. Im Rahmen der Sekundärprävention ist eine Pausierung in der Regel problemlos möglich, ggf. wird passager heparinisiert. Bei chronischen arteriellen Ver-

schlusskrankheiten ist eine ca. 1wöchige ASS-Pausierung ohne nennenswert erhöhtes Risiko möglich [23].

Bezüglich des Desmopressins, als potenziellem Antidot, können derzeit keine Empfehlungen ausgesprochen werden. Gerade bei Risikopatienten, denen keine ASS-Pause zugeordnet werden kann, besteht für Desmopressin eine Anwendungsbeschränkung.

Schlussfolgerungen für die Praxis

1. Eine vermehrte Blutungsneigung unter ASS besteht zweifelsohne, auch wenn dies nicht in allen Studien zu einer verlängerten Blutungszeit, zu vermehrtem Blutverlust oder zu vermehrten Blutungskomplikationen geführt hat.
2. Intrabronchial und transbronchial ist eine Blutstillung schwierig. Zudem wird in der Pneumologie neoplastisch oder entzündlich alteriertes Gewebe biopsiert. Intrabronchial können Blutungen fatal sein, insbesondere bei eingeschränkter Lungenfunktion und flexibler Bronchoskopie mit kleinem Absaugkanal.
3. Bronchoskopien ohne Biopsieentnahmen sind unter ASS ohne erhöhtes Risiko möglich. Ist eine Biopsie unter ASS unumgänglich, sollte die starre Bronchoskopie in Bereitschaft sein. Hiermit kann effizienter abgesaugt werden und ggf. endoluminal die Blutung gestillt werden.
4. Eine Pausierung der ASS-Therapie über 4–5 Tage ist in der Regel möglich. Eindeutige Ausnahmen sind der akute Myokardinfarkt und die instabile Angina pectoris.
5. Vorausschauend ist eine Probenentnahme zu planen. Rechtzeitig sollte ASS pausiert werden. Die Indikation für ASS ist oft nicht gegeben und muss in diesem Zusammenhang ebenfalls geprüft werden.
6. Im ambulanten Bereich, in dem man mit tiefen Schleimhautbiopsien und transbronchialen Biopsien ohnehin zurückhaltend ist, sollten bei Patienten, bei denen ASS nicht pausiert wurde, keine bronchoskopischen Biopsien erfolgen.
7. Dieselben Schlussfolgerungen gelten für perthorakale Probenentnahmen mit Stanz- oder Hakennadelbiopsien. Hier ist eine Blutstillung nicht möglich. Blutungen in den Pleuraraum könnten Notfalloperationen erforderlich machen.
8. Diese Übersichtsarbeit könnte Anregung und Grundlage für die invasiv tätigen Pneumologen und andere endoskopisch tätige Disziplinen sein, eine Konsensbildung zum Thema zu erzielen. Eine systematische Prüfung des Einflusses von ASS auf endoskopische und perthorakale Biopsien ist anzustreben.

Literatur

- 1 Weil J, Colin-Jones D, Langman M, Lawson D, Logan R, Murphy M, Rawlins M, Vessey M, Wainwright P. Prophylactic aspirin and the risk of peptic ulcer bleeding. *BMJ* 1995; 310: 827–830
- 2 Antiplatelet Trialists Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. *BMJ* 1994; 308: 81–106
- 3 Juul-Moller S, Edvardsson N, Jahnmatz B, Rosen A, Sorenson S, Omblus R. Doubleblind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. *Lancet* 1992; 340: 1421–1425
- 4 The Dutch TIA Trial Study Group. A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs 283 mg a day) in 3131 patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *N Engl J Med* 1991; 325: 1261–1266
- 5 Albers GW. Atrial fibrillation and stroke: three new studies, three remaining questions. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1443–1448
- 6 Burkhard-Meier C, Deutsch J, Erdmann E. Antikoagulation beim Vorhofflimmern. *DMW* 2000; 125: 1267–1271
- 7 Laupacis A, Albers G, Dalen J, Dun MI, Jacobson AK, Singer DE. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 1998; 114 (Suppl 5): 579S–589S
- 8 Altman R, Rouvier J, Curfinkel E, Scazziota A, Turpie AG. Comparison of two levels of anticoagulant therapy in patients with substitute heart valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101: 427–431
- 9 ISIS-2 (Second international study of infarct survival) collaborative group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17 187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; 2: 349–360
- 10 Oler A, Whooley MA, Oler J, Grady D. Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina: a metaanalysis. *JAMA* 1996; 272: 811–815
- 11 Lembo NJ, Black AJ, Roubin GS, Wilentz JR, Mufson LH, Douglas JS jr, King SB. Effect of pretreatment with aspirin versus aspirin plus dipyridamole on frequency and type of acute complications of percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1990; 65: 422–426
- 12 Baim DS, Carrozza JP. Stent thrombosis: closing in on the best preventive treatment. *Circulation* 1997; 95: 1098–1100
- 13 Goldman S, Copeland J, Moritz T, Henderson W, Zadina K, Ovitt T, Doherty J, Read R. Improvement in early saphenous vein graft patency after coronary artery bypass surgery with antiplatelet therapy. *Circulation* 1988; 77: 1324–1332
- 14 Goldman S, Copeland J, Moritz T, Henderson W, Zadina K, Ovitt T, Kern KB, Sethi G. Starting aspirin therapy after operation: effects on early graft patency. Department of veterans affaire cooperative study group. *Circulation* 1991; 84: 520–526
- 15 Goldman S, Copeland J, Moritz T, Henderson W, Zadina K, Ovitt T, Kern KB, Sethi G, Sharma GV, Khuri S. Long-term graft patency (3 years) after coronary artery surgery: effects of aspirin: results of a VA cooperative study. *Circulation* 1994; 89: 1138–1143
- 16 Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing physicians' health study. *N Engl J Med* 1989; 321: 129–135
- 17 Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CA. A prospective study of aspirin use and primary prevention of cardiovascular disease in women. *JAMA* 1991; 266: 521–527
- 18 He J, Whelton PK, Vu B, Klag MJ. Aspirin and the risk of hemorrhagic stroke: a metaanalysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1998; 280: 1930–1935

- ¹⁹ International Stroke Trial Collaborative Group. The international stroke trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997; 349: 1569–1581
- ²⁰ Chinese Acute Stroke Trial Collaborative Group. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997; 349: 1641–1649
- ²¹ Tijssen JPG. Low-dose vs high-dose acetylsalicylic acid, with and without dipyridamole: a review of clinical trial results. *Neurology* 1998; 51 (suppl 3): S15–S16
- ²² Cote R, Battista RN, Abrahamowicz M, Langlois Y, Bourque F, Mackey A and the asymptomatic cervical bruit study group. Lack of effect of aspirin in asymptomatic patients with carotid bruits and substantial carotid narrowing. *Ann Intern Med* 1995; 123: 649–655
- ²³ Awtry EH, Loscalzo J. Aspirin. *Circulation* 2000; 101: 1206–1218
- ²⁴ Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. Guidelines for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 910–948; *Circulation* 1996; 93: 1278–1317
- ²⁵ Fitzgerald GA. Mechanisms of platelet activation. *Am J Cardiol* 1991; 68: 11B–15B
- ²⁶ Hoogendijk EMG, TenCate JW. Aspirin and platelets. *Lancet* 1980; 1: 93–94
- ²⁷ Jaffe EA, Weksler BB. Recovery of endothelial cell prostacyclin production after inhibition by low doses of aspirin. *J Clin Invest* 1979; 63: 532–535
- ²⁸ Walter E. Thrombocytenaggregationshemmung durch Acetylsalicylsäure. Stuttgart, New York: Fischer, 1985
- ²⁹ Patrona C, Collar B, Dalen J, Fuster V, Gent M, Harker L, Hirsh J, Roth G. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects. *Chest* 1998; 114: 470S–488S
- ³⁰ Hirsh J, Dalen JE, Fuster V, Harker LB, Patrona C, Roth G. Aspirin and other platelet-active drugs. *Chest* 1995; 108: S247–S257
- ³¹ Patrona C, Ciabattini G, Patrignani P, Pugliese F, Fillabozzi P, Catella F, Davi G, Forni L. Clinical pharmacology of platelet cyclooxygenase inhibition. *Circulation* 1985; 72: 177–184
- ³² Mielke CH. Aspirin prolongation of the template bleeding time. *Blood* 1982; 60: 1139–1142
- ³³ Roderick PJ, Wilkes HC, Meade TW. The gastrointestinal toxicity of aspirin: an overview of randomised controlled trials. *Br J Clin Pharmacol* 1993; 35: 219–226
- ³⁴ Nawarskas JJ, Spinler SA. Does aspirin interfere with the therapeutic efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertension or congestive heart failure? *Pharmacotherapy* 1998; 18: 1041–1052
- ³⁵ Sandler DP, Burr FR, Weinberg CR. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk for chronic renal disease. *Ann Intern Med* 1991; 115: 165–172
- ³⁶ Lee TH. Mechanism of aspirin sensitivity. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: S34–S36
- ³⁷ Benzon HT, Brunner EA, Vaisrub N. Bleeding time and nerve blocks after aspirin. *Reg Anesth* 1984; 9: 86–89
- ³⁸ Horlocker TT, Wedel DJ, Offord KP. Does preoperative antiplatelet therapy increase the risk of hemorrhagic complications associated with regional anesthesia. *Anesth Analg* 1990; 70: 631–634
- ³⁹ Ruff RL, Dougherty JH. Complications of lumbar puncture followed by anticoagulation. *Stroke* 1981; 12: 879–881
- ⁴⁰ Ala-Opas MY, Grönlund SS. Blood loss in long-term aspirin users undergoing transurethral prostatectomy. *Scand J Urol Nephrol* 1996; 30 (3): 203–206
- ⁴¹ Sauer W, Schwagmeier R, Nolte H. Dauermedikation mit Acetylsalicylsäure – ein Problem für die Regionalanästhesie. *Anaesthesist* 1992; 41: 489–493
- ⁴² An HS, Mikhail WE, Jackson WT, Tolin B, Dodd GA. Effects of hypotensive anesthesia, nonsteroidal antiinflammatory drugs, and polymethylmethacrylate on bleeding in total hip arthroplasty patients. *J Arthroplasty* 1991; 6 (3): 245–250
- ⁴³ Harris WH, Salzman EW, Athanasoulis C, Waltman AC, Baum S, DeSanctis RW. Comparison of warfarin, dextran, aspirin and subcutaneous heparin in prevention of venous thromboembolism following total hip replacement. *N Engl J Med* 1977; 297: 1246–1949
- ⁴⁴ Powers PJ, Gent M, Jay RM, Julian DH, Turpie AG, Levine M, Hirsh J. A randomized trial of less intense postoperative warfarin or aspirin therapy in the prevention of venous thromboembolism after surgery for fractured hip. *Arch Intern Med* 1989; 149: 771–774
- ⁴⁵ Hull R, Delmore TJ, Hirsh J, Gent M, Armstrong P, Lofthouse R, MacMillan A, Blackstone J, Reed-Davis R, Detwiler RC. Effectiveness of intermittent pulsatile elastic stockings for the prevention of calf and thigh vein thrombosis in patients undergoing elective knee surgery. *Thromb Res* 1979; 16: 37–45
- ⁴⁶ Pulmonary Embolism Prevention (PEP) Trial. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin. *Lancet* 2000; 355: 1295–1302
- ⁴⁷ Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy – III. Reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients. *BMJ* 1994; 308: 235–246
- ⁴⁸ Bashein G, Neely ML, Rice AL, Counts RB, Misbach GA. Preoperative aspirin therapy and reoperation for bleeding after coronary artery bypass surgery. *Arch Intern Med* 1991; 151 (1): 89–93
- ⁴⁹ Torosian M, Michelson EL, Morganroth J, et al. Aspirin- and Coumadin-related bleeding after coronary artery bypass graft surgery. *Ann Intern Med* 1978; 89: 325–328
- ⁵⁰ Sethi GK, Copeland JG, Goldman S, Mortiz T, Zadina K, Henderson WG. Implications of preoperative administration of aspirin in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 15–20
- ⁵¹ Ferraris VA, Ferraris SP, Lough FC, Berry WR. Preoperative aspirin ingestion increases operative blood loss after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1988; 45: 71–74
- ⁵² Ferraris VA, Gildengorin V. Predictors of excessive blood use after coronary bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 98: 492–497
- ⁵³ Taggart DP, Siddiqui A, Wheatley DJ. Low-dose preoperative aspirin therapy, postoperative blood loss, and transfusion requirements. *Ann Thorac Surg* 1990; 50: 425–428
- ⁵⁴ Rawitscher RE, Jones JW, McCoy TA, Lindsley DA. A prospective study of aspirin's effect on red blood cell loss in cardiac surgery. *J Cardiovasc Surg* 1991; 32 (1): 1–7
- ⁵⁵ Vuylsteke A, Oduro A, Cardan E, Latimer RD. Effects of aspirin in coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997; 11 (7): 831–834
- ⁵⁶ Bartlett GR. Does aspirin affect the outcome of minor cutaneous surgery? *Br J Plast Surg* 1999; 52: 214–216
- ⁵⁷ Billingsley EM, Maloney ME. Intraoperative and postoperative bleeding problems in patients taking warfarin, aspirin, and NSAID: a prospective study. *Dermatol Surg* 1997; 23: 381–385
- ⁵⁸ Lawrence C, Sakuntabhai A, Tiling-Grosse S. Effect of aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drug therapy on bleeding complications in dermatologic surgical patients. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 988–992

- ⁵⁹ Assia EI, Raskin T, Kaiserman I, Rotenstreich Y, Degev F. Effects of aspirin intake on bleeding during cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 1998; 24: 1243–1246
- ⁶⁰ Kokolakis S, Zafirakis P, Livis-Rollatos G, Ladas I, Damanakis A. Aspirin intake and bleeding during cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 1999; 25: 301–302
- ⁶¹ Gavriiliuk AI. Fibrinolytic haemorrhages in patients with prostatic adenoma treated with acetyl salicylate in the perioperative period. *Vrach-delo* 1987; 1: 96–98
- ⁶² Mongin D, Ville D, Sagnard P, et al. Prevention of venous thrombosis following prostatic transurethral resection (TUR): A comparative study of acetyl-salicylic acid and calcium heparinate. *Agressologie* 1983; 24: 523–525
- ⁶³ Watson CJE, Deane AM, Doyle PT, Bullock KN. Identifiable factors in post-prostatectomy hemorrhage: the role of aspirin. *Br J Urol* 1990; 66: 85–87
- ⁶⁴ Kretschmer V. Perioperatives Blutungsrisiko bei Einnahme von ASS bei urologischen Operationen. *Der Urologe A* 1998; 37 (6): 675–676
- ⁶⁵ Ardekian L, Gaspar R, Peled M, Brener B, Lauder D. Does low-dose aspirin therapy complicate oral surgical procedures. *JAMA* 2000; 131: 331–335
- ⁶⁶ Lethagen S. Desmopressin - a haemostatic drug: state of the art review. *Eur J Anaesthesiol Suppl* 1997; 14: S1–S9
- ⁶⁷ Beck KH, Bleckmann U, Mohr P, Kretschmer V, Huss B. Shortening of acetylsalicylic acid-prolonged bleeding time by means of desmopressin. *Beitr Infusionsther Transfusionsmed* 1994; 32: 437–439
- ⁶⁸ Diette GB, Wiener CM, White P. The higher risk of bleeding in lung transplant recipients from bronchoscopy is independent of traditional bleeding risks. *Chest* 1999; 115: 397–402
- ⁶⁹ Bjortuft O, Brosstad F, Boe J. Bronchoscopy with transbronchial biopsies: measurement of bleeding volume and evaluation of the predictive value of coagulation tests. *Eur Resp J* 1998; 12: 1025–1027
- ⁷⁰ Blasco LH, Hernandez IMS, Garrido VV, Poch EM, Delgado MN, A JA. Safety of the transbronchial biopsy in outpatients. *Chest* 1991; 99: 562–565
- ⁷¹ Pereira W, Kownat DM, Snider GL. A prospective cooperative study of complications following flexible fiberoptic bronchoscopy. *Chest* 1978; 73: 813–816
- ⁷² Ahmad M, Livingstone DR, Golih JA, Mehta AC, Wiedemann HP. The safety of outpatient transbronchial biopsy. *Chest* 1986; 90: 403–405
- ⁷³ Simpson FG, Arnold AG, Purvis A, Belfield PW, Muers MF, Cooke NJ. Postal survey of bronchoscopic practice by physicians in the UK. *Thorax* 1986; 41: 311–317
- ⁷⁴ Hanson RR, Zavala DC, Rhodes ML, Keim LW, Smith JD. Transbronchial biopsy via flexible fiberoptic bronchoscope: results in 164 patients. *Am Rev Respir Dis* 1976; 114: 67–72
- ⁷⁵ Levin DC, Wicks AB, Ellis JH. Transbronchial biopsy via flexible fiberoptic bronchoscope. *Am Rev Respir Dis* 1974; 110: 4–12
- ⁷⁶ Ellis JH. Transbronchial lung biopsy via flexible fiberoptic bronchoscope: experience with 107 consecutive cases and comparison with transbronchial brushing. *Chest* 1975; 68: 524–532
- ⁷⁷ Zavala DC. Diagnostic fiberoptic bronchoscopy: technics and results of biopsy in 600 patients. *Chest* 1975; 68: 12–19
- ⁷⁸ Koerner SK, Sakowitz AJ, Appelmann RI, Becker NH, Schoenbaum SW. Transbronchial biopsy for the diagnosis in sarcoidosis. *N Engl J Med* 1975; 293: 268–270
- ⁷⁹ Joyner LR, Scheinhorn DJ. Transbronchial forceps biopsy through the fiberoptic bronchoscope: diagnosis of diffuse pulmonary disease. *Chest* 1975; 67: 532–535
- ⁸⁰ Zavala DC. Pulmonary hemorrhage in fiberoptic transbronchial biopsy. *Chest* 1976; 70: 584–588
- ⁸¹ Cunningham JH, Zavala DC, Corry RJ, Keim LW. Trepine air drill, bronchial brush, and fiberoptic transbronchial biopsies in immunosuppressed patients. *Am Rev Respir Dis* 1977; 115: 213–220
- ⁸² Feldman NT, Pennington JE, Ehrie MG. Transbronchial lung biopsy in the compromised host. *JAMA* 1977; 238: 1377–1379
- ⁸³ Herf SM, Suratt PM. Complications of transbronchial lung biopsies. *Chest* 1978; 73: 759–760
- ⁸⁴ Anderson HA. Transbronchial lung biopsy for the diffuse pulmonary diseases results in 939 patients. *Chest* 1978; 73: 734–736
- ⁸⁵ Stableforth DE, Knight RH, Collins JV, Heard BE, Clarke SW. Transbronchial lung biopsy through the fiberoptic bronchoscope. *Br J Dis Chest* 1978; 72: 108–114
- ⁸⁶ Poe RH, Utell MJ, Israel RH, Hall WJ, Eshleman JD. Sensitivity and specificity of the nonspecific transbronchial lung biopsy. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119: 25–31
- ⁸⁷ Wall CP, Gaensler EA, Carrington CB, Hayes JA. Comparison of transbronchial and open biopsies in chronic infiltrative lung diseases. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123: 280–285
- ⁸⁸ Mitchell DM, Emerson CJ, Collins JV, Stableforth DE. Transbronchial lung biopsy with the fiberoptic bronchoscope: analysis and results in 433 patients. *Br J Dis Chest* 1981; 75: 258–262
- ⁸⁹ Pue CA, Pacht ER. Complications of fiberoptic bronchoscopy at a university hospital. *Chest* 1995; 107: 430–432
- ⁹⁰ Kozak EA, Brath LK. Do screening coagulation tests predict bleeding in patients undergoing fiberoptic bronchoscopy with biopsy. *Chest* 1994; 106: 703–705
- ⁹¹ Fulkerson WJ. Current concepts: fiberoptic bronchoscopy. *N Engl J Med* 1984; 311: 511–515
- ⁹² Shure D. Transbronchial biopsy and needle aspiration. *Chest* 1989; 95: 1130–1138
- ⁹³ De Caterina R, Lanza M, Manca G, Buti Strata G, Maffei S, Salvatore L. Bleeding time and bleeding: an analysis of the relationship of the bleeding time test with parameters of surgical bleeding. *Blood* 1994; 84 (10): 3363–3370
- ⁹⁴ Mielke CH, Kaneshiro MM, Maher IA. The standardised normal Ivy Bleeding Time and its prolongation by aspirin. *Blood* 1969; 34: 204–215
- ⁹⁵ Marx R. Die Thrombozytenfunktion und ihre Bedeutung für den Hämostasemechanismus. *Therapiewoche* 1968; 18: 2193
- ⁹⁶ Janzarik H, Remy S, Morell S, Pabst W. „Haemostasis time“, a modified bleeding time test and its comparison with the Duke and the Ivy/Template bleeding time. *Blut* 1986; 52: 345–356
- ⁹⁷ Goldsmith SM, Leshin B, Owen J. Management of patients taking anticoagulants and platelet inhibitors prior to dermatologic surgery. *J Dermatol Surg Oncol* 1993; 19: 578–581
- ⁹⁸ Lind SE. The bleeding time does not predict surgical bleeding. *Blood* 1991; 77: 2547–2552
- ⁹⁹ Williams HD, Howard R, O'Donnell N, Findley I. The effect of low dose aspirin on bleeding times. *Anaesthesia* 1993; 48: 331–333
- ¹⁰⁰ Frith PA, Warlow CP. A study of bleeding time in 120 long-term aspirin trial patients. *Thrombosis Research* 1988; 49: 463–470
- ¹⁰¹ Amrein PC, Ellman L, Harris WH. Aspirin induced prolongation of bleeding time and perioperative blood loss. *JAMA* 1981; 245: 1825–1828
- ¹⁰² Ferraris VA, Swanson E. Aspirin usage and perioperative blood loss in patients undergoing unexpected operations. *Surg Gyn Obstet* 1983; 156: 439–442
- ¹⁰³ Ramsey G, Arvan DA, Stewart S, Blumberg N. Do preoperative laboratory tests predict blood transfusion needs in cardiac operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 85: 564–569

- ¹⁰⁴ Gewirtz AS, Miller ML, Keys TF. The clinical usefulness of the preoperative bleeding time. *Arch Pathol Lab Med* 1996; 120 (4): 353–356
- ¹⁰⁵ Bartley GB, Warndahl RA. Surgical bleeding associated with aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory agents. *Mayo Clin Proc* 1992; 67: 402–403
- ¹⁰⁶ Schmidt BMW, Mehling M. Der Einsatz von Thrombozytenaggregationshemmern in der Kardiologie. *Internist* 1997; 38: 1242–1246
- ¹⁰⁷ Caplain H, Cariou R. Long-term activity of clopidogrel: a three-month appraisal in healthy volunteers. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25 Suppl 2: 21–24
- ¹⁰⁸ Stuart MJ, Miller ML, Davey FR, Wolk JA. The post-aspirin bleeding time: a screening test for evaluating haemostatic disorders. *Br J Haematol* 1979; 43: 649–659

Dr. med. P. Hien

Pneumologische Klinik Waldhof-Elgershausen
35753 Greifenstein

E-mail: hien.peter@t-online.de