

5. Diskussion

In der klinischen Routine ist die Alkoholkrankheit eine allgegenwärtige Herausforderung. In chirurgischen Kliniken betreibt jeder 4.-6. Patient chronischen Alkoholkonsum [48]. Dieser kann, wenn er nicht präoperativ diagnostiziert und nicht angemessen interveniert wird, zu schwerwiegenden Komplikationen wie Infektionen, Sepsis, kardialen Komplikationen, Alkoholentzugssyndrom und Blutungskomplikationen führen [64,70,74,75,81,82,83]. Gerade orthopädische Eingriffe verursachen häufig einen hohen Blutverlust [92,84], der mit vielen Risiken wie hämodynamischer Instabilität bis hin zum Schock und transfusionsassoziierten Risiken (Allergie, Anaphylaxie, virale Infektionen) einhergeht. Einige Risiken können durch präoperative Eigenblutspende vermieden werden. Auch sind Transfusionen sehr kostenintensiv. Um den Blutverluste zu minimieren, gibt es mehrere Möglichkeiten, zum Beispiel: intra-/postoperative maschinelle Autotransfusionen von Wund- und Drainageblut, moderne und sorgfältige Operationstechnik des Operateurs, Anästhesie mit kontrollierter Hypotension, Erhaltung der Normothermie, restriktives Transfusionsverhalten und die medikamentöse Beeinflussung der Koagulation und Fibrinolyse [7,92,32]. Ein wichtiger Aspekt in der optimalen Behandlung ist das frühzeitige Diagnostizieren und Therapieren von bereits präoperativ bestehenden Blutungsanomalien.

Aufgrund der bis zu 5fach häufiger auftretenden postoperativen Nachblutung bei chronisch alkoholkranken Patienten [73] und der Aggregationshemmung durch Alkohol [55,56], war es Ziel der vorliegenden Arbeit zu prüfen, ob DDAVP für diese Patienten ein geeignetes Antihämorrhagikum ist, durch dessen Einsatz Blutungskomplikationen verringert und der Transfusionsbedarf an Blutprodukten reduziert werden kann. Bisherige Studien untersuchten die DDAVP-Wirkung bei speziellen Eingriffen wie Herz- [60,52], orthopädischen [2,44,31] oder Leberoperationen [87], oder unter besonderen Umständen wie Urämie [28,91,40], Leberzirrhose [13,1] und Aspirin-induzierter Thrombozytenfunktionsstörung [36,41,51,52,58]. Alkoholranke sind in diesem Zusammenhang noch nicht untersucht worden.

5.1. Diagnose Alkoholkrankheit

Um die Diagnose Alkoholkrankheit zu stellen, nutzten wir zum Screening den CAGE-Fragenkatalog [20] und bei Auffälligkeiten die international angewandten DSM-IV-Kriterien [63]. Zusätzlich wurde die tägliche Alkoholtrinkmenge (g/Tag) anamnestisch erfasst und klinisch etablierte alkoholismusrelevante Laborparameter zur Hilfe genommen [49,33,80]: MCV, GGT, CDT und den BAC. In einer Untersuchung zeigten Schönfeld et al. 1999, dass es sich empfiehlt, den Patienten zu re-evaluieren und ausgiebig zu explorieren, wenn zwei von drei Alkoholparametern pathologisch erhöht sind, da die Sensitivität und Spezifität der genannten Parameter so hoch sind, dass der Bedarf an einer prophylaktischen Behandlung durchaus gegeben sein kann [64]. Gerade die Kombination von anamnestischen Angaben und Laborparametern steigert die Detektionsrate der alkoholkranken Patienten von 16 %, die sonst in der klinischen Routine entdeckt werden, auf bis zu 91 %, wenn alle Parameter kombiniert erhoben werden [76].

Das CDT ist weitgehend als Marker für starken Alkoholkonsum anerkannt [59,65]. Menschen, die für mindestens eine Woche täglich 50 – 80 g Alkohol trinken, haben ein erhöhtes CDT, das sich bei Abstinenz mit einer Halbwertszeit von 15 Tagen oder schneller wieder normalisiert [78,3,69,73]. Das CDT hat bei Männern eine Sensitivität von 64% und eine Spezifität von 94% [64]. Das CDT und die tägliche Alkoholtrinkmenge sind die in unserer Untersuchung am häufigsten signifikant positiven Alkoholismusparameter (siehe Tabelle 4.5.1.2. und 4.6.1.).

Die WHO (2002) definiert einen Alkoholkonsum unter 20 g/Tag als risikolos. Bei einem Konsum von 30 – 60 g/Tag bei Männern und 20 – 40 g/Tag bei Frauen spricht man von einem riskanten (oder starken) Alkoholkonsum [11]. Ein Konsum, der darüber hinausgeht, wird als gefährlicher Alkoholkonsum definiert. Wegen der hohen Relevanz ist das Erfassen der täglichen Alkoholtrinkmenge in Gramm Alkohol am Tag als Teil einer gründlichen Anamnese wesentlich. So enthält eine Flasche Bier (0,5 l) etwa 20 g und eine Flasche Wein (0,7 l) etwa 56 g Ethanol [10]. Der Median der bei uns angegebenen Alkoholtrinkmenge lag in der Gruppe der Alkoholkranken, die mit DDAVP behandelt wurden, bei 33 g/Tag und bei den Alkoholkranken, die mit Placebo behandelt wurden, bei 35 g/Tag. Demnach hat die Hälfte der Patienten, die von uns der Gruppe der Alkoholkranken zugeordnet wurden, einen riskanten Alkoholkonsum angegeben. Jedoch gab es in beiden Gruppen auch Patienten, die keinen täglichen Alkoholkonsum

eingestanden haben, den Laborparametern nach aber einen erhöhten Alkoholkonsum betreiben. Es gibt viele Gründe für Patienten, ihren Alkoholkonsum zu verleugnen, unter anderem spielt die Angst vor Stigmatisierung in der Gesellschaft und vor beruflichen oder versicherungsrechtlichen Konsequenzen immer noch eine große Rolle. Wichtig ist es, dem Patienten im präoperativen Gespräch verständlich zu machen, dass es hier in seinem gesundheitlichen Interesse ist, den realen täglichen Alkoholkonsum anzugeben, damit, wenn nötig, eine prophylaktische Behandlung eingeleitet werden kann.

Die GGT ist ein unspezifischer Parameter für Leberschädigung. Bei einer Erhöhung kann nicht zwischen alkoholischer und nicht-alkoholischer Genese unterschieden werden, dennoch können 50 – 72 % der erhöhten GGT mit exzessivem Alkoholkonsum erklärt werden [65]. Signifikante Unterschiede erreichten wir zwischen den alkoholkranken und nicht-alkoholkranken Patienten, die mit DDAVP behandelt wurden.

Das MCV ist auch ein unspezifischer Parameter. Es ist durch hämatologische Erkrankungen, Vitamin B₁₂- und Folsäure-Mangel und durch chronischen Alkoholkonsum erhöht. Nach einem Monat täglichem Alkoholkonsum von > 60 g/Tag ist das MCV über den Normwert (Normwerte: 86–98 fl) erhöht [86], und es dauert Monate der Abstinenz, bis es sich normalisiert hat [59, 65]. Das MCV ist bei Frauen sensitiver (40 %) als das CDT (29 %) und die GGT (34 %) [67]. Das MCV erreichte keine signifikanten Unterschiede. Der BAC erlaubt Rückschlüsse auf den akuten Zustand des Patienten, unterscheidet aber nicht zwischen akutem oder chronischem Alkoholkonsum. In unserem Patientenkollektiv ergaben sich keine signifikanten Unterschiede, da nur bei einer Patientin ein positiver BAC auffiel.

5.2. Patientenkollektiv, verschiedene Operationen

Von den insgesamt 220 gescreenten Patienten waren alle 60 von uns eingeschlossenen Patienten (29 Männer, 31 Frauen) gesunde ASA 1 und 2 Patienten (American Society of Anesthesiology, Beurteilung des Anästhesisten über den Gesundheitszustand des Patienten), die für einen elektiv orthopädischen Eingriff vorgesehen waren. Es wurden nur ASA 1 und 2 Patienten eingeschlossen, um das Risiko für unerwünschte Nebenwirkungen wie Myokardischämie und Überwässerung so gering wie möglich zu halten. Alle Patienten sollten eine Hüft- oder Kniegelenksendoprothese (TEP) beziehungsweise eine Wirbelsäuleninstrumentation erhalten.

Die Gruppen 1 und 2 unterschieden sich bis auf das Alter der Studienteilnehmer nicht hinsichtlich der Basischarakteristika, ebenso die Gruppen 2 und 4 und die Gruppen 3 und 4, die sich lediglich in der Geschlechterverteilung unterschieden.

Diese Unterschiede haben keine Auswirkung auf die Verwendbarkeit der Daten. Zu beachten ist, dass die vWF-Aktivität im Alter steigt und eine U-förmige Verbindung mit dem Body-Mass-Index besteht [90]. Gerinnungsfaktoren reagieren wie Akut-Phase-Proteine, das heißt, sie steigen bei Entzündungen, Stress und Trauma an [87]. Eine dauerhafte Erhöhung gilt als Risikofaktor für Thrombosen. Die angeborene Verminderung des FVIII führt zur klassischen Hämophilie A, die Verminderung des vWF geht mit dem von Willebrand-Syndrom einher. Die erworbenen isolierten Verminderungen des FVIII sind sehr selten und entstehen durch spontane Inhibitoren des FVIII. Kombinierte Verminderungen von Gerinnungsfaktoren kommen im Rahmen einer disseminierten intravasalen Gerinnung vor [46].

Auf Grund der nicht-geschichtet randomisierten Gruppenzuteilung zur Placebo- oder DDAVP-Gruppe konnte kein Einfluss auf die in den verschiedenen Gruppen unterschiedlichen Operationen und ihre Häufigkeiten genommen werden. So entstand eine ungleiche Verteilung der unterschiedlichen Eingriffe in den einzelnen Untergruppen (siehe Tabelle 5.2). Dies führte zu zum Teil kontroversen Ergebnissen. Ein für die Fortführung der Studie wichtiger Punkt ist, ob es sinnvoller wäre, im weiteren Verlauf nur Knie- und Hüftendoprothesen in die Studie aufzunehmen, um damit vergleichbar schwere Eingriffe zu wählen oder zumindest geschichtet zu randomisieren. Andere Studien haben nicht nur eine Art von Eingriff sondern auch nur ein Operationsteam [92] und strikte Operationsprotokolle gewählt, um eine bessere Vergleichbarkeit zu erreichen.

5.3. DDAVP

DDAVP ist ein antihämorrhagisches Pharmakon, das eine Zunahme der Plasmakonzentration von Gerinnungsfaktor VIII, dem vWF und eine Steigerung der vWF:CBA bewirkt und damit zu einer Verkürzung der Blutungszeit führt [35,52]. Die Gerinnungssteigerung setzt nahezu sofort ein und beruht eher auf einer endogenen Freisetzung von Gerinnungsfaktoren aus Reservoirern als auf einer synthesesstimulierenden Wirkung von DDAVP. Die Freisetzungsorte des FVIII sind wahrscheinlich die Endothelzellen der Lebersinusoiden und für den vWF die Weibel-Palade-Körper des vaskulären Endothels und die Thrombozyten [29].

Eine Untermauerung der antihämorrhagischen Wirkung von DDAVP lieferten Reiter et al., die 2003 das Auftreten von unnormal großen vWF-Multimeren nach DDAVP-Infusion beschrieben [54]. Je größer die vWF-Moleküle sind, desto höher ist die Anzahl an Bindungsplätzen und desto größer die adhäsive Kapazität [21]. Sie konnten zeigen, dass eine inverse Korrelation zwischen den vWF-Spaltung-Proteasen (ADAMTS13) und vWF verwandten Parametern wie das vWF:Antigen (vWF:Ag) und die vWF:CBA bestehen. Diese ADAMTS13 spalten hochmolekulare vWF-Multimeren in intermediäre und niedrig molekulare vWF-Multimeren mit einer geringeren funktionalen Aktivität [54]. Eine reduzierte Aktivität der ADAMTS13 wurde bei Thrombozytopenischer Purpura, metastasierten Malignomen [50], Lebererkrankungen und nach Operationen gefunden [45].

DDAVP ist ein V2-Rezeptor-Agonist, der den hämostatischen Effekt über extrarenale V2-Rezeptoren erzielt. Dies bestätigten Lethagen et al., die zeigten, dass bei Patienten mit einem X-gebundenen nephrogenen Diabetes insipidus, der mit einer Mutation des V2-Rezeptors verbunden ist, durch DDAVP-Gabe keine Steigerung der hämostatischen Variablen erreicht wurde [30,6], anephrische Patienten dagegen normal auf DDAVP reagierten [39,35].

Im Rattenmodell zeigten Peter et al. (2002), dass DDAVP die durch Aspirin induzierte Plättchendysfunktion ohne Beeinflussung des Arachidonsäure-COX-ThromboxanA2-Systems durch Erhöhung von verschiedenen prokoagulatorischen Faktoren normalisiert und die Plättchenfunktion steigern werden konnte [51]. Reiter et al. beobachteten, dass DDAVP im in vitro Modell die durch GPIIb/IIIa Inhibitoren und Aspirin induzierte Plättchendysfunktion beschleunigt normalisiert [53].

Balduini et al. (1999) stellten fest, dass bei Patienten mit einem von Willebrand-Syndrom, Hämophilie A oder dem „gray platelet syndrom“ (Mangel der alpha-Granula in Thrombozyten) durch DDAVP in vitro weder eine Thrombozytenaggregation noch eine Oberflächenexpression aktivierungs-abhängiger Antigene induziert wird, die Kollagen- bzw. ADP- induzierte Thrombozytenaggregation jedoch maximal gesteigert und die Blutungszeit verkürzt wird [14,5]. Lethagen et al. (1992) konnten zeigen, dass die Thrombozytenretention nach DDAVP-Induktion von der Anwesenheit des Thrombozyten-vWF abhängt und der Thrombozytenrezeptor GPIIb/IIIa essentiell für die plättchenstimulierende Wirkung des DDAVP ist, da bei Patienten mit Glanzmann-Thrombasthenie oder durch Einsatz eines monoklonalen Antikörpers gegen GPIIb/IIIa kein DDAVP induzierter Effekt beobachtet werden konnte, wobei diese Wirkung weder über Thrombin noch ADP vermittelt wird [34]. Sie schlossen daraus, dass DDAVP direkt mit Thrombozyten interagiert und deren Aktivierung durch andere Agonisten fördert. Etliche Autoren [43,25] schlugen indirekte Mechanismen für die DDAVP induzierte vWF-Sekretion vor, dass DDAVP eine Mediatorzelle aktiviert, die wiederum ein vWF-releasing-Hormon ausschüttet und damit auf die Endothelzelle einwirkt. Hashemi et al. vermuteten, dass DDAVP Makrophagen stimuliert, einen Plättchen aktivierenden Faktor auszuschütten, der wiederum die Endothelzellen stimuliert, vWF zu sezernieren. Sie konnten aber keine V2-Rezeptoren an den Monozyten nachweisen [25].

Einige Studiengruppen [85,47,8] konnten keine direkte, durch DDAVP induzierte vWF-Freisetzung aus kultivierten Humanen Umbilicalvenen Endothelzellen (HUVEC) feststellen, vermutlich wegen der Abwesenheit des V2-Rezeptors in diesem Gewebe. Kaufmann et al. zeigten 2000 als erste das Vorhandensein des funktionalen V2-Rezeptors in extrarenalem Gewebe, nämlich in den mikrovaskulären Endothelzellen der Lunge (HMVEC-L), aber nicht in den HUVEC. Sie konnten durch Anwendung von Inhibitoren (selektiver V2R-Antagonist SR121463B) zeigen, dass DDAVP direkt über die Aktivierung des V2-Rezeptors zu einer vWF-Sekretion aus den HMVEC-L führte. Dieser Effekt scheint über eine cAMP-Spiegel (Cyclo-Adenosinmonophosphat) vermittelte Signalkaskade abzulaufen, da es durch Blockade der cAMP-Produktion mit Einsatz des Proteinkinase-A-Inhibitors Rp-8CPT-cAMPS zu einem Verlust des DDAVP induzierten vWF-Anstiegs kam [29].

5.4. Faktor VIII, vWF:RCof und vWF:CBA

5.4.1. Faktor VIII

Unsere Ergebnisse zeigten bei den alkoholkranken Patienten, die mit DDAVP oder Placebo behandelt wurden, dass der "Change from baseline" zu allen Messzeitpunkten signifikant höher in der mit DDAVP behandelten Gruppe war. Die Gruppen unterschieden sich zu keinem Zeitpunkt signifikant in ihrer FVIII-Aktivität (siehe Grafik 4.4.2.1.). Diese Werte machen deutlich, wie wichtig die Einführung einer relativen Variable war, um beobachten zu können, welche Veränderung sich innerhalb einer Gruppe ergaben. Die Ergebnisse zeigten deutlich den starken Anstieg der FVIII-Aktivität; 101 % beim Change 2h in der mit DDAVP behandelten Gruppe versus 4,7 % in der mit Placebo behandelten Gruppe. Während die FVIII-Aktivität in der mit DDAVP behandelten Gruppe ihr Maximum 2 Stunden postoperativ erreichte und dann langsam abfiel, stieg sie in der mit Placebo behandelten Gruppe kontinuierlich an und erreichte zum letzten Messzeitpunkt (24h PostOp) sogar eine höhere Aktivität (242,3 versus 285,6 % der Norm).

Der Vergleich der Kontrollgruppen, alkoholranke und nicht-alkoholranke Patienten, die mit Placebo behandelt wurden, zeigte, dass die alkoholkranken Patienten etwas verzögert mit dem Anstieg des FVIII auf das Trauma reagierten. Der Change 2h der nicht-alkoholkranken war signifikant höher (53,8%) als der der alkoholkranken (4,7%) Patienten. Wie bei der vWF:CBA konnte hier diesem langsamen Anstieg durch DDAVP-Gabe entgegen gewirkt werden.

Betrachtet man die Ergebnisse der Gruppen 2 und 4, alkoholranke und nicht-alkoholranke Patienten, die mit DDAVP behandelt wurden, zeigte sich, dass die FVIII-Aktivität zum Messzeitpunkt Op nahezu identisch war. Auch im weiteren Verlauf bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Tendenziell war der Anstieg der FVIII-Aktivität in der Gruppe der alkoholkranken Patienten, die ihren maximalen Wert (291,4 % der Norm) schon 2 Stunden postoperativ erreichten, schneller als der der nicht-alkoholkranken Patienten, die erst 24 Stunden postoperativ ihren höchsten Wert von 263,5 % der Norm erreichten. Die zweite Medikamentengabe schien bei den alkoholkranken im Gegensatz zu den nicht-alkoholkranken Patienten keine weitere Steigerung der FVIII-Aktivität zu bewirken. Mannucci et al. stellten Untersuchungen zur Tachyphylaxie an, bei denen sie belegten, dass die Reaktion auf

die zweite DDAVP-Dosis um etwa 30 % geringer ausfiel als auf die erste Dosis [42]. Lethagen et al. beobachteten ähnliche Ergebnisse bei gesunden Probanden, die mit 10 Dosen DDAVP in 12 Stunden-Intervallen behandelt wurden. Die Reaktion nahm bei der 2. und 3. Dosis ab, um dann ein Plateau zu erreichen. Sie beschrieben auch, dass die Faktorenerhöhung 4 - 5 Stunden anhält, also wesentlich kürzer als bei der Behandlung mit Faktorenkonzentraten (HWZ 8 – 24h) und wohl auf einer Rückverteilung beruht [35]. Durch einen weiteren Messzeitpunkt vor der zweiten Medikamentengabe wäre dieses Phänomen möglicherweise besser zu beurteilen gewesen.

5.4.2. vWF:Ristocetin-Cofaktor

Die Messung der vWF:RCof Aktivität ist historisch gesehen die originale Messmethode zur Darstellung der funktionalen vWF-Aktivität. Probleme dieser Methode sind das fehlende physiologische Korrelat zu der Ristocetin-induzierten Plättchenagglutination, der Bedarf an stabilisierten Plättchen und die optische Methode, die zusammen zu einer niedrigen Reproduzierbarkeit führen. Sowohl die vWF:RCof Aktivität als auch die vWF:CBA geben Aufschluss über den Anteil an hoch- und intermediären vWF-Molekülen, wobei die vWF:CBA spezifischer ist [21].

Unsere Ergebnisse zeigten bei alkoholkranken Patienten, die mit DDAVP oder Placebo behandelt wurden, zum Messzeitpunkt Op (direkt postoperativ) eine signifikant niedrigere vWF:RCof-Aktivität in der später mit DDAVP behandelten Gruppe. Zu den Messzeitpunkten nach medikamentöser Intervention, 2h PostOp ($p=0,055$) und 4h PostOp ($p=0,064$) war die vWF:RCof-Aktivität in dieser Gruppe tendenziell erhöht, erreichte aber kein signifikantes Niveau.

Der "Change from baseline" zeigte signifikant zu jedem Messzeitpunkt den starken Anstieg der vWF-Aktivität nach Medikamentengabe in der mit DDAVP behandelten Gruppe (siehe Tabelle 4.4.2.2). Intraoperativ kann der vWF je nach Intervention durch Verbrauch und Verdünnung abfallen. Postoperativ stieg der vWF in beiden Gruppen an, da Stress und Trauma mit ihren Mediatorfreisetzungen ein Stimulus für die vWF-Sezernierung sind [87]. Der Change 2h der vWF:RCof-Aktivität betrug 14,6 % in der Kontrollgruppe versus 165,2 % in der mit DDAVP behandelten Gruppe. Während die vWF:RCof-Aktivität in der mit DDAVP behandelten Patienten-Gruppe nach dem großen Sprung im Anschluss an die erste Medikamentengabe zu den späteren Messzeitpunkten nur noch leicht anstieg und 24 Stunden postoperativ ihren maximalen

Wert erreichte, stieg die vWF:RCof-Aktivität in der mit Placebo behandelten Gruppe fast linear innerhalb der Versuchsreihe an.

Zwischen den Gruppen 2 und 4, alkoholranke und nicht-alkoholranke Patienten die mit DDAVP behandelt wurden, gab es keine signifikanten Unterschiede in der Reaktion auf DDAVP. Sie reagierten beide wie in der Literatur beschrieben [35] mit einem Anstieg der vWF:RCof-Aktivität. Betrachtet man den präoperativen Wert der alkoholranken Patienten, fällt auf, dass dieser tendenziell höher lag als der der nicht-alkoholranken Patienten. Dies stimmt mit den Ergebnissen von Lisman et al. überein, die zeigten, dass bei Patienten mit Leberversagen der vWF-Plasmaspiegel wesentlich erhöht war [38]. Mannucci und Ferro postulierten 1996, dass dieses Phänomen wahrscheinlich auf einer durch Endotoxine ausgelösten Endotheldysfunktion beruht [23]. Auch wenn bei unseren Patienten die Leberzirrhose (Klassifikation Child B oder C) ein Ausschlusskriterium war und wir deshalb von nur minimaler Leberfunktions-einschränkung ausgehen können, könnten unsere Ergebnisse diese Aussage unterstützen.

Der Vergleich der Kontrollgruppen, Patienten die mit Placebo behandelt wurden, zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den alkoholranken und nicht-alkoholranken Patienten. Die vorher erwähnte präoperativ leicht erhöhte vWF:RCof-Aktivität in der Gruppe der alkoholranken Patienten konnte in der Kontrollgruppe nicht bestätigt werden. Dieses Phänomen scheint daher wahrscheinlich auf unterschiedlich starken Leberfunktionseinschränkungen in den Gruppen zu beruhen.

Während sich bei den Gruppen der alkoholranken Patienten (Behandlung mit Placebo oder mit DDAVP) die Messwerte für die vWF:RCof-Aktivität zu allen Messzeitpunkten des „Change from baseline“ signifikant unterschieden, zeigten sich zwischen den nicht-alkoholranken Patienten, die mit dem Placebopräparat behandelt wurden, und denen, die mit DDAVP behandelt wurden, keine signifikanten Unterschiede. Das könnte darauf hinweisen, dass unter „normalen“ Umständen die physiologische Steigerung der Gerinnungsaktivität nach einer Operation so hoch ist, dass der Effekt durch die DDAVP-Gabe irrelevant wird. Dies würde auch einen Hinweis dafür liefern, warum kontroverse Ergebnisse über die Abnahme des perioperativen Blutverlustes nach prophylaktischer DDAVP-Gabe bestehen [2,24,31,60,61,87]. Möglicherweise waren in den Studien, die positive Ergebnisse geliefert haben, doch Patienten mit einer eingeschränkten Thrombozytenfunktion eingeschlossen oder das Begleiterkrankungsprofil war unterschiedlich. Als weitere Ursache für die signifikanten Unterschiede zwischen den

alkoholkranken und nicht-alkoholkranken Patienten kommt eine mangelhafte oder verzögerte natürliche Reaktion auf das Trauma bei alkoholkranken Patienten in Betracht. Dieser verzögerte Anstieg der vWF:RCof-Aktivität konnte in unserer Untersuchung bei alkoholkranken Patienten durch die Gabe von DDAVP kompensiert werden.

5.4.3. vWF:Collagen Bindungsaktivität

Wie vorher erwähnt ist die am häufigsten genutzte Methode zur Darstellung der funktionellen Aktivität des vWF die Bestimmung der Ristocetin-Cofaktor-Aktivität des vWF in Humanplasma über die Ristocetin-induzierte Plättchenagglutination. Dies entspricht keinem physiologischen Prozess. Die Messung der vWF:CBA dagegen basiert auf einem physiologischen Prinzip, der Interaktion von vWF und Collagen und imitiert so die Bedingungen an einer verletzten Gefäßwand. Die vWF:CBA basiert auf ELISA Technik. Diese Untersuchungsmethode ist sensitiver, hat eine höhere Reproduzierbarkeit und ist einfacher zu standardisieren [66,21,12]. Die Messung der CBA ist zur Diagnose und Differenzierung des von Willebrand-Syndroms gut geeignet und kann zur Abschätzung des Effekts einer Therapie mit DDAVP herangezogen werden. Kallas et al. fanden eine Korrelation von $r = 0,67$ zwischen der vWF:CBA und der vWF:RCof und $r = 0,76$ zwischen der vWF:CBA und dem vWF:Ag bei gesunden Probanden [27]. Bei Patienten mit einem von Willebrand-Syndrom korrelierten die Resultate der vWF:CBA auch gut mit dem vWF:Ag ($r = 0,76$). Nach Behandlung mit DDAVP bei Patienten mit einem Typ I von Willebrand-Syndrom war die Steigerung der vWF:CBA höher als der Anstieg des vWF:Ag, und bei vier von sieben Patienten war die Blutungszeit verkürzt. Dies ist erklärbar durch die Ausschüttung von sehr hochmolekularen Multimeren mit großer funktionaler Aktivität [27].

Die Arbeitsgruppe um Kallas fand ebenfalls heraus, dass sowohl die vWF:RCof, FVIII:C, vWF:Ag als auch das FVIII:Antigen bei gesunden Personen der Blutgruppe 0 um ca. 25% reduziert ist [27]. Ähnliche Ergebnisse erreichten Chng et al. in ihrer Studie über die vWF:CBA und vWF:RCof unterschiedlicher Blutgruppen bei Chinesen [16]. Diese blutgruppenspezifische Differenzierung der Werte konnten hier nicht weiter berücksichtigt werden, da wir die Blutgruppen unserer Patienten nicht mit einbezogen haben.

Vergleicht man die Gruppen 1 und 2 unserer Studie (alkoholranke Patienten, die mit Placebo oder DDAVP behandelt wurden) so zeigte sich, dass die vWF:CBA 2 Stunden postoperativ signifikant höher in der mit DDAVP behandelten Gruppe war. Gleiches gilt auch für den Change 2h-Wert der mit DDAVP behandelten Patienten (siehe Tabelle 4.4.2.3.). Zum letzten Messzeitpunkt (24h PostOp) erreichten beide Gruppen nahezu identische Werte. In der mit DDAVP behandelten Gruppe stieg die vWF:CBA sprunghaft nach der ersten Medikamentengabe an, während die Placebogruppe erst zum letzten Messzeitpunkt (24h PostOp) ihren höchsten Wert erreichte.

Kallas et al. untersuchten die Reaktion der vWF:CBA nach DDAVP-Infusion bei Patienten mit einem Typ I von Willebrand Syndrom. Diese reagierten mit einer Erhöhung der vWF:CBA um das 4,6fache des Ausgangswerts eine Stunde nach der DDAVP-Gabe [27]. Solch eine deutliche Erhöhung konnten wir nicht feststellen, nur eine gute Verdoppelung wurde erreicht. Allerdings hatten unsere Patienten auch wesentlich höhere Ausgangswerte. Ähnliche Werte wie wir fanden Reiter et al., die einen vWF:CBA Anstieg von $0,82 \pm 0,11$ auf $1,77 \pm 0,13$ U/ml bei gesunden Probanden nach DDAVP-Infusion ($0,3 \mu\text{g}/\text{Kg}/\text{KG}$ als Kurzinfusion) feststellten [54]. Da es meines Wissens noch keine Literatur über den Verlauf der vWF:CBA bei alkoholranken Patienten gibt, sind die Ergebnisse dieser Pilotstudie die Ersten und müssen durch weitere Studienresultate in Bezug gesetzt werden.

Der Vergleich der Kontrollgruppen, alkoholranke und nicht-alkoholranke Patienten, die mit Placebo behandelt wurden, zeigte, dass die alkoholranken Patienten verzögert mit einem Anstieg der vWF:CBA auf das Trauma Operation reagierten. Der Change 2h der nicht-alkoholranken Patienten war signifikant höher (54,6%) als der der alkoholranken (4,8%). Erst 24 Stunden postoperativ erreichte die vWF:CBA der alkoholranken und nicht-alkoholranken Patienten vergleichbare Werte. Dieses Ergebnis ist interessant, da durch DDAVP-Gabe, wie im Gruppenvergleich alkoholranke mit DDAVP oder Placebo gezeigt wurde, ja gerade 2 Stunden postoperativ eine akute Erhöhung der vWF:CBA erreicht wurde. So scheint die DDAVP-Gabe bei alkoholranken Patienten eine Möglichkeit zu sein, dieser verzögerten Reaktion entgegen zu wirken, um schon schnell nach der Operation eine gesteigerte vWF:CBA mit einer geringeren Blutungsneigung zu erreichen.

Betrachtet man die Ergebnisse der Gruppen 2 und 4, alkoholranke und nicht-alkoholranke Patienten, die mit DDAVP behandelt wurden, dann unterschieden sie sich 2 Stunden postoperativ signifikant voneinander. Die Gruppe der alkoholranke Patienten erreichte eine signifikant höhere vWF:CBA als die Gruppe der nicht-alkoholranke Patienten, die mit DDAVP behandelt wurden (siehe Grafik 4.6.2.3.). Allerdings gab es zwischen dem Change 2h keine signifikanten Unterschiede. Die nicht-alkoholranke Patienten wiesen einen linearen Anstieg auf, während die Alkoholranke einen sprunghaften Anstieg nach der ersten Medikamentengabe zeigten. Im Endpunkt erreichten beide Gruppen ähnliche Werte.

Vergleicht man die Grafiken 4.6.2.2. und 4.6.2.3., vWF:RCof und vWF:CBA, fällt auf, dass die Ergebnisse, wie vermutet, nicht identisch sind. Die höchste vWF:RCof-Aktivität in der Gruppe der alkoholranke Patienten ging nicht mit der höchsten vWF:CBA einher. Dies spricht für die Ausschüttung von sehr hochmolekularen Multimeren mit großer funktionaler Aktivität nach der ersten Medikamentengabe und für einen späteren Anstieg der geringer funktionalen Multimeren [27]. Auch bei den nicht-alkoholranke Patienten bestand eine Differenz zwischen den beiden Werten. Die präoperativ höhere vWF:RCof-Aktivität (130,2 % der Norm) in der Gruppe der Alkoholranke, die mit DDAVP behandelt wurden, ging nicht mit einer gesteigerten vWF:CBA (0,998 U/ml) einher. Man kann daher vermuten, dass diese vWF-Multimeren nicht zu den funktionell stark aktiven gehören [27,22]. Dies könnte einen Hinweis liefern, warum alkoholranke Patienten, trotz teilweise höherer vWF:RCof-Aktivität, mehr und länger bluten als nicht-alkoholranke Patienten. Die Blutungsneigung der alkoholranke Patienten ist natürlich multifaktoriell bedingt und die vWF-Aktivität nur ein einzelner Bestandteil des Gerinnungssystems.

Um neue Leitlinien für den Einsatz von DDAVP beim alkoholranke Patienten einführen zu können, sind weitere Studien erforderlich. Diese Pilotstudie zeigte, dass beim Alkoholranke durch DDAVP-Gabe eine Steigerung der Gerinnungsfaktoren-Aktivität erreicht wurde. Ob ein Zusammenhang zwischen der Faktoren-Aktivität und dem Blutverlust bestand, ist nicht auswertbar, da für beide Messgrößen unterschiedliche Mess- und Ablesezeitpunkte bestanden. Unsere Ergebnisse geben aber Anlass zu der Vermutung, dass durch die DDAVP-Gabe der Blutverlust bei diesen Patienten reduziert werden kann.

5.5. Blutverlust

Die am besten zu beurteilenden Gruppen sind die alkoholkranken Patienten, die mit Placebo und DDAVP behandelt wurden. Die Verteilung der unterschiedlichen Eingriffe war fast identisch. Die Blutverluste in den beiden Gruppen unterschieden sich am Operationstag ($p=0,041$) und an den späteren Tagen ($p=0,007$) signifikant voneinander. Der Blutverlust nahm in der mit DDAVP behandelten Gruppe schneller ab und fiel geringer aus als in der mit Placebo behandelten Gruppe (siehe Tabelle 4.4.3.). In Anbetracht dieser Ergebnisse ist zu folgern, dass DDAVP bei alkoholkranken Patienten von Nutzen sein kann, da es in unserer Studie den Blutverlust signifikant reduzieren konnte.

Die Gruppen 2 und 4, alkoholranke und nicht-alkoholranke Patienten, die mit DDAVP behandelt wurden, sind auf Grund der ungleichen Verteilung der unterschiedlichen Eingriffe (2 WS / 5 WS) in dieser Fragestellung schwer zu bewerten. Dies fällt schon bei Betrachtung des starken intraoperativen Blutverlustes in der Gruppe der nicht-alkoholkranken Patienten, die später mit DDAVP behandelt wurden, auf (siehe Grafik 4.5.3.). Da der intraoperative Blutverlust der Wirbelsäuleninstrumentation signifikant (Kruskal-Wallis-Test: $P < 0,001$) höher war (Median (Spannweite): 2450 (200 – 3500)) als bei den anderen (Knie- und Hüft-TEP) Eingriffen (Median: zwischen 0 – 1000 (0 – 1900)), kann man den signifikant höheren intraoperativen Blutverlust der nicht-alkoholkranken Patienten im Vergleich mit den alkoholkranken Patienten durch den größeren Anteil an Wirbelsäuleninstrumentationen erklären.

Ebenso problematisch ist der Vergleich der Gruppen 3 und 4, nicht-alkoholranke Patienten, die mit Placebo oder DDAVP behandelt wurden; hier stehen keine Wirbelsäuleninstrumentationen gegen 5 Wirbelsäuleninstrumentationen in der anderen Gruppe. Der höhere Blutverlust in der mit DDAVP behandelten Gruppe wird auch hier durch die ungleiche Eingriffsverteilung zu erklären sein.

Betrachtet man die Gruppen 1 und 3, alkoholranke und nicht-alkoholranke Patienten, die mit Placebo behandelt wurden, so zeigte sich bei einer vergleichbaren Eingriffsverteilung, dass sich die beiden Gruppen zu allen Ablesezeitpunkten, außer am Operationstag, signifikant voneinander unterschieden. Die Gruppe der alkoholkranken

Patienten blutete intraoperativ ($p=0,038$), am ersten postoperativen Tag ($p=0,018$) und auch an den späteren Tage ($p=0,005$) signifikant mehr als die Gruppe der nicht-alkoholkranken Patienten (siehe Tabelle/Grafik 4.7.3.). Der geringere intraoperative Blutverlust der nicht-alkoholkranken Gruppe könnte zum Teil durch die höhere Anzahl an blutarm operierten Knieendoprothesen erklärt werden. Da dieses Operationsverfahren postoperativ stark nachblutet, sollte dieser Umstand zu den späteren Ablesezeitpunkten keine wesentliche Rolle spielen.

Unsere Ergebnisse bestätigen damit, dass alkoholranke Patienten mehr und länger bluten als nicht-alkoholranke Patienten, wie auch schon in zahlreichen anderen Studien beschrieben [64,71,73,75,79].

Die Evaluation des Transfusionsbedarfs gestaltet sich schwierig, da für diese Studie keine speziellen Richtlinien für die Transfusionsindikation bestanden, sondern jeder behandelnde Arzt nach eigenem Ermessen Transfusionen ansetzen konnte. Des Weiteren variierte die Häufigkeit der unterschiedlichen Eingriffe in den verschiedenen Gruppen durch die Randomisierung erheblich.

So wurde in der Gruppe der alkoholkranken Patienten, die mit DDAVP behandelt wurden, insgesamt signifikant ($p=0.011$) weniger Blutprodukte transfundiert (15 TE versus 43 TE) als in der Gruppe der alkoholkranken, die mit Placebo behandelt wurden. Dieser Unterschied bestand jedoch nur vor Verabreichung der Studienmedikation. Der postoperative Transfusionsbedarf beider Gruppen war nicht signifikant verschieden, 8 Transfusionseinheiten (verteilt auf 4 Patienten) in der DDAVP-Gruppe, zu 9 Transfusionseinheiten (verteilt auf 2 Patienten) in der Placebo-Gruppe.

Bei Betrachtung der Kontrollgruppen, alkoholranke und nicht-alkoholranke Patienten die mit Placebo behandelt wurden, so erkennt man, dass die alkoholkranken Patienten signifikant ($p<0,001$) mehr Blutprodukttransfusionen erhalten haben als die nicht-alkoholkranken Patienten (43 TE versus 3 TE). Die nicht-alkoholkranken Patienten benötigten postoperativ keine Blutprodukttransfusion, während in der Gruppe der Alkoholkranken zwei Patienten mit Blutprodukten (1x2 TE und 1x7 TE) behandelt wurden. Dies Ergebnis zeigt, dass bei ähnlicher Eingriffsverteilung, die alkoholkranken Patienten einen höheren Bedarf an Blutprodukten haben, wie es auch durch andere Studien bestätigt wurde [79,82].

Auf Grund des intraoperativ größten Bluttransfusionsbedarfes ist der Zeitpunkt der Medikamentengabe neu zu diskutieren. Andere Studien mit homogeneren Eingriffen

gaben DDAVP zur Narkoseeinleitung [87,92]. Dies konnten wir durch die Heterogenität der Eingriffe nicht praktizieren. Für unsere Studie wurden die Zeitpunkte unmittelbar postoperativ und 12 Stunden postoperativ als optimal für die Medikamentengaben gewählt.

6. Schlussfolgerung

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass DDAVP beim alkoholkranken Patienten zu einer Erhöhung der Gerinnungsfaktoren Aktivität führte.

Des Weiteren konnten wir belegen, dass alkoholranke Patienten einen höheren perioperativen Blutverlust und Bedarf an Blutprodukten hatten. Der perioperative Blutverlust der alkoholkranken Patienten konnte durch DDAVP-Gabe signifikant reduziert werden, diese DDAVP-Gabe schien aber keinen Einfluss auf den Transfusionsbedarf zu haben.

Die Gruppen der alkoholkranken Patienten, die mit Placebo oder mit DDAVP behandelt wurden, unterschieden sich zu allen Messzeitpunkten des „Change from baseline“ für die Parameter FVIII und vWF:RCof signifikant voneinander, während sich zwischen den nicht-alkoholkranken Patienten, die mit Placebo oder mit DDAVP behandelt wurden, keine signifikanten Unterschiede zeigten, mit Ausnahme des Change 24h des FVIII, der signifikant höher in der mit DDAVP behandelten Gruppe war.

7. Zusammenfassung

Die Häufigkeit des chronischen Alkoholkonsums bei chirurgischen Patienten ist hoch. Es ist wichtig, geeignete Algorithmen zur Diagnose und Therapie zu entwickeln und zu etablieren, um diese Patienten rechtzeitig zu identifizieren und adäquat behandeln zu können. Eine besonders für die Chirurgie relevante Komplikation ist die Blutungsneigung durch Thrombozyten- und Gerinnungsfunktionsstörung, die häufig zu einem vermehrten Blutverlust führt. Um dieses Risiko zu reduzieren, haben wir geprüft,

ob durch DDAVP-Gabe bei alkoholkranken Patienten eine Stimulierung der Hämostase erreicht werden kann.

Die Untersuchung wurde als randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Pilotstudie angelegt. 60 ASA 1 und 2 Patienten (29 Männer, 31 Frauen) der orthopädischen Klinik, die eine elektive Hüft- oder Kniegelenks-Endoprothese (TEP) beziehungsweise eine Wirbelsäuleninstrumentation erhielten, wurden eingeschlossen. Davon wurden 33 als alkoholkrank und 27 als nicht-alkoholkrank nach Anwendung der DSM-IV-Kriterien, dem CAGE Fragenkatalog, Erfassung der täglichen Alkoholtrinkmenge und Alkoholismusrelevanter Laborparameter (CDT, GGT, MCV und BAC) identifiziert. Nach Ausschluss von 6 Patienten vor der medikamentösen Intervention erhielten 27 Patienten postoperativ und 12 Stunden später DDAVP (Minirin® Ferring, Kiel, Deutschland) in der üblichen Dosierung von 0,3 µg/Kg Körpergewicht als Kurzinfusion, und 27 Patienten erhielten analog das Placebopräparat (0,9% NaCl). Jedem Patienten wurde perioperativ zu 5 Messzeitpunkten Blut entnommen, und an vier definierten Zeitpunkten wurde der Blutverlust dokumentiert.

Es wurde jeweils die FVIII-, vWF:RCof-Aktivität und die vWF:CBA gemessen. Alle genannten Parameter stiegen 2 Stunden nach der ersten DDAVP-Gabe zwischen 77 – 165 % an, während in der Placebogruppe nur ein Anstieg zwischen 5 – 15 % nach der ersten Medikamentengabe erreicht wurde. Zu den späteren Messzeitpunkten näherten sich die Werte der beiden Gruppen einander an.

So konnte in der vorliegenden Studie gezeigt werden, dass DDAVP beim alkoholkranken Patienten akut zu einer Erhöhung der Gerinnungsfaktoren führte und dass sich dieser Effekt 2 Stunden postoperativ signifikant von der Placebogruppe unterschied. Des Weiteren konnten wir zeigen, dass der perioperative Blutverlust der alkoholkranken Patienten durch DDAVP-Gabe signifikant reduziert werden konnte.