

Desmopressin bei Thrombozytenfunktionsstörung: Nachweis des Therapieeffektes mit dem Platelet Function Analyzer PFA-100

Desmopressin in cases of compromised primary hemostasis: monitoring of platelet function with the PFA-100

V. Kretschmer und M. Weippert-Kretschmer

Abteilung für Transfusionsmedizin und Gerinnungsphysiologie, Universitätsklinikum Marburg

Zusammenfassung: Störungen der primären Hämostase stellen perioperativ ein größeres diagnostisches und therapeutisches Problem dar als plasmatische Gerinnungsstörungen. Ihr Nachweis mit Hilfe der üblichen Simplate® Blutungszeit (BZ) ist unzuverlässig. Die Wirksamkeit von therapeutischen Maßnahmen, insbesondere solcher, die den Einsatz von Blutprodukten vermeiden, ist daher im Einzelfall schwer zu beurteilen.

Mit Hilfe des In-vitro-Blutungstests (IVBT) mit dem PFA-100 unter Verwendung der Meßzelle mit Epinephrin (PFA-EPI) wurden Störungen der primären Hämostase perioperativ empfindlich nachgewiesen und der therapeutische Effekt von Desmopressin dokumentiert.

Die häufigste angeborene Störung der primären Hämostase, das von-Willebrand-Syndrom, lässt sich eindeutig sicherer mittels PFA-100 als mit der BZ erfassen. Der im allgemeinen nicht zu einer Verlängerung der BZ führende Effekt niedrig dosierter ASS-Therapie (einmalig 100 mg) kann in 50 % der Fälle nach 4 und 12 Stunden noch mit dem PFA-EPI festgestellt werden. Mit Hilfe von Desmopressin konnten primäre Hämostasestörungen verschiedenster Art (angeborenes und erworbenes vWS, Storage Pool Defekt, ASS-induzierte Störungen der Thrombozytenfunktion, milde Thrombozytopenie, unklare Thrombozytopathien) erfolgreich perioperativ behandelt und Blutungskomplikationen vermieden werden, wenn sich der entsprechende therapeutische Effekt mit Hilfe von PFA-100 (PFA-EPI und/oder PFA-ADP) dokumentieren ließ. Dies war in der Regel der Fall. Allerdings bedarf der IVBT mit dem PFA-100 noch wesentlicher Weiterentwicklung. Für den schon heute sinnvollen Einsatz in der Routinediagnostik sind jedoch besondere methodische Aspekte zu berücksichtigen.

Desmopressin ist bei Diabetes insipidus ein seit langem bewährtes Therapeutikum. Darüber hinaus besitzt Desmopressin eine ausgeprägte hämostyptische Wirkung. Es bewirkt die Ausschüttung des von-Willebrand-Faktors (vWF), v.a. der großen Multimeren sowie des plasmatischen Gerinnungsfaktors VIII:C aus den Endothelzellen, so daß es innerhalb von 0,5 - 1 Stunden zur Verdopplung bis Vervielfachung ihrer Konzentrationen im Plasma kommt.

Anerkannte Indikationen für die Anwendung von Desmopressin als Hämostatikum sind milde bis mittelschwere Formen der Hämophilie A und des von Willebrand-Syndroms. Daneben sprechen eine Reihe von Mitteilungen dafür, daß Desmopressin auch bei anderen angeborenen und v.a. erworbenen Thrombozytenfunktionsstörungen, z.B. durch Medikamente, v.a. Acetyl-Salicylsäure (ASS) und andere nichtsteroidale Antiphlogistika sowie bei kardiopulmonalem Bypass, Leberzirrhose und Urämie eingesetzt werden kann (1, 2, 24, 25, 30, 31, 34, 35, 38). Der genaue Wirkungsmechanismus ist dabei nicht völlig geklärt (13). Für den Kliniker besteht v.a. das Problem, den therapeutischen Effekt im Einzelfall zu objektivieren, da die Entscheidung zur Operation oder anderen invasiven Maßnahmen, z.B. der Peri- oder Epiduralanästhesie, davon abhängig ist. Die Bestimmung der in vivo Blutungszeit ist auch als standardisierter Test, z.B. als „Simplate Time“, zu wenig sensitiv und durch seine Variabilität zu unzuverlässig. Andererseits besteht v.a. infolge der breiten Anwendung von Thrombozytenaggregationshemmern zunehmend die Notwendigkeit, unmittelbar perioperativ Störungen der primären Hämostase zu erfassen und adäquat zu behandeln.

Mit dem In-vitro-Blutungstest (IVBT, Thrombostat 4000) existiert seit Mitte der 80er Jahre eine Methode (15, 16, 19), welche die primäre Hämostase ex vivo simuliert und dadurch sehr spezifisch und sensitiv

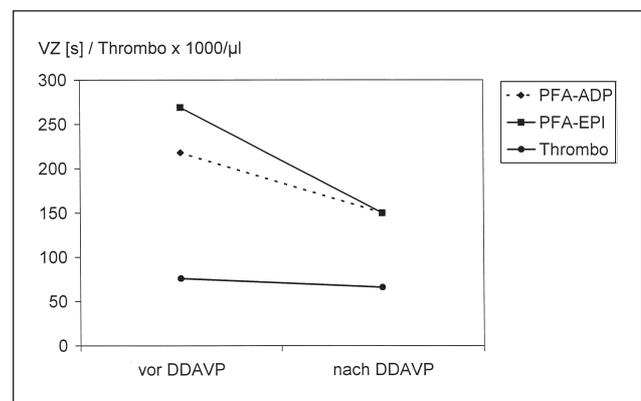


Abbildung 1: Desmopressin-Effekt im PFA-100 bei Thrombozytopenien (VZ = Verschußzeit)

Veränderungen der nicht-vaskulären primären Hämostase erfaßt. Der Test wird nicht durch plasmatische Gerinnungsstörungen (einschließlich Heparin) beeinflusst (20). Mit dem IVBT gelang es uns in den letzten 10 Jahren sehr erfolgreich, Störungen der nicht-vaskulären primären Hämostase zu diagnostizieren bzw. auszuschließen und therapeutische Maßnahmen, insbesondere den Einsatz von Desmopressin, zu kontrollieren. Seit ca. 2 Jahren steht mit dem Platelet Function Analyzer PFA-100 ein Nachfolgeverfahren für die Routinediagnostik zur Verfügung. Im folgenden soll über unsere Erfahrungen mit dem IVBT, v.a. mit dem PFA-100, berichtet und der Stellenwert für den routinemäßigen Einsatz in der Klinik diskutiert werden.

Material / Methode

Patienten / Probanden

Analysiert wurden Daten von gesunden Probanden vor und nach ASS-Einnahme, Patienten mit Thrombozytopenie unterschiedlicher Ursache, mit mittelschwerem und mildem von-Willebrand-Syndrom (vWS), ein Patient mit erworbenem vWS im Rahmen einer benignen Gammopathie, Patienten mit Storage Pool Defekt sowie Patienten unter ASS-Therapie.

Tabelle 1: Normalwerte für PFA-100 (Mittelwert + Standardabweichung) (VZ = Verschlusszeit)

Messzelle	N	VZ [s]	V [µl]
PFA-EPI	108	107 + 17	328 + 42
PFA-ADP	108	90 + 14	275 + 24

IVBT mit dem PFA-100 (Dade-Behring, Marburg)

Zitratblut (1:10) wird unter konstantem Sog von 40 mmHg durch eine Stahlkanüle (innerer Durchmesser 200 µm) gesaugt und passiert anschließend eine poröse Nitrocellulosemembran mit einer zentralen Apertur (150 µm). Je nach verwendeter Einmalmesszelle ist die Membran mit Kollagen plus ADP oder Kollagen plus Epinephrin beschichtet. Die Thrombozyten werden, wie bei Verletzung eines Blutgefäßes am freigelegten Subendothel, an der Kollagen-beschichteten Membran aktiviert. Infolge von Plättchenadhäsion und -aggregation verschließt sich die Filterapertur, so daß sich der Blutstrom vermindert und schließlich sistiert. Die Zeit vom Teststart bis zum Verschluss der Apertur, die sog. Verschlusszeit (VZ), wird ermittelt. Darüber hinaus werden Blutfluß und Blutvolumen (V) graphisch gegen die Zeit dargestellt. Als Variable gehen Thrombozytenzahl und -funktion sowie die Fließeigenschaften (Hämatokrit, Viskosität) des Blutes ein. Letztere werden zusätzlich rein physikalisch durch den „Initial Flow“ beschrieben. Die an 108 gesunden Probanden ermittelten Normalwerte sind Tabelle 2 zu entnehmen.

Tabelle 2: IVBT mittels Thrombostat 4000 (TST-CaCl₂) und PFA-100 (PFA-EPI) sowie Blutungszeit (BZ) bei mittelschwerem und leichtem von-Willebrand-Syndrom (VZ: n = normal, (↑) = leicht pathologisch, ↑ = pathologisch, ↑↑ = deutlich pathologisch, ↑↑↑ = stark pathologisch).

Typ/ Schwere	vWF:RCo [%]	TST- CaCl ₂	PFA-EPI	BZ
2M - mittel	7	↑↑↑	↑↑↑	0
1 - mittel	7	↑↑↑	↑↑↑	n
1 - mittel	15	↑↑↑	↑↑↑	n
2A - mittel	14	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑
1 - mittel	21	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑
1 - mittel	14	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑
1 - mittel	16	↑↑↑	↑↑↑	↑
1 - mittel	15	↑↑↑	↑↑↑	n
2M - mittel	33	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑
1 - mittel	18	↑↑↑	↑	↑↑
1 - leicht	25	↑↑↑	(↑)	n
2B - leicht	33	↑↑	↑↑↑	n
1 - leicht	30	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑
1 - leicht	44	n	(↑)	n
1 - leicht	42	n	(↑)	n
1 - leicht	28	n	(↑)	n

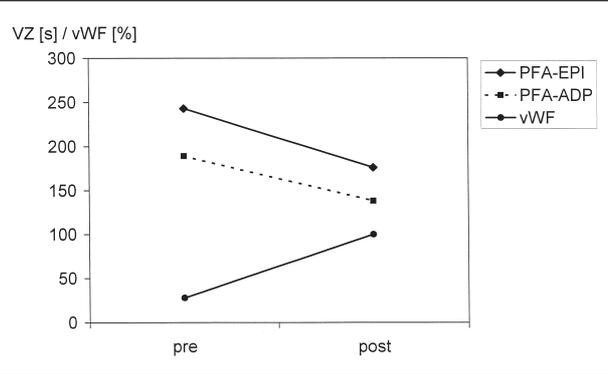


Abbildung 2: IVPT mit PFA-100 bei einem Patienten mit vWS Typ 1 bei Substitution von vWF-Konzentrat (Haemate®)

IVBT mit dem Thrombostat 4000

Ergebnisse mit dem Thrombostat 4000 werden in dieser Arbeit nur zur Verdeutlichung der Befunde mit dem PFA-100 herangezogen, da sich das Testprinzip nicht unterscheidet. Da das Gerät heute nicht mehr verfügbar ist, wird auf methodische und technische Erläuterungen verzichtet und auf frühere Publikationen verwiesen (10, 20).

Blutungszeit

Die Bestimmung der Blutungszeit erfolgte bei Patienten und Normalpersonen mit dem Simplate-Schnäpper® (Organon Teknika GmbH, Eppelheim) nach den Vorgaben des Herstellers: Stauung am Oberarm mit Blutdruckmanschette (40 mmHg), horizontale Schnittführung proximal an der Volarseite des

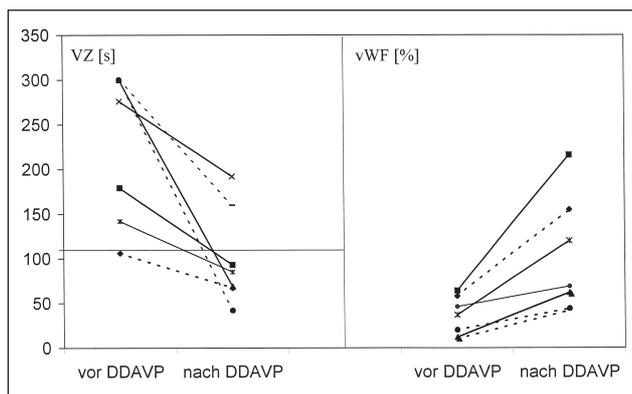


Abbildung 3: IVBT mit PFA-100 (ADP) bei 7 Patienten mit vWS bei Behandlung mit Desmopressin

Unterarmes. Die Anzahl der Untersucher beschränkte sich in den verschiedenen Untersuchungsreihen jeweils auf maximal zwei Personen. Nach 20 Minuten wurde abgebrochen (Meßgrenze). Als oberer Normalwert wurde an 30 gesunden Blutspendern mit unauffälliger Blutungsanamnese, die in den letzten 2 Wochen keine Medikamente eingenommen hatten, eine Zeit von 8,5 Minuten ermittelt.

Ergebnisse

Thrombozytopenie

Oberhalb von 100.000 Thrombozyten/ μ l ist die VZ des PFA-100 von der Thrombozytenzahl weitgehend unabhängig. Die VZ korreliert mit Plättchenfunktion und Fließeigenschaften des Blutes. Von 100.000 Thrombozyten/ μ l abwärts korreliert die VZ auch mit der Thrombozytenzahl. Etwa ab <50.000 Thrombozyten/ μ l werden der Verschluss der Filterapertur instabil und die Meßergebnisse unzuverlässig. Daher eignet sich der PFA-100 mit den derzeit zur Verfügung stehenden Meßzellen nicht für die Beurteilung der Thrombozytenfunktion bzw. des Blutungsrisikos von Patienten mit Knochenmarkaplasie bei Thrombozytenwerten unterhalb von 30.000/ μ l. Allerdings kann der PFA-100 in diesem Bereich einen diagnostischen Beitrag zur Differenzierung zwischen Thrombozytopenie infolge Knochenmark-Hypoplasie und Immunthrombozytopenie leisten. Bei Immunthrombozytopenie zirkulieren junge, in der Regel besonders aktive Thrombozyten, die auch in geringerer Zahl noch eine gute primäre Hämostase ermöglichen.

Perioperativ ist eine adäquate primäre Hämostase im allgemeinen nur dann gewährleistet, wenn >50000 Thrombozyten/ μ l von normaler Funktion vorhanden sind. Mit dem PFA-100, insbesondere in seiner weniger sensitiven Testmethode mit ADP, ist es daher durchaus möglich nachzuweisen, ob eine ausreichende primäre Hämostase durch die zirkulierenden Thrombozyten unter den bestehenden Verhältnissen (Hämatokrit, Medikamente, Infusionslösungen, Anästhetika) gegeben ist. Insbesondere kann auch der

Effekt von Thrombozytentransfusionen in diesem kritischen Grenzbereich kontrolliert werden.

In gleicher Weise kann mit Hilfe des PFA-ADP nachgewiesen werden, daß durch Desmopressin bei einer Thrombozytopenie eine Verbesserung der primären Hämostase erreicht werden kann. Wie in Abbildung 1 dargestellt, bewirkt die Desmopressinapplikation eine deutliche Verkürzung der VZ im PFA-100.

Von-Willebrand-Syndrom (vWS)

Das angeborene vWS wird mit dem PFA-100, v.a. mittels der sensitiveren Testmethode mit Epinephrin, entschieden sicherer als mit Hilfe der Blutungszeit (BZ) erfaßt (Tab. 3). Selbst mittelschwere vWS mit 5-25 % Aktivität des von-Willebrand-Faktors (vWF) wurden mit der BZ nicht erkannt. Von den 6 Fällen mit mildem vWS hatte nur einer eine verlängerte BZ, während der PFA-100 in allen Fällen zumindest leicht verlängerte VZ ergab. Der PFA-100 mit Epinephrin war sogar dem IVBT mit dem Thrombostat überlegen.

Tabelle 3: Nachteile In-vivo-Blutungszeit (BZ)

- Hohe Variabilität, zahlreiche Variablen
- Schnittrichtung, -tiefe
- Hautdicke, -temperatur, -durchblutung etc.
- Venöse Stauung
- Untersucher
- Geringe Sensitivität
- Zeit- und personalaufwendig
- Anwendung nur begrenzt möglich

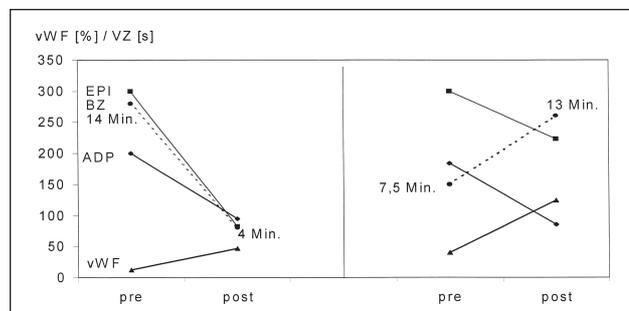


Abbildung 4: Zwei Patienten mit vWS bei Behandlung mit Nasenspray Octostim

Mit dem PFA-100 läßt sich auch der therapeutische Effekt der präoperativen Behandlung mit vWF-Konzentrat (Haemate®) und Desmopressin kontrollieren (Abb. 2 und 3). Desmopressin hob den vWF Spiegel im Plasma an, gleichzeitig verkürzte sich die VZ im PFA-100 deutlich. Bei entsprechender Verkürzung der VZ im PFA-ADP konnten die operativen Eingriffe ohne Blutungskomplikationen durchgeführt werden.

Wie sich mittels PFA-100 zeigen läßt, ist Desmopressin auch als Nasenspray sehr effektiv. Ein in Deutschland unmittelbar vor seiner Zulassung stehender Nasenspray Octostim (Ferring) wurde zwei Patienten

mit vWS appliziert (Abb. 4). Mit dem durch Desmopressin erreichten Anstieg des vWF verkürzte sich die VZ deutlich. Dagegen ließ sich dieser eindeutige therapeutische Effekt nur in einem der beiden Fälle auch in der BZ nachweisen.

Ein besonderes therapeutisches und diagnostisches Problem stellte ein erworbenes vWS im Rahmen einer benignen Gammopathie dar. Durch beschleunigte Elimination infolge eines monoklonalen Antikörpers gegen vWF bestand ein Mangel an vWF (<10 %) und dadurch eine ausgeprägte Blutungsneigung. Die perioperativ notwendige Therapie mit ivIgG, Desmopressin und vWF-Konzentrat konnte mit Hilfe des PFA-100 hämostaseologisch auf einfache Weise adäquat überwacht werden (17).

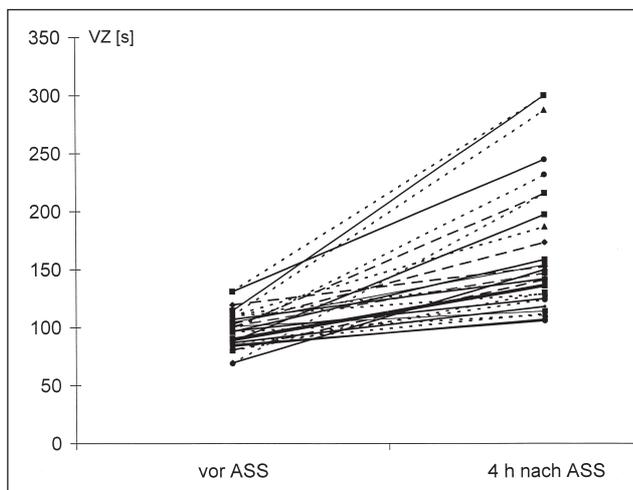


Abbildung 5: Nachweis ASS-induzierter Thrombozytenfunktionsstörung mit dem PFA-100 (Epinephrin) bei 30 gesunden Probanden 4 Stunden nach 100 mg ASS

ASS

Vier und 12 Stunden nach einmaliger Einnahme von ASS zeigten 50 % der gesunden Probanden eine pathologische Verlängerung der Verschlusszeit im PFA-EPI (Abb. 5), in keinem Fall dagegen im PFA-ADP (18). Bei direktem Vergleich des PFA-EPI mit dem IVBT-CaCl₂ unter Verwendung des Thrombostat 4000 erwies sich der Vorläufertest eindeutig sensitiver bzgl. des Nachweises des ASS-Effektes (100 %).

Wir konnten mit Hilfe des PFA-100 zeigen, daß sich durch i.v. Applikation von Desmopressin bei ASS-bedingter Thrombozytenfunktionsstörung für mehrere Stunden eine Normalisierung der primären Hämostase erreichen läßt (Abb. 6).

Storage Pool Defekt

Die verschiedenen Formen des angeborenen und erworbenen Storage Pool Defektes werden unterschiedlich sensitiv mittels PFA-100 nachgewiesen. Sie sprechen meist gut, wie im dargestellten Fall (Abb. 7), auf Desmopressin an. Vergleichbare Ergebnisse beobachteten wir auch bei anderen, z.T. nicht eindeutig klassifizierbaren Störungen der Thrombozytenfunktion.

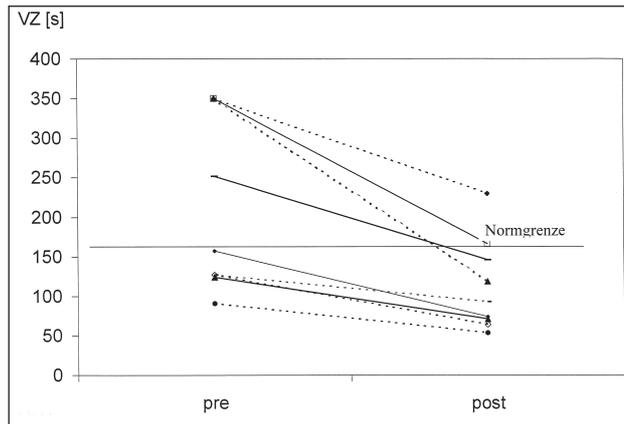


Abbildung 6: Nachweis des Desmopressin-Effekts bei 9 Patienten unter ASS-Dauertherapie mit dem PFA-100 (Epinephrin)

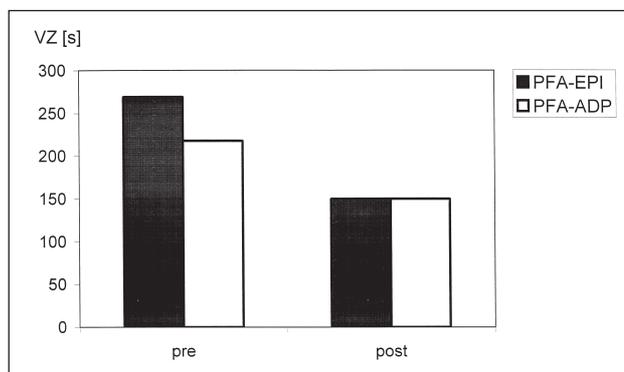


Abbildung 7: Nachweis des Desmopressin-Effekts bei einem Fall mit Storage Pool Defekt

Diskussion und Schlussfolgerungen

Primäre Hämostasestörungen spielen heute perioperativ wahrscheinlich eine größere Rolle als plasmatische Gerinnungsstörungen (33). Daher ist ein einfacher Screening-Test wünschenswert, der relevante Störungen der primären Hämostase auszuschließen vermag. Die Messung der in vivo BZ ist auch standardisiert als Simplate® Time zu unzuverlässig, weil sie im Einzelfall durch zu viele Variable beeinflusst wird (Tab. 3) (9, 29, 32). Der IVBT mit dem PFA-100 kann die BZ ersetzen, wenn systemische vaskuläre Störungen als Ursache von Hämostasestörungen zu vernachlässigen sind. Systemische vaskuläre Hämostasestörungen kommen jedoch nur extrem selten vor. Lokale vaskuläre Störungen, z.B. im entzündlich veränderten Operationsgebiet, korrelieren nicht mit der Blutungszeit der Haut.

Wie die beschriebenen Beispiele zeigen, lassen sich die verschiedensten Störungen der primären Hämostase mit dem IVBT gut nachweisen. Allerdings wurde der ASS-Effekt in dem Vorgängerverfahren (Thrombostat 4000) mit der sensitiveren der beiden Testvarianten (IVBT-CaCl₂) deutlich sicherer nachgewiesen (18, 19). Die geringere Sensitivität des PFA-100 für ASS erscheint zunächst als Nachteil. Eigene Unter-

suchungen bei urologischen Operationen zeigten jedoch, daß perioperativ keine relevante Vermehrung der Blutungsneigung festzustellen war, wenn der ASS-Effekt nur mittels dieser sensitiveren Testvariante nachweisbar und die BZ normal war (33). Dies ist in Einklang mit den Ergebnissen von *Lawrence et al.* 1994, die nur in 25 % der Patienten, die zwischen 75-600 mg ASS (Mittel 150 mg) pro Tag einnahmen, eine verlängerte BZ fanden und nur bei verlängerter BZ vermehrte Blutungsneigung bei Operation von Hauttumoren beobachteten (22). Es ist jedoch noch einmal hervorzuheben, daß auf Grund der methodischen Schwächen der Blutungszeitbestimmung in der Klinik ein Normalwert eine tatsächlich bestehende relevante Blutungsneigung nicht ausschließt. Mit 50 % Nachweisbarkeit einer Thrombozytenfunktionsstörung 4 und 12 Stunden nach einmaliger Einnahme von 100 mg ASS erscheint uns der PFA-100 mit Epinephrin zur Beurteilung der ASS-bedingten Blutungsneigung ausreichend sensitiv. Allerdings sind klinische Studien erforderlich, um diese Annahme zu belegen.

Die häufigste angeborene Störung, die mit gestörter primärer Hämostase einhergeht, ist das vWS. Als leichte bzw. sehr milde Form kommt es bei 1-2% der Bevölkerung vor. Die Eigen- und Familienanamnese ist im allgemeinen unauffällig, weil die vermehrte Blutungsneigung erst in Verbindung mit weiteren Störungen der Hämostase (z.B. durch Medikamente, Blutverdünnung) bzw. bei großen Wundflächen zutage tritt. Mit dem PFA-100 unter Verwendung der sensitiveren Testvariante (PFA-EPI) werden alle Formen des angeborenen vWS (außer Typ 2N) sehr empfindlich und eindeutig zuverlässiger als mit der BZ nachgewiesen (36). Unsere Untersuchungsergebnisse hierzu wurden inzwischen auch von anderen Gruppen bestätigt (14). Nach *Budde et al.* 1998 soll dagegen v.a. eine Form des erworbenen vWS, welches mit hoher Konzentration des vWF, aber Verminderung der großen Multimeren einhergeht (Typ 2B), die insbesondere bei Herzklappenfehlern gehäuft beobachtet wird, mit dem PFA-100 nicht adäquat erfasst werden (3). Die zugrundeliegende Untersuchung wurde jedoch nur mit der weniger sensitiven Testvariante (PFA-ADP) durchgeführt, die auch milde Formen des angeborenen vWS nicht erfaßt. Inzwischen konnten wir bei einer Patientin mit Mitralklappenfehler und wiederholten Nachblutungen nach Herzkatheteruntersuchungen mit Hilfe des PFA-100 eine zunächst unklare Thrombozytenfunktionsstörung feststellen. Weitere Untersuchungen ergaben bei sehr hoher Konzentration des vWF den typischen Multimerendefekt wie bei Typ 2B.

Wie in diesem Beitrag an einem einzelnen Beispiel gezeigt, können auch andere angeborene und erworbene Thrombozytopathien mit dem PFA-100 relativ sicher nachgewiesen werden. Der Storage Pool Defekt macht zeitweise allerdings diagnostische Probleme. Bei Blutungsanamnese und unauffälliger plasmatischer Gerinnung sind daher auch bei unauffälligem PFA-100-Befund weitergehende Untersuchungen (z.B. Thrombozytenaggregation) erforderlich.

Wie schon früher mitgeteilt, läßt sich mit dem IVBT auch der negative Effekt einer Hämodilution auf die primäre Hämostase nachweisen (11), wobei die verschiedenen Dilutionsmedien ganz unterschiedliche Wirkung zeigen (12).

Medikamentös verursachte Störungen der primären Hämostase können am einfachsten durch Weglassen der ursächlichen Medikamente behoben werden. Nach niedrig dosierter ASS-Therapie (≤ 100 mg/die) reichen im allgemeinen ASS-freie Intervalle von 3 Tagen, um eine ausreichende primäre Hämostase zu gewährleisten (21). Bei höherer Dosierung sind Intervalle von 5-7 Tagen erforderlich. Wenn diese Intervalle nicht sicher eingehalten werden können oder die primäre Hämostase durch andere Ursachen gestört ist, kann diese durch verschiedene therapeutische Ansätze positiv beeinflusst werden: Erhöhung der Blutviskosität bzw. des Hämatokrits, Thrombozytentransfusion, Applikation von vWF-Konzentrat, Antifibrinolytika und Desmopressin. Wegen der mit der Transfusion von Blutprodukten einhergehenden Risiken sind Therapiekonzepte unbedingt zu bevorzugen, bei denen auf die Applikation von Blutprodukten verzichtet werden kann. Dies trifft v.a. für den Einsatz von Desmopressin zu. Desmopressin kann bei fast allen angeborenen und erworbenen Thrombozytenfunktionsstörungen mit gutem Erfolg eingesetzt werden. Der therapeutische Effekt läßt sich mit dem PFA-100 gut dokumentieren, weshalb sich das Verfahren für die perioperative Therapiekontrolle anbietet. Bei der Einschätzung der therapeutischen Wirkung ist jedoch zu berücksichtigen, daß eine zwischenzeitlich erfolgte Hämodilution den positiven Effekt von Desmopressin reduziert.

Selbst bei milder Thrombozytopenie (30.000 -100.000 Thrombozyten/ μ l) kann Desmopressin erfolgreich und als Alternative zur Thrombozytentransfusion eingesetzt werden. Diese Indikation besteht insbesondere bei Ösophagusvarizen-Blutung, zumal neben der Thrombozytopenie oft auch eine Funktionsstörung der Thrombozyten vorliegt und Thrombozytentransfusionen nur von begrenzter Wirkung sind.

Der therapeutische Effekt von Desmopressin korreliert offensichtlich mit der Konzentration des vWF (1, 38). Dieser wird individuell sehr unterschiedlich stark aus den Endothelspeichern freigesetzt, so daß das zwei- bis vierfache des Basisspiegels erreicht wird. Nach Ausschüttung des vWF kommt es wahrscheinlich zu einer teilweisen Wiederaufnahme des vWF in die Speicher, weshalb die Spiegel wieder schneller abfallen, als die normale biologische Halbwertszeit des vWF (ca. 12 Std.) erwarten läßt. Daher kann der therapeutische Effekt auch bei mehrfacher Applikation von Desmopressin in grösseren Intervallen (12-24 stdl.), allerdings mit abnehmender Wirkung (Tachyphylaxie), ausgelöst werden.

Im allgemeinen werden 0,3 μ g/kg KG als Kurzinfusion in 50-100 ml physiologischer Kochsalzlösung über 30 Minuten infundiert. Höhere Dosen haben keinen stärkeren Effekt. Da die optimale Wirkung etwa 30 bis 60

Minuten nach Applikation eintritt und 1-2 Stunden anhält, sollte ein genauer Zeitplan eingehalten werden. Die hämostaseologisch kritische operative Phase sollte für die Zeit optimaler Wirkung geplant werden. Je nach Blutungsgefährdung kann Desmopressin nach mehreren Stunden erneut und postoperativ in 12-24 stdl. Intervallen (u.U. bis zu mehreren Tagen) appliziert werden. Allerdings verbieten sich wegen der nachlassenden Wirkung Testapplikationen am Tag vor dem operativen Eingriff. Wenn die Wirksamkeit von Desmopressin bei Thrombozytopathie oder -penie präoperativ geprüft werden soll, hat dies mindestens 5-7 Tage vor dem Eingriff zu geschehen. Wegen der individuell sehr unterschiedlichen Effektivität von Desmopressin, insbesondere bei mehrtägiger Anwendung, empfiehlt es sich, die Wirksamkeit mit Hilfe geeigneter Testmethoden, wie z.B. dem PFA-100, zu kontrollieren. Besteht die Notwendigkeit der wiederholten Applikation von Desmopressin über mehrere Tage, ist eine initial niedrigere Dosierung (0,2 µg/kg KG) zu erwägen. Als Nasenspray ist Desmopressin v.a. für die ambulante Behandlung von Patienten mit mildem und mittelschwerem vWS (und Hämophilie A) sinnvoll (23, 28).

Bei Eingriffen, die mit einer vermehrten lokalen oder systemischen Fibrinolyse einhergehen können, empfiehlt sich wegen des fibrinolytischen Effekts von Desmopressin die Kombination mit Antifibrinolytika in niedrigen Dosen: Bei urologischen Operationen und Eingriffen im Mund-Kiefer-Bereich Tranexamsäure (3 x 0,25 g/die), bei Herz-Lungenmaschine Aprotinin (initial 200.000 KIE., 100.000 KIE/h).

Wegen des antidiuretischen Effekts von Desmopressin ist eine genaue Volumenbilanz und u. U. der Einsatz von Diuretika erforderlich. Dies gilt wegen der Gefahr des Hirnödems v. a. für neurochirurgische Eingriffe.

Die Nebenwirkungen von Desmopressin sind meist harmloser Natur (Tab. 4) (2, 31) und verlieren ihre Bedeutung, wenn die Patienten vorher darauf adäquat hingewiesen werden. Der zu beobachtende Blutdruckabfall ist im allgemeinen gering. Vermehrte Thrombosenigung und gehäuftes Auftreten von Herzinfarkten sind nicht belegt (26, 27). Für Hyperkontraktilität der Uterusmuskulatur in der Schwangerschaft gibt es objektiv keine Hinweise. Schwangerschaft stellt keine Kontraindikation dar (24). Der bei vWS Typ 2B beobachtete Thrombozytenabfall wird teilweise durch eine Pseudothrombozytopenie vorgetäuscht und ist bereits 30 Minuten nach Applikation weitgehend reversibel (5). Neuere Mitteilungen sehen diesbezüglich keine Einschränkung der Indikation für Desmopressin (6). Bei unklarer Thrombozytopathie bzw. vWS Typ 2B empfiehlt es sich, die Thrombozytenwerte 30-60 Minuten nach Applikation zu kontrollieren. Allerdings ist bei dieser Form des vWS die Anwendung von Desmopressin auch fragwürdig, da nur vWF von abnormer Multimerenstruktur aus den Speichern freigesetzt werden kann. Bei den zahlreichen Patienten und Probanden, die von uns Desmopressin erhielten, wurden keine ernstesten Nebenwirkungen beobachtet.

Desmopressin ist kontraindiziert bei Polydipsie. Vorsicht ist bei schwerer Angina pectoris und dekompensierter Herzinsuffizienz sowie bei Kleinkindern geboten (24).

Tabelle 4: Nebenwirkungen von Desmopressin

- Müdigkeit, Schwächegefühl, Kopfschmerzen, Übelkeit
- Leichter Blutdruckabfall
- Flush, Hitze- oder Kälteempfindung, Synkopen,
- Hyponatriämie bei Kindern (bei wiederholter Applikation)
- Thrombozytopenie bei vWS Typ 2B (z.T. Pseudothrombozytopenie)
- Wassereinlagerung, bei neurochirurgischen Patienten
Risiko von Hirnödemen

Mit dem PFA-100 gelingt es, den hämosteptischen Effekt der Desmopressin-Therapie besser einzuschätzen und damit die hämostaseologische Betreuung von blutungsgefährdeten Patienten zu verbessern. Allerdings kann dieses prinzipiell sehr sinnvolle Testverfahren derzeit noch nicht problemlos in der Routine eingesetzt werden. Es bedarf noch wesentlicher Weiterentwicklung. Nur bei sorgfältigem Proben-„Handling“ und Analyse der Meßkurven ist der PFA-100 auch heute schon für den routinemäßigen Einsatz zu empfehlen:

Die Proben müssen, wie für alle Thrombozytenfunktionsteste, sorgsam unter wenig Stauung, gut durchmischt mit Antikoagulans entnommen werden, mindestens 30 Minuten nach Abnahme bis zur Durchführung des Tests vollständig ruhen und vor dem Test (innerhalb von 4 Stunden nach Blutabnahme) durch mehrmaliges vorsichtiges Hin- und Herkippen gründlich gemischt werden. Insbesondere für den Nachweis von ASS-Effekten empfiehlt sich die Verwendung von höhermolarem (0,129 statt 0,106 Mol/L) und gepuffertem Na-Zitrat als Antikoagulans.

Für den empfindlichen Nachweis von Störungen der primären Hämostase sind Meßzellen mit Epinephrin zu verwenden. Die weniger sensitive Meßmethode mit ADP dient v.a. der Einschätzung der Schwere der Störung und der Therapiekontrolle. Die Ergebnisse sind immer anhand der ausgedruckten Kurven zu validieren, da eine Reihe von Meßfehlern zu Fehlinterpretationen führen kann. Nur bei Einhaltung der genannten Bedingungen und VZ innerhalb der vorgegebenen Meßzeit (< 300 s) bei validen Meßkurven können Einzeltests akzeptiert werden. Sicherer ist die Durchführung von Doppeltests, die allerdings nacheinander und nicht parallel angesetzt werden sollten, da Entmischung der Blutproben infolge schneller Sedimentation (Plasmaexpander!) zu fehlerhaften Befunden führen. Weiterhin sind Hämatokrit und Thrombozytenzahl des Patienten und der Meßparameter IF in die Beurteilung der Ergebnisse einzubeziehen.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß Desmopressin bei sehr vielen Störungen der primären

Hämostase erfolgreich eingesetzt und der therapeutische Effekt mittels PFA-100 einfach kontrolliert werden kann. Auf diese Weise kann die erforderliche therapeutische Sicherheit für die perioperative Anwendung von Desmopressin gewährleistet werden.

**Summary: Disorders of primary hemostasis are a greater diagnostic and therapeutic problem than plas-
matic coagulation disturbances. The Simplate bleeding
time (BT) is rather unreliable to detect them. The effi-
cacy of therapeutic measures can only poorly be esti-
mated in the individual case, especially when hemo-
static drugs instead of blood products are used.
Disorders of primary hemostasis could be easily detec-
ted by means of the PFA-100 using the epinephrine
test (PFA-EPI). Additionally, the PFA-100 allows
monitoring of the therapeutic effect of desmopressin.
The PFA-EPI showed clearly higher sensitivity than
the BT to detect von Willebrand disease which is the
most frequent congenital disorder of primary hemo-
stasis. Low dose therapy with ASS (single dose of 100
mg) mostly does not prolong BT, however was detec-
table 4 and 12 hours after ingestion by PFA-EPI in 50
% of the cases. Various disorders of primary hemosta-
sis (congenital and acquired vWD, storage pool defi-
ciency, ASS-induced platelet dysfunction, mild throm-
bocytopenia, thrombocyte dysfunction of unknown
aetiology) could be successfully treated by desmopres-
sin. Perioperative bleeding complications could be pre-
vented when the therapeutic efficacy was demon-
strable by PFA-100 (PFA-EPI and/or PFA-ADP).
This was mostly the case. However, PFA-100 needs to
be further developed. For its present useful routine
application special methodical aspects have to be fol-
lowed.**

Literatur

1. Beck K-H, Mohr P, Bleckmann U, Schweer H, Kretschmer V: Desmopressin effect on acetylic-acid impaired platelet function. *Semin Thromb Hemost* 21 (Suppl 2) (1995) 32-39
2. Bennet J S: Disorders of platelet function: Evaluation and treatment. *Cleve Clin J Med* 58: (1991) 413-417
3. Bergmann F, Drewke E, Budde U: Sensitivity and specificity of the pfa 100® analyser regarding disorders of hemostasis. *Ann Hematol* 74 (suppl 2) (1997) A 54
4. Budde U, Kussmann J: Hämostasestörungen bei Patienten mit Blutungsanamnese, persönliche Mitteilung 1999
5. Casonato A, Pontara E, Dannhaeuser D, Bertomoro A, Sartori M T, Zerbinat P, Girolami A: Re-evaluation of the therapeutic efficacy of DDAVP in type 2B von Willebrand's disease. *Blood Coagulation Fibrinolysis* 5 (1994) 959-964
6. Castaman G, Rodeghiero F: Desmopressin and type 2B von Willebrand disease. *Hemophilia* 2 (1996) 73-77
7. Cattaneo M, Moia M, Valle P D, Castellana P, Mannucci P M: DDAVP shortens the prolonged bleeding times of patients with severe von Willebrand disease treated with cryoprecipitate. Evidence for a mechanism of action independent of released von Willebrand factor. *Blood* 74 (1989) 1972-1975
8. De Caterina R, Lanza M, Manc G, Strata G B, Maffei S, Salvatore L: Bleeding time and bleeding: An analysis of the relationship of the bleeding time test with parameters of surgical bleeding. *Blood* 84 (1994) 3363-3370
9. De Rossi S, Glick M: Bleeding time: An unreliable predictor of clinical hemostasis. *J Oral Maxillofac Surg* 54 (1996) 1119-1120
10. Dietrich G, Kretschmer V, Weber D, Haupt W, Langen B, Huss B: Variables influencing the Thrombostat 4000: Recommended standardization. *Semin Thrombos Hemost* 21 (suppl 2) (1995) 11-19
11. Dietrich G, Kretschmer V: Primary hemostasis in hemodilution 1. Influence of the hematocrit. *Infusionsther* 17 (1990) 212-213
12. Dietrich G, Kretschmer V: Primary hemostasis in hemodilution 2. Influence of various infusion solutions. *Infusionsther* 17 (1990) 214-216
13. Fragneto R Y, Datta S: Epidural analgesia in a pre-eclamptic parturient after normalization of a prolonged bleeding time with DDAVP. *Regional Anesthesia* 20 (1995) 448-451
14. Fressinaud E, Veyradier A, Truchaud F, Martin I, Boyer-Neumann C, Trossaert M, Meyer D: Screening for von Willebrand Disease with a new analyzer using high shear stress: A study of 60 cases. *Blood* 91 (1998) 1325-1331
15. Kratzer M A A, Belluci S, Cean J P: Detection of abnormal platelet function with an in vitro model of primary haemostasis. *Haemostasis* 15 (1985) 363-370
16. Kratzer M A A, Born G V R: Simulation of primary haemostasis in vitro. *Haemostasis* 15 (1985) 347-362
17. Kretschmer V, Leicht E, Rothmund M, Zeiler T, Karger R: Perioperative therapy and monitoring of acquired von Willebrand disease (vWD) – Case report. *Ann Hematol* 78 (suppl. 1) (1999) A60 (Abstract P 102)
18. Kretschmer V, Marsian F, Zeiler T, Weippert-Kretschmer M: ASS sensitivity of the in-vitro-bleeding-test (IVBT) with platelet function analyzer 100 (PFA-100). *Ann Hematol* 78 (suppl. 1) (1999) A 76 (Abstract P 165)
19. Kretschmer V, Schikor B, Söhngen D, Dietrich G: In vitro bleeding test – A simple method for the detection of aspirin effects on platelet function. *Thromb Res* 56 (1989) 593-602
20. Kretschmer V: Clinical implications of the in vitro bleeding test – A review. *Infusionsther Transfusionsmed* 24 (1997) 428-434
21. Kretschmer V: Perioperatives Blutungsrisiko bei Einnahme von ASS bei urologischen Operationen. *Urologe* 6 (1998) 675-676
22. 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* 31 (1994) 988-992
23. Lethagen S, Tennvall G R: Self-treatment with desmopressin intranasal spray in patients with bleeding disorders: Effect on bleeding symptoms and socioeconomic factors. *Ann Hematol* 66 (1993) 257-260
24. Lethagen S: Desmopressin – a hemostatic drug: state-of-the-art review. *Eur J Anesthesiol* 14 (Suppl 14) (1997) 1-9
25. Mannucci P M, Alieri D, Faioni E: Vasopressin analogues - Their role in disorders of hemostasis. *Ann NY Acad Sci* 509 (1987) 71-81
26. Mannucci P M, Carsson S, Harris A S: Desmopressin, surgery and thrombosis. *Thromb Hemost* 71 (1994) 154-155
27. Mannucci P M, Lusher J M: Desmopressin and thrombosis. *Lancet* 2 (1989) 675-676
28. Ozen S, Saatci U, Bakkaloglu A, Ozdemir S, Ozdemir O, Besbas N: Low-dose intranasal Desmopressin (DDAVP) for uremic bleeding. *Nephron* 75 (1997) 119-120 (Letter).
29. Peterson P, Hayes T E, Arkin C F, Bovill E G, Fairweather R B, Rock W A, Triplett D A, Brandt J T: The preoperative bleeding time test lacks clinical benefit. *Arch Surg* 133 (1998) 134-139

30. Saari A, Klvilaakso E, Inberg M, Pääkkönen M, Lahtinen J, Höckerstedt K, Schröder T: Comparison of somatostatin and vasopressin in bleeding esophageal varices. *Am J Gastroenterology* 85 (1990) 804-807
31. Schulman S, Johnsson H, Egberg N, Blombäck M: DDAVP-induced correction of prolonged bleeding time in patients with congenital platelet function defects. *Thromb Res* 45 (1987) 165-174
32. Thommen D, Sulzer I, Buhrfeind E, Naef R, Furlan M, Lämmle B: Messung der Blutungszeit und Untersuchung der Thrombozytenaggregation. *Schweiz med Wschr* 118 (1988) 1559-1567
33. Ulshöfer B, Dorst V, Kretschmer V, Köhl H, Riedmüller H: Hemostaseological management of urological operations in patients taking aspirin using the Thrombostat 4000. *Semin Thromb Hemost* 21 (suppl 2) (1995) 52-58
34. Warrier I, Lusher J M: Congenital thrombocytopenias. *Current Opinion in Hematology* 2 (1995) 395-401
35. Weigert A L, Schafer A I: Uremic bleeding: Pathogenesis and therapy. *Am J Med Sci* 316 (1998) 94-104
36. Weippert-Kretschmer M, Möller A, Kretschmer V: Platelet Function Analyzer (PFA-100) for screening of von Willebrand's disease (vWD). *Ann Hematol* 74 (suppl 2) (1997) A147
37. Weippert-Kretschmer M, Witte M, Budde U, Vigh T, Kretschmer V, Scharrer I: The Thrombostat 4000 – A sensitive

screening test for the von Willebrand's disease. *Semin Thromb Hemost* 21 (suppl 2) (1995) 44-51

38. Zwaginga J J, Ijsseldijk J W, Beeser-Visser N, de Groot P G, Vos J, Sixma J J: High von Willebrand factor concentration compensates a relative adhesion defect in uremic blood. *Blood* 75 (1990) 1498-1508.

Key words:

Critical care;
von Willebrand's disease;
Desmopressin;
Blood platelets;
Equipment and supplies.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. med. *Volker Kretschmer*
Abteilung für Transfusionsmedizin und
Gerinnungsphysiologie
Universitätsklinikum Marburg
Conradistrasse
D-35033 Marburg.