

Arginin-Vasopressin bei Patienten mit chronischer ACE-Hemmer-Therapie und anhaltender postoperativer Hypotension*¹⁾

Arginine vasopressin in patients receiving chronic ACE inhibitor treatment with prolonged postoperative hypotension

G. Luckner¹, S. Jochberger¹, V.D. Mayr¹, V. Wenzel¹, H. Ulmer², W.R. Hasibeder³ und M.W. Dünser¹

¹ Univ.-Klinik für Anaesthesie und Intensivmedizin, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich

(Vorstand: o. Univ.-Prof. Dr. K. Lindner)

² Department für Medizinische Statistik, Informatik und Gesundheitsökonomie, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich (Geschäftsführender Direktor: Prof. DI Dr. techn. K.-P. Pfeiffer)

³ Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern, Ried im Innkreis, Österreich (Vorstand: Prof. Dr. W. Hasibeder)

► **Zusammenfassung: Hintergrund:** Da Angiotensin II physiologischerweise die Arginin-Vasopressin (AVP)-Sekretion stimuliert, könnte eine perioperative Hypotonie bei Patienten mit chronischer „Angiotensin Converting Enzyme“- (ACE)-Hemmer-Therapie auf einen AVP-Mangel zurückzuführen sein. In der vorliegenden Arbeit untersuchten wir die Hypothese, ob durch eine niedrig dosierte AVP-Infusion eine anhaltende postoperative Hypotonie bei Patienten mit ACE-Hemmer-Therapie aufgehoben werden kann.

Methodik: Fünfzehn Patienten mit chronischer ACE-Hemmer-Einnahme und isolierter postoperativer vasodilatatorischer Hypotonie mit anhaltendem Phenylephrin-Bedarf (>24 Std) und einer zusätzlichen, niedrig dosierten AVP-Infusion (2 IE/Std) wurden in diese retrospektive Analyse eingeschlossen. Demographische und klinische Daten wurden von allen Patienten dokumentiert. Häodynamische Werte und Organfunktionsparameter wurden 24, 12, 6 Stunden und unmittelbar vor Beginn der AVP-Therapie sowie jeweils 6, 12, 24 und 48 Stunden nach Beginn und nach Absetzen von AVP aufgezeichnet.

Ergebnisse: Während des Studienzeitraumes wurden keine signifikanten Auswirkungen von AVP auf den Phenylephrinbedarf ($p=0,21$) oder den mittleren arteriellen Blutdruck ($p=0,11$) beobachtet. Bei sieben Patienten konnte die Phenylephrininfusion 57 ± 56 Stunden nach Beginn der AVP-Therapie beendet werden. Lediglich bei einem Patienten konnte im Verlauf auch die AVP-Infusion gestoppt werden. Es kam zu keinen Veränderungen der Organfunktionsparameter während des Studienzeitraumes.

Schlussfolgerungen: Eine niedrig dosierte AVP-Infusion erscheint wenig wirksam, um eine anhaltende postoperative Hypotonie bei Patienten mit ACE-Hemmer-Dauertherapie aufzuheben. Prospektive Untersuchungen mit einer größeren Anzahl von Probanden sind notwendig, um die präliminären

Ergebnisse der vorliegenden Studie zu bestätigen.

► **Schlüsselwörter:** Arginin-Vasopressin – ACE-Hemmer – Postoperative Hypotonie – Vasopressorbedarf – Phenylephrin.

► **Summary: Background:** Since angiotensin II is a physiological stimulator of arginine vasopressin (AVP), perioperative hypotension in patients on chronic angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor therapy may be due to AVP deficiency. In the present study, we investigated the hypothesis that a low-dose AVP infusion might reverse prolonged postoperative hypotension in patients chronically treated with an ACE inhibitor.

Methods: Fifteen patients with chronic ACE inhibitor intake and isolated postoperative vasodilatory hypotension requiring prolonged phenylephrine (>24 hrs) and receiving a supplementary, low-dose infusion of AVP (2 IU/h) were entered into this retrospective analysis. Demographic and clinical data were documented for all patients. Haemodynamic and laboratory parameters were recorded 24, 12, 6 hrs, and immediately prior to initiation of AVP treatment; as well as 6, 12, 24, and 48 hrs after initiation and discontinuation of the AVP infusion.

Results: During the study period, no significant effects of AVP on phenylephrine requirement ($p=0.21$) or mean arterial blood pressure ($p=0.11$) were observed. Phenylephrine infusion could be discontinued in seven patients 57 ± 56 hrs after initiating AVP treatment. The AVP infusion could subsequently be terminated in only a single patient. No changes in laboratory parameters occurred during the study period.

* Rechte vorbehalten

¹ Teile der vorliegenden Arbeiten wurden als Abstract am Kongress der European Society of Intensive Care Medicine in Barcelona, 2006, vorgestellt. ►

► **Conclusions:** Low-dose AVP infusion appears to be ineffective for reversing prolonged postoperative hypotension in patients on chronic ACE inhibitor therapy. Prospective studies including larger numbers of patients are necessary to confirm these preliminary results.

► **Keywords:** Arginine Vasopressin - ACE Inhibitors - Postoperative Hypotension – Vasopressor Requirement – Phenylephrine.

Einleitung

Ausgeprägte intra- und postoperative hypotensive Episoden stellen eine Komplikation bei Patienten mit antihypertensiver Medikation dar und scheinen insbesondere bei Einnahme von „Angiotensin Converting Enzyme“- (ACE)-Hemmern schwer behandelbar zu sein [1]. Die langfristige präoperative Einnahme von ACE-Hemmern wurde bei kardiochirurgischen Patienten als unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung eines postoperativen vasodilatatorischen Schocks identifiziert [2]. Da Angiotensin II ein physiologischer Stimulator des Arginin-Vasopressin (AVP)-Systems ist [3], wird ein relativer AVP-Mangel als pathophysiologischer Mechanismus angenommen [2]. Analog dazu wurden bei Patienten mit chronischer ACE-Hemmer-Therapie im Vergleich mit Gesunden bzw. Patienten mit anderer antihypertensiver Medikation niedrigere AVP-Plasmakonzentrationen während der perioperativen Phase beobachtet [4]. Mehrere Studien berichteten bereits über den erfolgreichen Einsatz von AVP-Analoga zur Behandlung von schweren intraoperativen Blutdruckabfällen bei Patienten mit chronischer ACE-Hemmer-Therapie [5,6,7,8].

Eine postoperativ anhaltende Kreislaufinstabilität bei Patienten mit ACE-Hemmer-Dauertherapie gefährdet nicht nur die Organdurchblutung, sondern kann auch den Intensivaufenthalt verlängern und somit das Infektionsrisiko für den Patienten und die ökonomische Belastung des Gesundheitssystems erhöhen. Da es sehr wahrscheinlich ist, dass solche anhaltenden postoperativen Hypotonien bei Patienten mit ACE-Hemmer-Dauertherapie zumindest teilweise durch einen relativen AVP-Mangel bedingt sind [2,4], könnte auch bei diesen Patienten eine AVP-Infusion zur hämodynamischen Stabilisierung beitragen. Im Gegensatz zu Patienten mit fortgeschrittenen vasodilatatorischen Schockzuständen und Multiorgan-dysfunktionssyndrom wäre das Ziel einer solchen AVP-Infusion nicht die Reduktion hoher und potentiell toxischer Noradrenalinindosierungen [9], sondern vielmehr der Ausgleich eines relativen AVP-Mangels

und damit die Beendigung der postoperativen Kreislaufinstabilität und Vasopressorpflichtigkeit. In der vorliegenden Arbeit untersuchten wir die Hypothese, ob durch eine niedrig dosierte AVP-Infusion eine anhaltende postoperative Hypotonie bei fünfzehn Patienten mit ACE-Hemmer-Dauertherapie beendet werden kann.

Methodik

Zwischen dem 1. Januar 2002 und dem 30. Juni 2006 wurden sämtliche Krankenakten der allgemeinen und chirurgischen Intensivstation mit 12 Betten an der Universitätsklinik Innsbruck gesichtet und Patienten ausgewählt, die folgende Einschlusskriterien erfüllten: (1) ACE-Hemmer-Therapie während eines Zeitraumes von ≥ 6 Monaten vor dem Eingriff, (2) ACE-Hemmer-assoziierte postoperative Hypotonie mit Phenylephrinbedarf > 24 Stunden, sowie (3) Behandlung mit einer kontinuierlichen niedrig dosierten AVP-Infusion (2 IE/Std). Eine postoperative arterielle Hypotonie wurde als mittlerer arterieller Blutdruck (MAD) < 70 mmHg trotz Normovolämie und adäquatem systemischem Blutfluss definiert. Der Begriff „ACE-Hemmer-assoziiert“ wurde gewählt, um ausschließlich Patienten in diese Untersuchung einzuschließen, bei denen die Hypotension sehr wahrscheinlich durch die ACE-Hemmer-Dauertherapie bedingt war. Daher wurden alle Patienten mit Multiorgan-dysfunktionssyndrom (definiert als Dysfunktion von drei oder mehr Organen [10]) sowie mit häufigen Ursachen postoperativer Hypotonien wie Blutung, Allergie, schwerer systemischer Entzündungsreaktion (≥ 3 SIRS-Kriterien) bzw. Sepsis [11] sowie „Low-output“-Syndrom (Cardiac Index < 2 L/min/m², erfasst mittels Echokardiographie, Pulmonalkatheter oder transpulmonaler Thermodilution) ausgeschlossen. Patienten, die jünger als 18 Jahre waren, die nach Trauma sowie mit nicht-chirurgischen Erkrankungen auf der Intensivstation behandelt wurden, wurden nicht in die Analyse eingeschlossen.

Das Studienprotokoll wurde vom institutionellen Research Komitee der Klinik für Anaesthesie und Intensivmedizin begutachtet und für unbedenklich erklärt. Angesichts des retrospektiven Charakters dieser Untersuchung konnte jedoch eine Patienteneinwilligung nicht eingeholt werden. Keiner der in diese Analyse eingeschlossenen Patienten wurde bislang in einer anderen prospektiven oder retrospektiven Studie erfasst.

Patientenmanagement

Im Rahmen des Routine-Protokolls an unserer ►

► Klinik wurde die postoperative arterielle Hypotonie primär mit Flüssigkeitszufuhr behandelt (Kristalloide sowie Hydroxyäthylstärke (bis 30 mL/kg/Tag) und/oder Gelatine als kolloidale Infusionslösungen). Diese wurde anhand von Veränderungen der Herzfrequenz, des arteriellen und zentralvenösen Blutdrucks sowie klinischer Zeichen wie peripherer Durchblutung und Hauttemperatur gesteuert. Bei fortbestehender Hypotonie wurde nach Ausschluss eines Volumens mangels bzw. eines „Low-output“-Syndroms Phenylephrin, ein synthetischer Alpha-Agonist [12], infundiert, um einen MAD >70 mmHg zu erzielen. Bei >24 Stunden anhaltendem Phenylephrinbedarf wurde AVP im Sinne eines individuellen Heilversuchs als zusätzliche intravenöse Infusion [2 IE/Std (~0,033 IE/Min)] verabreicht. Es wurden keine Bolusinjektionen vorgenommen. Die AVP-Infusionsrate wurde mit 2 IE/Std konstant gehalten und die Phenylephrindosis an den MAD angepasst. Konnte die Phenylephrininfusion beendet werden, wurde sechs Stunden später versucht, auch die AVP-Therapie schrittweise zu stoppen. Konnte die Phenylephrininfusion auch 48 Stunden nach Beginn der AVP-Infusion nicht relevant gesenkt werden, wurde die AVP-Infusion nach Einschätzung des behandelnden Intensivmediziners fortgeführt oder beendet.

Datendokumentation

Die dokumentierten Variablen umfassten demographische Daten, vorbestehende Erkrankungen, Aufnahme diagnose sowie hämodynamische Parameter (Herzfrequenz und -rhythmus, MAD, zentraler Venendruck und Phenylephrindosis, Umfang der täglichen Flüssigkeitszufuhr). Die hämodynamischen Daten wurden 24, 12, 6 Stunden und unmittelbar vor sowie 6, 12, 24 und 48 Stunden nach Beginn der AVP-Infusion dokumentiert. Weiterhin wurden dieselben hämodynamischen Daten 6, 12 und 24 Stunden nach Absetzen der AVP-Infusion dokumentiert. Die aufgezeichneten Laborparameter umfassten die Serumkonzentration von Kreatinin, Harnstoff, Aspartat- und Alaninaminotransferase, Gesamtbilirubin, Troponin I, C-reaktivem Protein, Laktat, Hämoglobin sowie die Thrombozytenzahl, den arteriellen pH und das Basendefizit. Die Laborparameter wurden 24 Stunden und unmittelbar vor sowie 24 Stunden nach Beginn und Absetzen der AVP-Infusion aufgezeichnet. Der „Simplified Acute Physiology Score“ II [13] wurde anhand der schlechtesten klinischen und laborchemischen Parameter während der ersten 24 Stunden nach Aufnahme auf der Intensivstation errechnet. Ein Multiorgandysfunktionssyndrom-Score [10] wurde anhand von klinischen und laborchemischen Variablen während des

Intensiv Aufenthaltes errechnet. Abschließend wurden die Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation sowie die Intensivmortalität dokumentiert.

Statistische Analyse

Primäres Studienziel war die Evaluierung der Phenylephrindosis während der AVP-Infusion. Außerdem wurde untersucht, bei wie vielen Patienten die Phenylephrininfusion nach Beginn der AVP-Therapie beendet werden konnte. Das sekundäre Studienziel war die Auswertung der Veränderungen von laborchemischen Parametern während der AVP-Therapie.

Das SPSS-Softwareprogramm (Version 12.0.1 SPSS, Chicago, Illinois) wurde für die statistische Analyse verwendet. Mittels One-Sample-Kolmogorov-Smirnov-Tests wurde die Normalverteilung der einzelnen Studienvariablen geprüft. Die Normalitätsannahme wurde mit Ausnahme der Serumkonzentrationen von Aspartataminotransferase und Troponin I bei sämtlichen Variablen annähernd erfüllt. Nach In-Transformation konnte auch bei diesen Parametern eine Normalverteilung erreicht werden. Zur Darstellung der demographischen, klinischen und laborchemischen Daten wurden deskriptive statistische Methoden verwendet. Um die Veränderungen der hämodynamischen sowie laborchemischen Parameter vor, während und nach Beginn der zusätzlichen AVP-Infusion zu untersuchen, wurde ein Mixed-Effects-Modell (kontinuierliche Variablen) [14] bzw. Chi²-Test (kategorische Variablen) angewandt. Hierbei wurden jeweils einzelne p-Werte für die Veränderungen der Studienparameter in der Zeit vor, während und nach der AVP-Therapie errechnet. Angesichts der Mehrfachtests (drei Zeiträume) wurde eine Bonferroni-Korrektur verwendet und p-Werte <0,017 als statistisch signifikant erachtet. Wenn nicht anders vermerkt, wurden die Daten als Mittelwerte±SD angegeben.

Ergebnisse

Während des Studienzeitraumes erfüllten 15 Patienten die Einschlusskriterien und wurden in die Auswertung eingeschlossen. In der [Tabelle 1](#) werden die demographischen und klinischen Daten der Studienpopulation angegeben. Die AVP-Infusion wurde im Mittel 54±69 Stunden nach Aufnahme auf der Intensivstation begonnen und über 64±38 Stunden durchgeführt. Fünf Patienten wurden nach einer Herzoperation an der Intensivstation aufgenommen, fünf Patienten nach einem großen abdominalen Eingriff, zwei Patienten jeweils nach einem orthopädischen und einem urologischen Eingriff sowie ein Patient nach einer gefäßchirurgischen ►

Tab. 1: Charakterisierung der Studien-Patienten.

n		15
Alter	(Jahre)	78 ± 7
Männliches Geschlecht	n (%)	4 (26,7)
Body-Mass-Index	(kg/m ²)	27 ± 6
Vorerkrankungen	n (%)	
Arterielle Hypertension		15 (100)
Chronische Herzinsuffizienz		4 (26,7)
Chronische Niereninsuffizienz		7 (46,7)
Koronare Herzerkrankung		5 (33,3)
Diabetes Mellitus		2 (13,3)
SIRS*	n (%)	7 (46,7)
=3 SIRS Kriterien*	n (%)	0 (0)
SAPS II	(Punkte)	36 ± 11
Multorganversagen-Score	(Punkte)	5,9 ± 2,4
Intensivaufenthaltsdauer	(Tage)	9,5 ± 7,3
Mortalität auf der Intensivstation	n (%)	1 (6,7)

SIRS, Systemisch Inflammatorisches Response Syndrom; SAPS, Simplified Acute Physiology Score.

* bei Beginn der Arginin-Vasopressin-Infusion. Falls nicht anders angeführt, werden die Daten als Mittelwerte ±SD angegeben.

Tab. 2: Häodynamische Parameter vor, während und nach AVP-Infusion.

	Vor AVP-Infusion			p-Wert*
	24 Std	12 Std	6 Std	
n	15	15	15	
HF	86 ± 10	85 ± 13	95 ± 25	0,57
TcVF	2 (13,4)	4 (26,7)	4 (26,7)	0,57
MAD	73 ± 14	76 ± 13	77 ± 14	0,21
ZVD	8 ± 2	10 ± 2	10 ± 1	0,09
Phe	0,87 ± 0,88	0,61 ± 0,65	1,54 ± 1,87	0,78

	Während AVP-Infusion					p-Wert*
	0 Std	6 Std	12 Std	24 Std	48 Std	
n	15	15	14	14	14	
HF	84 ± 14	84 ± 13	85 ± 21	86 ± 14	78 ± 12	0,68
TcVF	4 (26,7)	4 (26,7)	4 (26,7)	4 (26,7)	4 (26,7)	1
MAD	77 ± 14	87 ± 10	86 ± 10	85 ± 7	80 ± 11	0,21
ZVD	9 ± 3	9 ± 2	9 ± 2	8 ± 3	7 ± 3	0,27
Phe	1,3 ± 1,6	1,4 ± 1,5	1,1 ± 1,4	0,8 ± 1,3	0,8 ± 0,9	0,11

	Nach AVP-Infusion			p-Wert*
	6 h	12 h	24 h	
n	14	8	5	
HF	87 ± 13	82 ± 10	75 ± 7	0,31
TcVF	2 (13,4)	1 (6,7)	1 (6,7)	0,32
MAD	82 ± 9	76 ± 17	75 ± 7	0,1
ZVD	8 ± 4	7 ± 4	5 ± 1	0,12
Phe	0,28	0,56	0,2 ± 0,08	0,16

„AVP, Arginine Vasopressin; HF, Herzfrequenz (Schläge/Min); TcVF, tachykardes Vorhofflimmern (n/%) ; MAD, mittlerer arterieller Blutdruck (mmHg); ZVD, zentraler Venendruck (mmHg); Phe, Phenylephrindosis (µg/kg/min).

* bezogen auf die Messzeitpunkte vor AVP-Infusion; # bezogen auf die Messzeitpunkte während AVP-Infusion; § bezogen auf die Messzeitpunkte nach AVP-Infusion.“ Falls nicht anders angeführt, werden die Daten als Mittelwerte±SD angegeben.

► Operation. Bei allen Patienten kam intraoperativ ein balanciertes Anästhesieverfahren aus Inhalationsanästhetika und Opiaten zur Anwendung. Keiner der Studienpatienten erhielt während des Beobachtungszeitraumes Anästhetika über einen Periduralkatheter verabreicht.

Bei keinem der Patienten lag vor oder während des Untersuchungszeitraumes eine Infektion oder andere klinisch offensichtliche Ursache für die anhaltende Hypotonie vor. Ein Patient benötigte aufgrund einer postoperativen Nachblutung in den ersten 24 Stunden neun Erythrozytenkonzentrate. Zu Beginn der AVP-Therapie wies dieser Patient jedoch keine Blutung oder schwere systemische Entzündungsreaktion auf, welche als Ursache für die anhaltende Vasopressorpflichtigkeit in Frage gekommen wäre. Während des Studienzeitraumes benötigte kein Patient eine Transfusion von Blutprodukten. Häodynamische Parameter sowie die Phenylephrindosen und der -bedarf vor, während und nach AVP-Therapie sind in [Tabelle 2](#) zusammengefasst. Die tägliche Flüssigkeitszufuhr vor, während

und nach AVP-Therapie betrug 2993±329, 2983±298 bzw. 3453±845 mL. Es zeigten sich keine signifikanten Veränderungen im Verhalten des arteriellen Blutdrucks sowie der Phenylephrindosis vor, während und nach Beginn der AVP-Infusion. Während des 48 stündigen Beobachtungszeitraumes konnte bei sieben Patienten die Phenylephrininfusion 57±56 Stunden nach Beginn der AVP-Therapie beendet werden. Lediglich bei einem Patienten war es möglich, auch die AVP-Infusion 7,5 Stunden nach Absetzen der Phenylephrininfusion ohne Auswirkungen auf die Häodynamik einzustellen.

Die Organfunktionsparameter vor Beginn, während und nach Absetzen der AVP-Therapie sind in [Tabelle 3](#) dargestellt. Bei keiner der Variablen wurde eine signifikante Veränderung beobachtet.

Diskussion

In dieser retrospektiven Studie zeigte eine niedrig dosierte AVP-Therapie bei fünfzehn Patienten mit chronischer ACE-Hemmer-Therapie und anhaltender postoperativer Hypo- ►

Tab. 2: Organfunktionsparameter vor, während und nach AVP-Infusion.

		Vor		Während AVP-Infusion		Nach 24 h
		24 h	0 h	24 h	p-Wert*	
Kreatinin	(mg/dL)	1,98 ± 0,89	1,51 ± 0,92	1,92 ± 0,74	0,24	0,94 ± 0,62
Harnstoff	(mg/dL)	92 ± 55	92 ± 48	85 ± 55	0,35	48 ± 22
ASAT	(IU/L)	37 ± 25	32 ± 30	27 ± 20	0,63	12 ± 9
ALAT	(IU/L)	23 ± 13	19 ± 15	17 ± 13	0,72	8 ± 3
Bilirubin	(mg/dL)	1,3 ± 0,76	1,2 ± 1,2	1,2 ± 1	0,39	0,8 ± 0,3
Troponin I	(µg/L)	9,5 ± 11	2,1 ± 4,6	2,3 ± 5,1	0,94	0,9 ± 2,3
CRP	(mg/dL)	12 ± 11	11 ± 8	15 ± 11	0,26	8 ± 2
Laktat	(mg/dL)	17 ± 9	12 ± 7	14 ± 5	0,26	9 ± 2
Thrombozyten	(G/L)	128 ± 44	187 ± 51	207 ± 63	0,39	262 ± 77
pH		7,44 ± 0,05	7,38 ± 0,09	7,44 ± 0,07	0,07	7,51 ± 0,09
Basen-Defizit	(mmol/L)	3,5 ± 3,6	2,2 ± 5,3	4,6 ± 5,8	0,40	4,3 ± 5,5
Hemoglobin	(g/dL)	10,8 ± 0,8	10,4 ± 1,6	10,8 ± 1,1	0,48	10 ± 0,6

AVP, Arginin-Vasopressin; ASAT, Aspartataminotransferase; ALAT, Alaninaminotransferase; CRP, C-reaktives Protein.

*, bezogen auf die Messzeitpunkte während AVP-Infusion. Alle Daten sind als Mittelwert±SD angegeben.

► tonie keine signifikanten Auswirkungen auf die Phenylephrindosis, den arteriellen Blutdruck oder Organfunktionsparameter.

Nur vergleichsweise wenige Patienten erfüllten während des Beobachtungszeitraumes von 4,5 Jahren die Einschlusskriterien für diese Studie. Bei den meisten der gesichteten Patienten lag entweder keine relevante kardiovaskuläre Dysfunktion vor, die eine anhaltende Vasopressortherapie erforderlich gemacht hätte, oder es bestanden konkrete Pathologien, die zur hämodynamischen Instabilität beitragen. Dementsprechend wiesen alle analysierten Patienten nur eine geringgradige Organdysfunktion auf (Tab. 1). Es ist zu bemerken, dass die untersuchte Patientenpopulation mit einem mittleren Alter von 78 Jahren ausschließlich geriatrische Patienten umfasst. Da sämtliche Patienten in diesem Studienprotokoll ACE-Hemmer u.a. aufgrund einer chronischen arteriellen Hypertonie erhielten, war die hämodynamische Therapie darauf ausgerichtet, einen MAD von mindestens 70 mmHg zu erreichen. Es stellt sich die Frage, ob bei einem niedrigeren MAD ebenfalls alle Patienten eine Vasopressorunterstützung benötigt hätten. Allerdings trat trotz anhaltender kardiovaskulärer Instabilität bei keinem der Patienten ein akutes Nierenversagen auf.

Lediglich bei einem Studienpatienten konnte die anhaltende postoperative Hypotension durch die AVP-Therapie reversiert und der Vasopressorbedarf vollständig aufgehoben werden. Die Frage, ob dies auf die AVP-Therapie zurückzuführen war oder lediglich die physiologische Wiederherstellung des Gefäßtonus widerspiegelte, kann nicht mit unserer Studie beantwortet werden. Während bei sechs weiteren Patienten zwar die Phenylephrininfusion beendet wurde, konnte die AVP-Infusion aufgrund der weiter bestehenden hämodynamischen Instabilität

nicht gestoppt werden. Zieht man die Ergebnisse der gesamten Studienpopulation in Betracht, ist es wahrscheinlich, dass sich die Hypothese der AVP-Substitution und Wiederherstellung der kardiovaskulären Stabilität in unserer Studienpopulation als nicht zutreffend erwiesen hat. Auch wenn Patienten unter chronischer ACE-Hemmer-Therapie in einer klinischen Untersuchung relativ niedrige AVP-Plasmakonzentrationen aufwiesen [4], scheint eine vorübergehende, niedrig dosierte AVP-Infusion bei diesen Patienten offensichtlich nicht zu einer Wiederherstellung der hämodynamischen Funktion beitragen zu können.

Unsere Ergebnisse stehen im Widerspruch zu Berichten über vorteilhafte hämodynamische Effekte einer Therapie mit AVP-Analoga bei hypotensiven Patienten mit ACE-Hemmer-Dauertherapie [5-8]. Neben der Applikation in der intraoperativen Phase, lag ein wesentlicher Unterschied dieser Studien zu unserer Untersuchung darin, dass Terlipressin, ein langwirksames Analogon von AVP (HWZ ~6 Stunden), verwendet wurde. Es ist möglich, dass Terlipressin in unserer Studienpopulation zu länger anhaltenden Effekten auf die Kreislauffunktion und zu einer früheren Reduktion von Phenylephrin geführt hätte. Allerdings ist die Steuerbarkeit von Terlipressin aufgrund seiner langen Halbwertszeit erschwert.

Lediglich eine Studie untersuchte bisher die Auswirkungen von AVP während der postoperativen Phase [15]. In dieser Untersuchung an 27 herzchirurgischen Patienten mit chronischer ACE-Hemmer-Therapie wurde eine signifikante Korrelation zwischen einer prophylaktischen AVP-Infusion (0,033 IE/min ~1,8 IE/Std) und einer Abnahme der Inzidenz postoperativer hypotensiver Episoden, des Noradrenalinbedarfs sowie der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation festgestellt [15].

► Vergleicht man die AVP-Wirkung bei der vorliegenden Studienpopulation mit den ausgeprägten hämodynamischen Effekten bei Patienten mit vasodilatorischem Schock und Multiorgan dysfunktionssyndrom sind unsere Ergebnisse erstaunlich. Mehrere Mechanismen könnten für diese Beobachtung verantwortlich sein. Die günstigen hämodynamischen Wirkungen einer AVP-Infusion bei fortgeschrittenen Schockzuständen werden hauptsächlich der Reduktion hoher, potenziell toxischer Noradrenalin-dosierungen zugeschrieben [9,16]. Da Phenylephrin, verglichen mit Noradrenalin, ein relativ schwacher Vasopressor ist und in der vorliegenden Studienpopulation in vergleichsweise niedrigen Dosen infundiert wurde, kann es sein, dass diese Behandlung zu keinen relevanten unerwünschten Nebenwirkungen geführt hat, welche durch AVP hätten reversiert werden können. Ebenso wiesen experimentelle und klinische Studien auf eine AVP-Hypersensitivität im septischen und vasodilatorischen Schock hin [17-19]. Da keiner der Patienten in diesem Studienprotokoll an einer Sepsis oder einer schweren systemischen Entzündungsreaktion litt, ist es unwahrscheinlich, dass bereits eine solche Hypersensitivität der AVP-Rezeptoren eingetreten ist.

In einer rezenten Analyse konnte die hämodynamische Stabilität bei Patienten mit fortgeschrittenem vasodilatorischem Schock mit 4 IE/Std AVP früher und effizienter erreicht werden als mit einer Infusion von 2 IE/Std [20]. Da die postoperativen AVP-Plasmakonzentrationen von hämodynamisch stabilen Patienten 5-15 pmol/L betragen (noch unpublizierte Ergebnisse) und eine AVP-Infusion mit 2 IE/Std die AVP-Konzentration auf ungefähr 75 pmol/L anhebt [21], glauben wir, durch eine AVP-Infusion mit 2 IE/Std einen möglichen endogenen AVP-Mangel adäquat ausgeglichen zu haben. AVP-Plasmakonzentrationen, wie sie unter der Infusion von 4 IE/Std AVP erzielt werden (200-300 pmol/L), wurden bislang nur kurzfristig in akuten Schock- und anderen Stressphasen beschrieben [22,23].

Während der AVP-Infusion wurden keine nachteiligen Auswirkungen auf Organfunktionsparameter wie Gesamtbilirubin- oder Transaminasenkonzentrationen und Thrombozytenzahl beobachtet. Dies steht ebenfalls im Gegensatz zu Ergebnissen von klinischen Studien bei Patienten mit fortgeschrittenem vasodilatorischem Schock [16,24,25] und könnte durch den geringeren Grad des Multiorgan dysfunktionssyndroms erklärt werden. Es ist jedoch einzuräumen, dass der Beobachtungszeitraum von 24 Stunden möglicherweise zu kurz war, um die vollständigen Auswirkungen von AVP auf die Organfunktion zuverlässig zu erfassen. Dessen ungeachtet wurde im Rahmen von früheren Studien bereits

24 Stunden nach Beginn der AVP-Infusion ein Anstieg des Gesamtbilirubins und der Transaminasenkonzentrationen sowie eine Abnahme der Thrombozyten beobachtet [16,24,25].

Bei der Interpretation der Ergebnisse dieser Studie sind wichtige Einschränkungen zu berücksichtigen. Aus statistischen Überlegungen besteht ein relevantes Risiko, dass die Anzahl von nur fünfzehn Studienpatienten zu gering war, um die Studienhypothese zu widerlegen oder anzunehmen. Da der anhaltende Vasopressorbedarf durch AVP lediglich bei einem Patienten (6,7% der Gesamtpopulation) aufgehoben werden konnte, erscheint es jedoch aus praktischen Überlegungen unwahrscheinlich, dass der Einschluss von mehr Patienten zu konträren und somit signifikant vorteilhaften Ergebnissen von AVP auf die Hämodynamik geführt hätte. Da es sich um eine retrospektive Studie handelt, ist es außerdem möglich, dass andere günstige oder ungünstige Auswirkungen von AVP auf die Hämodynamik oder Organfunktionen unberücksichtigt blieben. Zuletzt kann aus unseren Daten nicht abgelesen werden, ob eine frühere Applikation von AVP eine Dosisreduktion von Phenylephrin ermöglichen oder eine solche Infusion gänzlich verhindern hätte können.

Schlussfolgerung

Eine niedrig dosierte AVP-Infusion erscheint wenig wirksam, um eine anhaltende postoperative Hypotonie bei Patienten mit ACE-Hemmer-Dauertherapie aufzuheben. Prospektive Untersuchungen mit einer größeren Anzahl von Probanden sind notwendig, um die präliminären Ergebnisse der vorliegenden Studie zu bestätigen.

Literatur

1. Colson P, Saussine M, Séguin JR, Cuchet D, Chaptal PA, Roquefeuil B. Hemodynamic effects of anesthesia in patients chronically treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Anesth Analg* 1992;74:805-808.
2. Argenziano M, Chen JM, Choudhri AF, Culminane S, Garfein E, Weinberg AD, et al. Management of vasodilatory shock after cardiac surgery: Identification of predisposing factors and use of a novel pressor agent. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;116:973-980.
3. Philips MI, Summers C. Angiotensin II in central nervous system physiology. *Regul Pept* 1998;78:1-11.
4. Oh YJ, Lee JH, Nam SB, Shim JK, Song JH, Kwak YL. Effects of chronic angiotensin II receptor antagonist and angiotensin-converting enzyme inhibitor treatments on neurohormonal levels and haemodynamics during cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth* 2006;97:792-798.
5. Eyraud D, Barbant S, Nathalie D, Fleron MH, Gilles G, Bertrand M, et al. Treatment of intraoperative refractory hypotension with terlipressin in patients chronically treated with an antagonist of the renin-angiotensin system. *Anesth Analg* 1999;88:980-984.
6. Morelli A, Tritapepe L, Rocco M, Conti G, Orecchioni A, De Gaetano A, et al. Terlipressin versus norepinephrine to counteract anesthesia-induced hypotension in patients treated with renin-

- ▶ angiotensin system inhibitors: effects on systemic and regional hemodynamics. *Anesthesiology* 2005;102:12-19.
- 7. Boccaro G, Ouattara A, Godet G, Dufresne E, Bertrand M, Riou B, et al.** Terlipressin versus norepinephrine to correct refractory arterial hypotension after general anesthesia in patients chronically treated with renin-angiotensin system inhibitors. *Anesthesiology* 2003;98:1338-1344.
- 8. Meerschaert K, Brun L, Gourdin M, Mouren S, Bertrand M, Riou B, et al.** Terlipressin-ephedrine versus ephedrine to treat hypotension at the induction of anesthesia in patients chronically treated with angiotensin converting-enzyme inhibitors: A prospective, randomized, double-blind, crossover study. *Anesth Analg* 2002;49:835-840.
- 9. Mutlu GM, Factor P.** Role of vasopressin in the management of septic shock. *Intensive Care Med* 2004;30:1276-1291.
- 10. Goris RJA, te Boekhorst TPA, Nuytinck JKS, Gimbrère JS.** Multiple-organ failure. Generalized autodestructive inflammation? *Arch Surg* 1985;120:1109-1115.
- 11. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al.** SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003;31:1250-1256.
- 12. Beale RJ, Hollenberg SM, Vincent JL, Parrilo JE.** Vasopressor and inotropic support in septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004;32(11 Suppl):S455-465.
- 13. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F.** A new Simplified Acute Physiologic Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993;270:2957-2963.
- 14. Laird NM, Ware JH.** Random effects models for longitudinal data. *Biometrics* 1982;38:963-974.
- 15. Morales DL, Garrido MJ, Madigan JD, Helman DN, Faber J, Williams MR, et al.** A double-blind randomized trial: prophylactic vasopressin reduces hypotension after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2003;75:926-930.
- 16. Luckner G, Dünser MW, Jochberger S, Mayr VD, Wenzel V, Ulmer H, et al.** Arginine vasopressin in 316 patients with advanced vasodilatory shock. *Crit Care Med* 2005;33:2659-2666.
- 17. Baker CH, Sutton ET, Zhou Z, Dietz JR.** Microvascular vasopressin effects during endotoxin in the rat. *Circ Shock* 1990;30:81-95.
- 18. Landry DW, Levin HR, Gallant EM, Seo S, D'Allessandro D, Oz MC, et al.** Vasopressin pressor hypersensitivity in vasodilatory septic shock. *Crit Care Med* 1997;25:1279-1282.
- 19. Barrett LK, Orié NN, Taylor V, Stidwill RP, Clapp LH, Singer M.** Differential effects of vasopressin and norepinephrine on vascular reactivity in a long-term rodent model of sepsis. *Crit Care Med* 2007;35:2337-2343.
- 20. Luckner G, Mayr VD, Jochberger S, Wenzel V, Ulmer H, Hasibeder WR, et al.** Comparison of two dose regimens of arginine vasopressin in advanced vasodilatory shock. *Crit Care Med* 2007;35:2280-2285.
- 21. Russell JA, Walley KR, Singer J, Gordon AC, Hébert PC, Cooper J, et al.** Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008;358:877-887.
- 22. Westermann I, Dünser MW, Haas T, Jochberger S, Luckner G, Mayr VD, Wenzel V, et al.** Endogenous vasopressin and copeptin response in multiple trauma patients. *Shock* 2007;28:644-649.
- 23. von Bormann B, Weidler B, Denhardt R, Frings N, Lennartz H, Hempelmann G.** Plasma-antidiuretic hormone level as indicator of postoperative stress (Part II). *Anästhesiologie Intensivther Notfallmed* 1981;16:319-322.
- 24. Dünser MW, Mayr AJ, Ulmer H, Ritsch N, Knotzer H, Pajk W, et al.** The effects of vasopressin on systemic hemodynamics in catecholamine-resistant septic and postcardiotomy shock: a retrospective analysis. *Anesth Analg* 2001;93:7-13.
- 25. Dünser MW, Mayr AJ, Ulmer H, Knotzer H, Sumann G, Pajk W, et al.** Arginine vasopressin in advanced vasodilatory shock: a prospective, randomized, controlled study. *Circulation* 2003;107:2313-2319.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Günter Luckner
 Univ.-Klinik für Anaesthesie und Intensivmedizin
 Medizinische Universität Innsbruck
 Anichstraße 35
 6020 Innsbruck, Österreich
 Tel.: +43 512 504 80480
 Fax: +43 512 504 25832
 E-Mail: guenter.luckner@i-med.ac.at