

## Der Einsatz von Desmopressin beim Risikopatienten

*The use of desmopressin during high-risk surgery*

M. Booke, A. Reich, H. Van Aken, T. Weber, N. Rolf und F. Hinder

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Westfälische Wilhelms-Universität Münster

**Zusammenfassung:** Desmopressin führt über eine Erhöhung der plasmatischen Konzentration an von-Willebrand-Faktor zu einer Optimierung der Hämostase. An Nebenwirkungen imponieren ein ausgeprägter antidiuretischer sowie ein vasodilatatorischer Effekt. Der Einsatz von Desmopressin bei Patienten mit Niereninsuffizienz und/oder koronarer Herzerkrankung wird diskutiert.

Desmopressin ist in der Therapie des von-Willebrand-Syndroms (vWF) etabliert. Über eine endotheliale Freisetzung von Faktor VIII:C und vWF kommt es zu einer nachgewiesenen Reduktion des Blutungsrisikos. Auch die perioperative Gabe von Desmopressin ist eine probate Methode zur Reduktion des Blutverlusts. Eine prophylaktische Applikation, wie sie bei Patienten mit von-Willebrand-Syndrom präoperativ erfolgt, hat sich bei anderen Patienten aber nicht durchsetzen können. Vielmehr wird Desmopressin bei bereits eingesetzter Blutungskomplikation verabreicht. Da ein perioperativer Blutverlust immer ein zusätzliches Risiko für den Patienten darstellt, kommt Desmopressin quasi per se bei Risikopatienten zum Einsatz.

Viele Patienten haben aber zusätzliche, individuelle oder operationsbedingte Risikofaktoren, die den Einsatz von Desmopressin unter Umständen in einem anderen Licht erscheinen lassen. Während der Einsatz von Desmopressin bei manchen Risikogruppen sehr gut untersucht ist (z.B. Kardiochirurgie), gibt es andere Risikogruppen, bei denen die Desmopressin-Applikation noch nicht ausreichend untersucht ist (z. B. Urämie, Leberzirrhose). Im folgenden wird der Einsatz von Desmopressin bei verschiedenen Risikogruppen kritisch beleuchtet.

### Kardiochirurgie

Nachdem *Salzmann* und Kollegen eine dramatische Reduktion des perioperativen Blutverlustes bei kardiochirurgischen Patienten, die mit Desmopressin therapiert wurden, feststellten (1), kam es zu einer Reihe von Folgeuntersuchungen. Der Einsatz von Desmopressin bei Routine-Eingriffen führt dabei weder zur Reduktion der Transfusionsrate mit homo-

logem Blut noch zur Senkung des Blutverlustes (2 - 4). Lediglich bei Subgruppen mit erhöhter Blutungswahrscheinlichkeit konnte Desmopressin den Blutverlust reduzieren. Zu diesen Subgruppen gehören Patienten mit kardiochirurgischen Re-Eingriffen und Patienten, die noch kurz vor der Operation Acetylsalicylsäure zu sich genommen haben. Hier konnte in mehreren Studien eine Reduktion des Blutverlustes sowie der Transfusionswahrscheinlichkeit festgestellt werden (1, 5, 6). Zu beachten ist dabei, daß Desmopressin erst nach Beendigung des kardiopulmonalen Bypass appliziert werden sollte. Eine Applikation vor Beginn der extrakorporalen Zirkulation, wie sie beim Aprotinin empfohlen wird (7), ist nicht sinnvoll und kontraindiziert. Eine vermehrte Expression von vWF und thrombozytären Glykoproteinen durch Desmopressin hätte eine Aktivierung der Thrombozyten unter Herz-Lungen-Maschine zur Folge. Postoperativ wären diese Thrombozyten weitgehend funktionslos und durch eine weitere Desmopressingabe kaum noch zu stimulieren. Folglich kann Desmopressin bei diesem Patientengut auch nur post-, nicht aber intraoperativ zu einer Senkung des Blutverlusts führen. Dies konnte in einer Metaanalyse bestätigt werden (8).

### Niereninsuffizienz

Insbesondere bei Patienten mit terminaler, dialysepflichtiger Niereninsuffizienz wird eine erhöhte Blutungsneigung beobachtet. Die Ursache für dieses Phänomen ist noch weitgehend ungeklärt: Diskutiert wird u. a. der Einfluß akkumulierter Toxine auf die thrombozytäre Funktion. Allerdings kann durch eine Hämodialyse die Thrombozytenfunktion lediglich verbessert, nicht aber normalisiert werden. *Sloand* und Kollegen fanden eine verminderte Glykoprotein Ib - Expression auf Thrombozyten urämischer Patienten (9, 10). Dieses Glykoprotein Ib ist für die primäre Hämostase essentiell, da es die thrombozytäre Bindungsstelle für den vWF darstellt.

Desmopressin führt bei nephrektomierten, urämischen Ratten zu einer signifikanten Reduktion des Blutverlustes (11). Auch bei Patienten wurde eine Reduktion der Blutungszeit festgestellt. *Zeigler* und

Kollegen beobachteten allerdings nicht bei allen untersuchten Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz eine Reduktion der Blutungszeit (12). Der Plasmaspiegel von vWF war dabei bei Patienten mit und ohne Verkürzung der Blutungszeit vergleichbar. Daher muß bezweifelt werden, daß eine Desmopressin-Infusion durch eine Erhöhung des vWF-Plasmaspiegels die Blutungszeit bei diesen Patienten optimiert. Da Desmopressin nicht nur zu einer Erhöhung der Plasmaspiegel von Faktor VIII und vWF führt, sondern auch eine vermehrte Expression thrombozytären Glykoproteins Ib bewirkt, kann dies der zugrundeliegende Mechanismus für die Optimierung der primären Hämostase sein. Festzuhalten bleibt, daß die Applikation von Desmopressin bei urämischen Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einer Verbesserung der primären Hämostase führt (13, 14).

Bei Patienten mit kompensierter Niereninsuffizienz ist das Risiko, durch eine verminderte Urinproduktion eine Hypervolämie zu erzeugen, besonders hoch. So kann es insbesondere nach wiederholter Applikation auch bei nierengesunden Patienten zur Ausbildung eines Lungenödems kommen. Gerade bei Patienten mit Niereninsuffizienz sollte daher eine Volumenbilanzierung sowie eine engmaschige Elektrolytkontrolle erfolgen.

## Leberzirrhose

Die Leber spielt eine Schlüsselrolle bei der Blutgerinnung. Eine eingeschränkte hepatische Funktion wie bei der Leberzirrhose geht einher mit einer eingeschränkten Thrombozytenfunktion, einer erniedrigten hepatischen Produktion von Gerinnungsfaktoren sowie einer erniedrigten Produktion antifibrinolytischer Proteasen (15). Perioperativ haben diese Patienten ein deutlich erhöhtes Blutungsrisiko. Desmopressin kann bei dieser Klientel über eine Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Faktor VIII und vWF eine deutliche Reduktion der Blutungszeit bewirken (16-18). Dabei ist der Konzentrationsanstieg dieser Substanzen nach Desmopressin-Applikation offensichtlich weniger ausgeprägt als bei Gesunden (16).

## Schwangerschaft

Der Einsatz von Desmopressin bei Schwangeren mit von-Willebrand-Syndrom ist bis dato nicht etabliert. Insbesondere zur Entbindung (vaginal oder per Sectio) wäre die Applikation von Desmopressin zur Reduktion des Blutverlusts theoretisch sinnvoll. Beschrieben ist sie lediglich bei einer Patientin, die unter Desmopressin-Therapie eine Hyponatriämie mit konsekutivem Krampfanfall entwickelte (19). Bei einer anderen Patientin, bei der Desmopressin gegen Ende der Schwangerschaft appliziert wurde, kam es zur Auslösung vorzeitiger Wehen (19). Summa sum-

marum kann der Einsatz von Desmopressin bei Schwangeren nicht empfohlen werden. Bei Patientinnen mit Eklampsie / Präeklampsie ist Desmopressin wegen der durch Hyponatriämie bedingten Erhöhung der Krampfneigung sicherlich kontraindiziert.

Überlegungen, bei Schwangeren mit eingeschränkter Gerinnung bzw. Thrombopenie Desmopressin zu verabreichen, um so das Risiko eines epiduralen Hämatoms nach Anlage eines Periduralkatheters zu reduzieren, erscheinen prima vista nicht sinnvoll.

Bei allen oben genannten Krankheitsbildern scheint Desmopressin zumindest teilweise über eine Optimierung der thrombozytären Funktion via vermehrte Expression von Glykoprotein Ib zu wirken. Selbst bei Patienten mit moderater Thrombozytämie kommt es zu einer Verkürzung der Blutungszeit (20). Lediglich bei extremer Thrombozytopenie (< 20.000) ist von Desmopressin kein Effekt mehr zu erwarten (18).

Wird Desmopressin als hämostatisches Medikament eingesetzt, so muß gerade bei Risikopatienten individuell Nutzen und Risiko dieser Therapieform abgewogen werden. Ziel muß es sein, das Gesamtrisiko des Patienten so gering wie möglich zu halten. Mitunter ist es sinnvoller, das Blutungsrisiko mit all seinen Folgen in Kauf zu nehmen und dafür die Risiken der Desmopressintherapie auszuschließen (z.B. bei Entbindung). Meist jedoch sind die potentiellen Risiken einer Desmopressin-Therapie leicht diagnostizierbar und therapierbar. Weiter gilt es zu bedenken, daß die Desmopressin-Therapie oft gerade bei Risikopatienten indiziert ist: So führt Desmopressin gerade bei urämischen oder leberzirrhotischen Patienten oder bei kardialen Risikopatienten zu einer Optimierung der Hämostase.

**Summary: Desmopressin causes an increase of von Willebrand factor in plasma, leading to an optimization of hemostasis. Desmopressin's side-effects are mainly vasodilation with subsequent hypotension and a marked reduction in diuresis. The usefulness of desmopressin in patients with renal insufficiency and / or coronary artery disease are discussed.**

**Key words:**  
**Critical care;**  
**Blood coagulation disorders;**  
**Desmopressin.**

## Literatur

1. Salzman EW, Weinstein MJ, Weintraub RM, Ware JA, Thurer RL, Robertson L, Donovan A, Gaffney T, Bertele V, Troll J, Smith M, Chute LE: Treatment with desmopressin acetate to reduce blood loss after cardiac surgery. *N Engl J Med* 1986;314:1402-1406
2. Horrow JC, Van Riper DF, Strang MD, Brodsky I, Parmet JL: Hemostatic effects of tranexamic acid and desmopressin during cardiac surgery. *Circulation* 1991;84:2063-2070

3. *Marquez J, Koehler S, Strelec SR, Benckart DH, Spero JA, Cottington EM, Torpey DJ*: Repeated dose administration of desmopressin acetate in uncomplicated cardiac surgery: a prospective, blinded, randomized study. *Cardiothorac Vasc Anesth* 1992;6:674-676
4. *Hackmann T, Gascoyen RD, Naiman SC, Growe GH, Burchill LD, Sheps SB, Schechter MT, Townsend GE*: A trial of desmopressin to reduce blood loss in uncomplicated cardiac surgery. *N Engl J Med* 1989;321:1437-1443
5. *Dilthey R, Dietrich W, Spannagl M, Richter JA*: Influence of desmopressin acetate on homologous blood requirements in cardiac surgical patients pretreated with aspirin. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1993;7:425-430
6. *Sheridan S, Card RT, Pinilla JC, Harding SM, Thomson DJ, Gauthier L, Dratar D*: Use of desmopressin acetate to reduce blood transfusion requirements during cardiac surgery in patients with acetylsalicylic acid induced platelet dysfunction. *Can J Surg* 1994;37:33-36
7. *Dietrich W, Barankay A, Hähnel C, Richter JA*: High-dose aprotinin in cardiac surgery: three years experience in 1,784 patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1992;6:324-327
8. *Fremes SE, Wong BI, Lee E, Mai R, Christakis G, McLean RF, Goldman BS, Naylor CD*: Metaanalysis of prophylactic drug treatment in the prevention of postoperative bleeding. *Ann Thorac Surg* 1994;58:1580-1588
9. *Sloand EM, Alyono D, Klein HG, Chang P, Yu M, Lightfoot FG, Kessler C*: 1-deamino-8-D-arginine vasopressin (DDAVP) increases platelet membrane expression of glycoprotein Ib in patients with disorders of platelet function and after cardiopulmonary bypass. *Am J Hematol* 1994;46:199-297
10. *Sloand EM, Sloand JA, Prodousz K, Klein HG, Yu MW, Harvath L, Fricke W*: Reduction of platelet glycoprotein Ib in uraemia. *Br J Haematol* 1991;77:375-381
11. *Kaufman S, Stewart M, Gordon PA*: Evaluation of hemostatic activity of desamnio-d-arginine vasopressin (DDAVP) in uremic rats. *Thromb Res* 1994;73:53-59
12. *Zeigler ZR, Megaludis A, Fraley DS*: Desmopressin effects on platelet rheology and von Willebrand factor activities in uremia. *Am J Hematol* 1992;39:90-95
13. *Manucci P, Remuzzi G, Pusineri F, Lombardi R, Valsecchi C, Mecca G, Zimmerman TS*: Deamino-8-d-Arginine vasopressin shortens the bleeding time in uremia. *N Engl J Med* 1983;308:8-12
14. *Couch P, Stumpf JL*: Management of uremic bleeding. *Clin Pharm* 1990;9:673-681
15. *Kelly D, Tuddenham E*: Haemostatic problems in liver disease. *Gut* 1986;27:339-349
16. *Cattaneo M, Tenconi PM, Alberca I, Vicente Garcia V, Mannucci PM*: Subcutaneous desmopressin (DDAVP) shortens the prolonged bleeding time in patients with liver cirrhosis. *Thromb Haemost* 1990;64:358-360
17. *Agnelli G, Parise P, Levi M, Cosmi B, Nenci GG*: Effects of desmopressin on hemostasis in patients with liver cirrhosis. *Haemostasis* 1995;25:241-247
18. *Mannucci PM, Vicente V, Vianello L, Cattaneo M, Alberca I, Coccato MP, Faioni E, Mari D*: Controlled trial of desmopressin in liver cirrhosis and other conditions associated with a prolonged bleeding time. *Blood* 1986;67:1148-1153
19. *Chediak JR, Alban GM, Maxey B*: von Willebrand's disease and pregnancy: Management during delivery and outcome of offspring. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:618-624.
20. *Parker RI, Grewal RP, McKeon LP, Barton NW*: Effect of platelet count on the DDAVP-induced shortening of the bleeding time in thrombocytopenic Gaucher's patients. *Am J Ped Hematol Oncol* 1992;14:39-43.

**Korrespondenzadresse:**

Priv.-Doz. Dr. med. *Michael Booke*  
 Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und  
 operative Intensivmedizin  
 Westfälische Wilhelms-Universität Münster  
 D-48129 Münster.