

1. Einleitung

Die Alkoholkrankheit mit ihren Folgen hat eine hohe klinische und ökonomische Relevanz für alle medizinischen Disziplinen. Insgesamt besteht bei ca. 4,6 % der deutschen Erwachsenen (18 – 59 Jahre) ein starker Alkoholkonsum (Männer > 40g Reinalkohol/Tag, Frauen > 20g Reinalkohol/Tag) [10]. In chirurgischen Kliniken betreibt jeder 4.– 6. Patient chronischen Alkoholkonsum. Dies ist eine vergleichbare Prävalenz wie in psychiatrischen, neurologischen und internistischen Kliniken [48]. Alkoholranke Patienten haben ein 2 – 5fach erhöhtes Risiko, schwerwiegende Komplikationen wie Infektionen, Sepsis, Blutungsstörungen, kardiopulmonale Komplikationen oder ein Alkoholentzugssyndrom zu entwickeln [70,74,75,82,83]. Dies führt zu einer verlängerten Krankenhausverweildauer, Intensivbehandlung und Pflege, zu einem erhöhten Transfusions- und Reoperationsbedarf und zu einem massiven ökonomischen Mehraufwand für alkoholranke Patienten [71,74,75,79,82]. Allein für die intensivmedizinische Behandlung entstehen zusätzliche Kosten von 7500 Euro pro alkoholranken Patienten [72,77]. Jeder Alkoholranke verursacht durchschnittliche Jahreskosten von 2000 Euro, dies führt zu einer Gesamtkostensumme von 5,01 Mrd. Euro für die Bundesrepublik (1999) an direkten und indirekten Kosten [57].

Alkoholranke Patienten haben ein 5fach höheres perioperatives Blutungsrisiko als nicht-alkoholranke [73]. In vorangegangenen Untersuchungen lag die Häufigkeit postoperativer Nachblutungen bei alkoholranken Patienten im Mittel bei 25 % [64,68,70,71], während bei den nicht-alkoholranken Patienten nur in 14 % der Fälle eine behandlungsbedürftige Nachblutung auftrat [64]. Ursächlich für die Nachblutungen können Gerinnungsstörungen durch Leberveränderungen [64,82], verlängerte Blutungszeiten und pathologisch veränderte Thrombozyten, die teils durch metabolische Faktoren, teils durch Ethanol selbst bedingt sind [4,18,79], diskutiert werden. Alkohol inhibiert die Thrombozytenaggregation sowohl in vivo als auch in vitro [55,56]. Eine andere Ursache wird in der Thrombozytendysfunktion vermutet, wobei die Genese und die Pathophysiologie noch nicht vollständig bekannt sind.

Desmopressin (DDAVP = 1-Deamino-8-D-Arginin Vasopressin, Minirin®) ist ein synthetisches Analogon des natürlichen Hormons Vasopressin. Die chemische Struktur von DDAVP unterscheidet sich von der des natürlichen Hormons durch Deaminierung

von Homocystein an der Position 1 des Moleküls und Substituierung des L-Arginins an der Position 8 durch D-Arginin.

Vasopressin besitzt neben der antidiuretischen eine starke konstriktorische Wirkung auf die glatte Gefäßmuskulatur. Die Wirkung von Vasopressin wird durch 2 Typen von Rezeptoren vermittelt: die V1-Rezeptor-Aktivierung erfolgt über den Phosphoinositol-Signalweg, die V2-Rezeptoraktivierung erfolgt durch die gesteigerte cAMP-Produktion [62]. V1-Rezeptoren befinden sich in Gefäßmuskelzellen, im Gehirn, in der Adenohypophyse, in den Nieren, in den Hoden, in den Hepatozyten und Thrombozyten, während V2-Rezeptoren in den renalen Tubuluszellen und in den Monozyten vorkommen [88]. DDAVP hat eine stärkere und verlängerte antidiuretische, aber eine deutlich geringere pressorische Wirkung als Vasopressin [35]. DDAVP ist ein primärer V2-Rezeptor-Agonist [60,28].

Therapeutische Anwendung als Antihämorrhagikum findet DDAVP bei leichten Formen der Hämophilie A, beim von Willebrand Syndrom Typ 1 und bei angeborenen und erworbenen Thrombozytenfunktionsstörungen [15,35]. Des Weiteren findet DDAVP therapeutische Anwendung als Antidiuretikum bei Diabetes insipidus und Enuresis. DDAVP ist ein Medikament mit wenigen Nebenwirkungen. Gelegentlich treten leichte Kopfschmerzen, Gesichtsfusch, Tachykardien und leichter Blutdruckabfall auf. Sehr selten treten schwere Flüssigkeitsüberladungen, Hyponatriämie und thrombembolische Komplikationen auf [35]. Jedoch beschrieben Levi et al. (1999) in ihrer Metaanalyse eine 2,4fache Steigerung des Risikos eines perioperativen Myokardinfarkts nach kardiochirurgischen Eingriffen durch Anwendung von DDAVP [37].

Der Einsatz von DDAVP zur Reduktion operativer Blutverluste ohne bekannte Blutungsstörungen wird kontrovers diskutiert. Während nach prophylaktischer Gabe von DDAVP in einigen Untersuchungen eine signifikante Abnahme der Blutverluste festgestellt wurde [31,60,61], konnten andere Studien [2,24,87] keine signifikante Reduktion des Blutverlustes zeigen. Eine Übersichtsarbeit von 18 Studien konnte jedoch veranschaulichen, dass DDAVP Blutverlust und Transfusionsbedarf bei kardiochirurgischen Eingriffen mit übermäßigen Blutverlusten zu reduzieren vermag [14].

DDAVP ist ein geeignetes antihämorrhagisches Pharmakon, das eine Zunahme der Plasmakonzentration von Gerinnungsfaktor VIII (FVIII), dem von Willebrand Faktor (vWF) und eine Steigerung der vWF:Collagen Bindungsaktivität (vWF:CBA) sowie eine Verkürzung der Blutungszeit bewirkt [35].

Gerinnungsfaktor VIII ist ein Alpha-2-Globulin, das durch Thrombin aktiviert wird und eine Schlüsselrolle der intrinsischen Gerinnungskaskade darstellt, da es zur Bildung des Prothrombinasekomplexes beiträgt. Der Hauptsyntheseort ist die Leber. Interessanterweise sind aber beim akuten Leberversagen alle anderen Proteine, die in der Thrombinerzeugung mitwirken - außer FVIII - reduziert [38].

Hollestelle et al. zeigten, dass noch andere Gewebe FVIII messenger RNA produzieren. Es wird diskutiert, ob FVIII nicht nur in den Hepatozyten, sondern auch in den sinusoidalen Endothelzellen gebildet wird und so die FVIII Produktion kompensiert wird, wenn die Leberfunktion eingeschränkt ist. Alternativ bleibt als Erklärung nur der verminderte Abbau [26].

Der vWF ist ein Glykoprotein und setzt sich aus Multimeren unterschiedlicher Größe und Funktionen zusammen. Der niedermolekulare Anteil (Faktor VIII:C) ist für die prokoagulatorische Aktivität verantwortlich. Der hochmolekulare Anteil (vWF oder der Ristocetin-Kofaktor) ist für die Adhäsion der Thrombozyten über Glykoprotein I_b an freiliegenden Kollagenfibrillen und der Thrombozytenaggregation über das Glykoprotein II_b/III_a verantwortlich. Im peripheren Blut übernimmt der vWF eine Transportfunktion, indem er mit dem FVIII einen nicht kovalent gebundenen Komplex eingeht, der den FVIII vor vorzeitigem proteolytischen Abbau schützt. Hauptsynthese-, Speicher- und Freisetzungsort des vWF sind die Weibel-Palade-Körper des vaskulären Endothels und die Thrombozyten [29,9]. Bei Patienten mit Leberversagen ist der vWF-Plasmaspiegel erhöht, wahrscheinlich verursacht durch eine Endotheldysfunktion, die durch Endotoxine ausgelöst wird [23]. Ergebnisse aus Studien über die vWF-Aktivität bei Patienten mit einer Leberzirrhose sind kontrovers. Es gibt Untersuchungen, in denen eine normale [23] und eine reduzierte [19] ristocetinabhängige Plättchenaggregation gefunden worden sind.

Die Bestimmung der vWF:Collagen Bindungsaktivität (vWF:CBA) entspricht mehr der physiologischen Funktion des vWF als die sonst genutzte ristocetinabhängige Plättchenaggregation. Zur Erfassung der adhäsiven Eigenschaften des vWF nutzt man die Bindung des vWF an Collagen [66].

Mannucci et al. beschrieben, dass der Maximaleffekt durch eine i.v.-Dosierung von 0,3 DDAVP µg/Kg Körpergewicht erreicht wurde und die höchste Faktorenkonzentration nach 30 – 60 Minuten auftrat [42]. In einer weiteren Studie von Lethagen et al. (2000) wurde veranschaulicht, dass der Effekt von DDAVP auf die Thrombozytenfunktion drei

Stunden anhält und dass keine Korrelation zwischen der Thrombozytenreaktion und der qualitativen oder quantitativen Veränderung des vWF-Spiegels im Plasma besteht [36].

2. Zielsetzung

In Bezug auf die Effizienz von DDAVP zur Verringerung von postoperativen Blutverlusten bestehen kontroverse Ansichten. Auch die antihämorrhagische Wirkung von DDAVP bei alkoholkranken Patienten ist bisher noch nicht geklärt. Aufgrund der häufiger auftretenden postoperativen Nachblutungen bei alkoholkranken Patienten und der aggregationshemmenden Wirkung von Alkohol, war es das Ziel der vorliegenden Pilotstudie zu prüfen, ob DDAVP für diese Patienten ein geeignetes Antihämorrhagikum ist, durch dessen Einsatz Blutungskomplikationen verringert und der Transfusionsbedarf an Blutprodukten reduziert werden kann.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die perioperativen FVIII-Plasmaspiegel sowie die vWF:RCof und die vWF:Collagen Bindungsaktivität der Patienten gemessen.