

Aus der Abteilung Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
(Prof. Dr. med. Dr. med. dent. H. Schliephake)
im Zentrum Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Die Wirkung von niedrig dosiertem Desmopressin auf die durch
Acetylsalicylsäure verlängerte Blutungszeit

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
für Zahnheilkunde
der Medizinischen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Brigitte Jürgensen
aus
Flensburg

Göttingen 2010

Dekan: Prof. Dr. med. C. Frömmel

I. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. K. G. Wiese

II. Berichterstatter/in: PD Dr. med. dent. M. Knösel

III. Berichterstatter/in:

Tag der mündlichen Prüfung: 07.Juli 2010

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	3
1.1	Klinischer Hintergrund	3
1.2	Die primäre Hämostase	4
1.3	Störungen der primären Hämostase	5
1.4	Diagnostik von Plättchenfunktionsstörungen	8
1.5	Desmopressin.....	13
1.6	Aufgabenstellung und Zielsetzung	17
2	PROBANDEN UND METHODEN	18
2.1	Studiendesign.....	18
2.2	Probanden.....	18
2.3	Studienablauf und Medikation	19
2.4	Analysen der Blutproben.....	23
2.4.1	Blutentnahme und Probenvorbereitung	23
2.4.2	Bestimmung der in-vitro-Blutungszeit mit PFA-100	23
2.4.3	Bestimmung von FVIII und vWF.....	26
2.4.4	Ergänzende Laborparameter	28
2.4.5	Sicherheitsparameter	28
2.5	Auswertung der Messdaten	29
3	ERGEBNISSE	30
3.1	Probandenkollektiv und Aufstellung der Messergebnisse.....	30
3.2	In-vitro-Blutungszeit, PFA-100.....	31
3.3	FVIII (FVIIIc) und von-Willebrand-Faktor (vWF:Ag).....	33
3.4	Ergänzende Laborparameter	37
3.5	Unerwünschte Nebenwirkungen	38
4	DISKUSSION	39
4.1	Wirkmechanismus von DDAVP (primäre Hämostase)	39
4.2	Pharmakodynamik der DDAVP-Therapie.....	42
4.2.1	Kinetik der FVIII- und vWF-Freisetzung	42
4.2.2	Kinetik der Blutungszeit im Vergleich zur FVIII- und vWF-Freisetzung	45
4.3	Ergänzende Laborparameter	51
4.4	in-vitro-Blutung zum Monitoring einer DDAVP-Therapie.....	52
4.5	Unerwünschte Nebenwirkungen	54
4.6	Klinische Bedeutung der erzielten Ergebnisse.....	56
5	ZUSAMMENFASSUNG	58
6	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	61
7	LITERATUR	62

1 Einleitung

1.1 Klinischer Hintergrund

Blutungskomplikationen gefährden den chirurgischen Erfolg. Dies gilt bei größeren und auch bei kleineren Eingriffen in der Chirurgie sowie in der Zahnheilkunde, z.B. bei einer Zahnextraktion. Häufig stellen sich in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie Patienten vor, die akzidentiell oder als Dauertherapie Acetylsalicylsäure (ASS) eingenommen haben (Mörsdorf et al. 1999). Für das Abwägen des Behandlers, ob das Risiko einer verstärkten Blutung eingegangen werden soll, ist es entscheidungserheblich, welche Möglichkeit besteht, im Falle einer Blutung diese hinreichend kontrollieren zu können.

Denn während oder nach operativen Eingriffen kommt es immer wieder zu Komplikationen durch Blutungen oder Nachblutungen, in einzelnen Fällen sogar zu lebensbedrohlichen Situationen. Dabei sind die Blutungen bedingt durch eine mechanische Gefäßverletzung oder auch durch einen Defekt des Hämostasesystems (Pruß et al. 1999). 3-5% der Patienten weisen präoperativ erworbene Thrombozytenfunktionsstörungen, hereditäre Plättchenfunktionsstörungen oder ein von-Willebrand-Syndrom auf (George et Shattil 1991, Werner et al. 1993). Die medikamenteninduzierte Blutungsneigung stellt die häufigste erworbene Gerinnungsstörung dar (Luxembourg et al. 2007).

In einer *retrospektiven* Auswertung von 5 Millionen Operationen (Koscielny et al. 1998) traten perioperative Blutungen in 1 bis 2% auf, die zu 25% durch eine Hämostasestörung und zu 75% chirurgisch bedingt waren. In einer *prospektiven* Studie mit 5649 Patienten (Koscielny et al. 2004) ergab die gezielte Blutungsanamnese bei 11,2% den Verdacht auf eine Blutungsneigung und bei 40,8% dieser Patienten zeigte sich nach weiterer Abklärung eine Hämostasestörung. Bei jährlich rund 250.000 Operationen werden hämostaseologische Interventionen und dadurch eine geschätzte Mehrausgabe von über 60 Millionen Euro erforderlich (Kiesewetter und Koscielny 1998). Unabhängig von den Kosten birgt der Einsatz von Blutprodukten und Plasmaderivaten das Risiko einer Übertragung von Infektionskrankheiten und der Induktion immunpathologischer Reaktionen (Kam 1994, Köhler et Wieding 1993, Mörsdorf et al. 1997, Koscielny 2004). Zu nennen sind insbesondere Hepatitis- und HIV-Infektionen. Manche Patienten befürchten diese Risiken mehr als den eigentlichen Eingriff (Saulnier et al. 1994, Franchini 2007).

Präoperativ wird in der Regel nur die plasmatische Gerinnung, aber nicht ausreichend die primäre Hämostase beachtet (Pfanner et al. 2007). Jedoch werden die meisten perioperativen Blutungen wahrscheinlich durch eine primäre Hämostasestörung verursacht und sind der weitaus häufigste Grund für eine hämorrhagische Diathese.

1.2 Die primäre Hämostase

Unter primärer Hämostase versteht man das sofortige Abdichten der Verletzungsstelle eines Gefäßes. Erreicht wird dies durch das Zusammenspiel von Vasokonstriktion sowie Plättchenadhäsion und -aggregation (Hiller et Riess 1998). Mittels der Blutungszeit lässt sich die Funktion der primären Hämostase erfassen. Die Aktivierung des Thrombozytensystems erfolgt durch Bindung von Glykoproteinen an die Membran der Plättchen in einem Vorgang, der durch den von-Willebrand-Faktor (bildet mit Faktor VIII einen Komplex) vermittelt wird. Er fungiert als Bindeglied zwischen Blutplättchen und Endothelzellen. Dies führt zu einer ersten Adhäsion der Plättchen und zur Ausbildung einer dünnen Bedeckung der Läsion (*Abb. 1*).

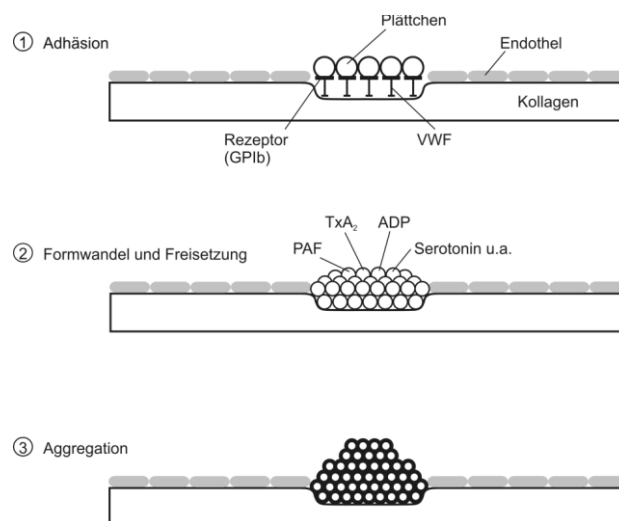


Abb. 1 Plättchen mit Rezeptoren (modifiziert nach Hiller et Riess, 1998, Seite 15)

Die Thrombozyten bilden am Verletzungsort den Plättchenpfropf und sind so bedeutsam für die lokalisierte Initiierung der plasmatischen Gerinnung z.B. durch Bereitstellung der notwendigen Phospholipide.

Die Bildung des Plättchenpfropfes beruht auf einer morphologischen und funktionellen Veränderung der Plättchen. Unterschieden werden hierbei Adhäsion, Formwandel und Aggregation der Plättchen.

Nach einer Gefäßläsion finden sich die Plättchen vermehrt an dem Ort der Verletzung, weil der Kontakt des Blutes mit Strukturen der Gefäßwand, die durch die Verletzung des Endothels freigesetzt wurden, zu einer Kettenreaktion führt. Dabei erfolgt die initiale Anlagerung der Plättchen maßgeblich über den von-Willebrand-Faktor (vWF), ein großes, aus vielen Untereinheiten bestehendes Protein im Blutplasma. Dieser von-Willebrand-Faktor bindet sich auf der einen Seite an das subendotheliale Collagen und auf der anderen Seite an einen Rezeptor der Blutplättchen, das Glykoprotein-Ib (GpIb). Diese erste Anheftung ist zunächst noch reversibel, führt aber zum Formwandel der Plättchen und darüber hinaus im weiteren Verlauf auch zur Aktivierung unter anderem durch Ausschüttung direkter Agonisten wie Collagen, ADP und Serotonin, für die die Plättchen eigene Rezeptoren haben (Abb. 2). Nach Aktivierung der Plättchen wird Glykoprotein IIb-IIIa exprimiert, ein wichtiger Rezeptor für Fibrinogen und vWF (George und Shattil 1991); dieser letztgenannte Vorgang vermittelt die irreversible Plättchenaggregation (Reiter et al. 2003).

Insgesamt ist ein ungestörtes Zusammenwirken von Plättchen, vWF und Collagen essentiell für eine normale Blutstillung.

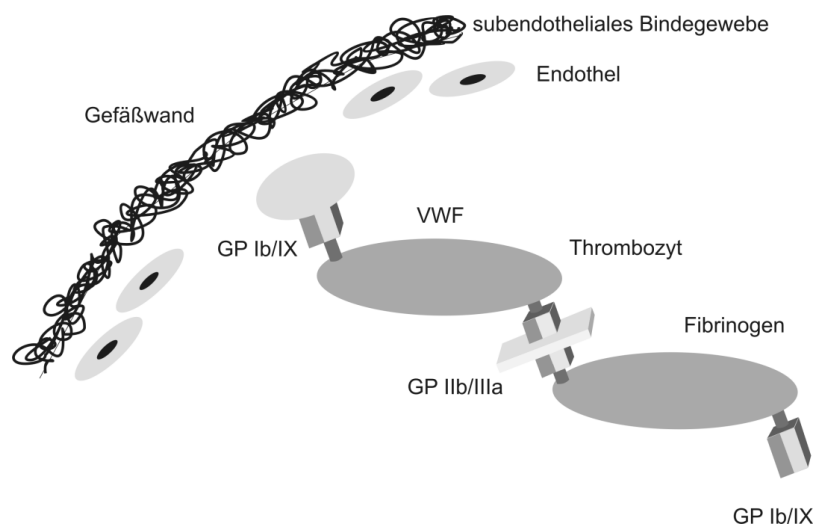


Abb. 2 Interaktion zwischen Endothel, vWF und Blutplättchen (modifiziert nach Hiller et Riess, 1998, Seite 16)

1.3 Störungen der primären Hämostase

Hämorrhagische Diathesen sind Ausdruck einer gestörten Hämostase. Sie können angeboren oder erworben sein. Die häufigste aller angeborenen hämorrhagischen Diathesen ist das von-Willebrand-Syndrom (vWS). Ursache sind qualitative oder quantitative Störungen der Synthese des vWF-Moleküls. Die Prävalenz beträgt etwa 1:100.

Bei knapp 1% der Westeuropäer lässt sich ein leichtes bis mittelschweres vWS nachweisen (Mörsdorf et al.1997).

Angeborene Störungen der Plättchenfunktion wie z.B. das Bernard-Soulier-Syndrom (Fehlen des Gp Ib/IX) oder Morbus Glanzmann-Naegeli (Mangel normaler Gp IIb/IIIa-Komplexe) sind vergleichsweise selten (Tab. 1).

Tab. 1 Tabellarische Übersicht der Plättchenfunktionsstörungen

Hereditäre Thrombopathien	Erworbene Thrombopathien	Medikamentöse Störung der Plättchenfunktion
von-Willebrand-Syndrom: vWF-Mangel	Leukämien, myeloproliferative Erkrankungen etc.	Plättcheninhibitoren: Acetylsalicylsäure, Tiklopidin etc.
Plättchen-Rezeptor-Störung: Bernard-Soulier-Syndrom, Thrombasthenie-Glanzmann	Dysproteinämien, Urämie, Leber- Erkrankungen	Analgetika / Antirheumatika: Diclofenac, Piroxicam etc.
Plättchenfreisetzungsreaktion gestört: Storage-Pool-Disease, Gray- Platelet-Syndrom, Aspirin-like- Defekt	extrakorporale Zirkulation (HLM-OP)	Kardiaka: β-Blocker, Calcium-Kanal- Blocker etc.
	Medikamente (siehe nächste Spalte)	Antibiotika: β-Lactam-Antibiotika, Penicillin etc.
		Plasmaexpander: Hydroxyethylstärke, Gelatine etc.
		Hämostase-Medikamente: Heparin(e), Protamin etc.

Erworbene Störungen der Plättchenfunktion sind wesentlich häufiger (George et Shattil 1991, Luxembourg et al. 2007). Sie finden sich z.B. bei Leukämien, myeloproliferativen Erkrankungen, Dysproteinämien, Urämie, Lebererkrankungen oder nach Operationen mit extrakorporaler Zirkulation (HLM-OP), insbesondere aber als Folge einer Medikamenteneinnahme. Neben einer therapeutisch erwünschten Hemmung der Plättchenfunktion wird die Zahl der Patienten mit klinisch relevanter Plättchenfunktionsstörung als Folge einer unerwünschten Nebenwirkung eines Medikamentes unterschätzt, da zahlreiche andere häufig verordnete Medikamente wie Heparin, Kardiaka oder Antibiotika die Plättchenfunktion stören können (Tab. 1).

Häufigstes Medikament sowohl einer unerwünschten als auch einer therapeutisch erwünschten Hemmung der Plättchenfunktion ist Acetylsalicylsäure (ASS, Aspirin).

Es ist eines der verbreitetsten Medikamente überhaupt (Vetter 1997). Es dient seit vielen Jahrzehnten unverändert als Antipyretikum, Antiphlogistikum und Analgetikum und wird aufgrund des plättchenhemmenden Effektes darüber hinaus auch gezielt zur Prophylaxe von instabiler Angina pectoris, akutem Myokardinfarkt, Stentimplantation, Sekundärprophylaxe der KHK, Sekundärprophylaxe und Rezidivprophylaxe einer zerebralen Ischämie (Karow et Lag-Roth 2004), meist in Dosierungen von 50 bis 500 mg/Tag eingesetzt (Kam 1994).

Die vielfältigen Wirkungen beruhen auf der Hemmung des Enzyms Cyclooxygenase. Dadurch wird die Umwandlung von Arachidonsäure in Prostazyklin und Thromboxan A₂ irreversibel gehemmt. Die verringerte Aggregierbarkeit der Plättchen beruht auf dem Fehlen des Thromboxan A₂. Thromboxan A₂ stimuliert als Thrombozytenagonist die Aggregation der Blutplättchen und wirkt zudem vasokonstriktorisch. Durch die Hemmung werden die Plättchen in ihrer Funktion für den Rest ihrer Lebensdauer im Blut von bis zu 8-10 Tagen inaktiviert. Denn Cyclooxygenase ist irreversibel gehemmt und in den Blutplättchen, die keinen Zellkern haben, findet keine Proteinsynthese statt; erst nach gut 4 Tagen verfügt die Hälfte der Plättchen wieder über eine normale Funktion. Die Produktion des Prostazyklins, welches als Thrombozytenantagonist aggregationshemmend und vasodilatorisch wirkt, bleibt auch bei einer dauerhaften ASS-Therapie weitgehend unbeeinflusst, da die Syntheseleistung der Cyclooxygenase im vaskulären Endothel reversibel ist und daher insgesamt nur wenig verringert wird (Flordal et Sahlin 1993, Lekas et Crowley 1993).

Insgesamt ist eine medikamentös induzierte Störung der Plättchenfunktion die häufigste Ursache einer gestörten Blutstillung (George und Shattil 1991, Flordal 1998). Diese iatrogen verursachten Hämostasestörungen sind bei uns wohl sogar die häufigste Ursache für Blutungskomplikationen. Dazu trägt wesentlich die breite Anwendung von Analgetika bei: Etwa 15 bis 20 Millionen Bundesbürger pro Jahr nehmen ärztlich verordnete und frei verkäufliche nichtsteroidale Prostaglandin-Synthesehemmer ein (Mörsdorf et al. 1997). Im Jahr 2005 standen die Schmerzmittel mit 479 Millionen Euro an dritter Stelle der umsatzstärksten Indikationsbereiche der Selbstmedikation nach Erhebungen des Bundesfachverbandes der Arzneimittelhersteller 2006. In einer Untersuchung von Ferraris und Swanson (1983) hatten etwa die Hälfte aller Patienten mit nicht geplanten, unerwarteten operativen Eingriffen innerhalb der letzten 72 Stunden ASS eingenommen. Auch haben 3 bis 5% aller

Patienten, bei denen ein Elektiveingriff erfolgen soll, eine verlängerte Blutungszeit (Flordal 1998, Kiese Wetter et Koscielny 1998).

1.4 Diagnostik von Plättchenfunktionsstörungen

Grundlage und Voraussetzung für den Beginn einer Gerinnungsdiagnostik sollte eine gründliche Anamnese sein (Koscielny et al. 2004, Luxembourg et al. 2007), da bereits die Blutungsanamnese (Tab.2) geeignet ist, Patienten mit einer hämorrhagischen Diathese zu identifizieren.

Tab. 2 Gegenüberstellung beider wichtigsten Blutungstypen (nach Pfanner et al., 2007, Seite 605)

Thrombozytärer Blutungstyp	Hämophiler Blutungstyp
Nasenbluten	Zweizeitiges Bluten
Zahnfleischbluten	Intraartikuläre Blutungen
Längeres Nachbluten nach: -kleineren Schnittverletzungen -Zahnextaktionen -Operationen	Intramuskuläre Blutungen
Neigung zu blauen Flecken	
Petechien	

Das Problem ist nun, dass mit der routinemäßig präoperativ durchgeführten Gerinnungsdiagnostik (Bestimmung der Thromboplastinzeit nach Quick und gegebenenfalls Fibrinogen, partielle Thromboplastinzeit und Thrombinzeit) eine Störung der Plättchenfunktion - zumindest bei unauffälliger Thrombozytenzahl - im kleinen Blutbild nicht erfasst wird (Tab.3).

Tab. 3 Befunde bei klinisch wichtigen Gerinnungsstörungen, ↑=erhöht, ↓=erniedrigt

Gerinnungsstörung	BZ	Quick	PTT	TZ	Fibrinogen
Hämophilie A/B	normal	normal	↑↑	normal	normal
von-Willebrand-Syndrom	↑↑	normal	↑	normal	normal
Vitamin-K-Mangel	normal	↓↓	(↑)	normal	normal
Leberschädigung	normal/↑	↓↓	↑	normal/↑	↓
Verbrauchskoagulopathie	normal/(↑)	↓↓	↑↑	↑↑	↓↓
Plättchenfunktionsstörung	↑-↑↑	normal	normal	normal	normal

Daher ist die Anamnese das wichtigste Instrument zur Evaluierung einer Blutstillungsstörung (Koscielny 2004). Das Ausmaß einer klinischen Blutungsneigung lässt sich eher durch eine Blutungsanamnese als durch die übliche Labordiagnostik abschätzen, so auch Stohler und Beck (1975). Dementsprechend fanden z.B. Pruß et al. (1999) bei 13% ihrer Patienten einen anamnestischen Hinweis auf ein Blutungsrisiko und bei 3,4% dieser selektierten Patienten eine erhöhte Blutungsneigung. Kussmann et al. beschreiben (1997) in einer retrospektiven Studie 3,2% Blutungskomplikationen und empfehlen die differenzierte Frage nach angewendeten Arzneimitteln, insbesondere nach akzidentell eingenommenen Analgetika. Selbst bei vielen Blutspendern wird die Einnahme von Acetylsalicylsäure nach einer Erhebung von Paglieroni et al. (2004) nicht richtig angegeben.

Kussmann et al. stellten (1997) fest, dass bei 75% aller Patienten mit postoperativen Blutungskomplikationen die Globalgerinnung und die Plättchenzahl unauffällig waren. Bei vielen dieser Patienten lag eine nicht erkannte medikamentös-induzierte Plättchenstörung vor: Bei einer Untersuchung von 1447 Patienten der elektiven oder notfallmäßigen Viszeralchirurgie erlitten 3,2% der Patienten mit einem *unauffälligen* (>75% der Patienten) präoperativem Gerinnungsstatus Blutungskomplikationen, d.h. eine größere Nachblutung. Lediglich bei 12,2% der Patienten fanden sich *Auffälligkeiten* beim präoperativen Gerinnungsstatus und von diesen Patienten hatten 23,9% eine postoperative Blutung. Erst wenn die Anamnese einen Hinweis auf eine Blutungsneigung ergibt, sollte die Routinediagnostik erweitert werden, so die Schlussfolgerung der Autoren.

Zahlreiche Autoren empfehlen dazu (bei unauffälliger Globalgerinnung) eine Bestimmung der Blutungszeit (Kiesewetter et Koscielny 1998, Reiter et al. 2003, Luxembourg et al. 2007). Sie erlaubt eine grobe Beurteilung der Plättchenfunktion. Pruß et al. 1999 empfehlen als diagnostisches Minimalprogramm sogar nur die Bestimmung von Thrombozytenzahl und Blutungszeit am Patienten.

Jedoch wird die Aussagekraft einer Blutungszeitbestimmung seit langem kontrovers diskutiert (De Caterina et al. 1994). Auch nachdem zur Art und Weise der Durchführung am Patienten eine weitgehend einheitliche Prozedur empfohlen wird, bleibt die Aussagekraft der Untersuchung nicht unumstritten.

Zur Bestimmung der Blutungszeit wird üblicherweise eine kleine standardisierte Stichinzision in die Haut des Patienten vorgenommen und dann die Dauer der Blutung bis zur Blutstillung gemessen (Mielke 1982, Rodgers et Levin 1990). Zahlreiche Modifikationen wurden erprobt. Bewährt und durchgesetzt hat sich die Blutungszeit nach Ivy oder die Template- bzw. Surgicut- Blutungszeit: Bei diesen wird eine weitestgehend standardisierte Stichinzision an der Volarseite des Unterarmes mit einer Einmalklinge am Patienten vorgenommen und für die Dauer der Messung der kapilläre Druck durch eine Stauung am Oberarm (in der Regel 40 mmHg) erhöht (Mielke 1982, Modig et al. 2008). Das ausgetretene Blut wird im Abstand von 30 Sekunden mit einem standardisierten Filterpapier so aufgenommen, dass die Schnittverletzung nicht berührt wird.

Einen großen Einfluss haben kleine Variationen in der Durchführung (Geschwindigkeit, Richtung der Inzision etc.), so dass verschiedene mechanische Hilfsmittel entwickelt wurden. Trotz bestmöglicher Standardisierung der Inzision ist die Reproduzierbarkeit und Reliabilität der Ergebnisse jedoch nicht unbedingt befriedigend:

Rodgers und Levin fanden (1990) nur in maximal 75% eine eindeutige Diagnose; Modig et al. fanden (2008) keine signifikante Korrelation zwischen der verlängerten Template- Blutungszeit und Blutungen während orthognather Chirurgie bedingt durch falsch-positive Ergebnisse.

Mehrfache Messungen an einem Patienten verbieten sich aufgrund der Beeinträchtigung des Patienten (Schmerz, kleine Narben) sowie dem verhältnismäßig hohen Untersuchungsaufwand.

Darüber hinaus ist aber die Aussagekraft der erzielten Ergebnisse umstritten: Peterson et al. (1998) stellten fest, dass eine normale Blutungszeit nicht die Möglichkeit einer klinischen Blutungsneigung ausschließt: Es gab keine Korrelation zwischen präoperativer Blutungszeit und Blutverlust, jedoch korrelierte der Blutverlust sehr wohl mit einer vorangegangenen Aspirineinnahme. Ähnlich urteilen auch George

und Shattil (1991), bei denen die Blutungszeit z.B. bei Gesunden, die 80-650 mg ASS eingenommen hatten, nur in etwa der Hälfte der Untersuchungen verlängert war. Insgesamt bedingen hoher Aufwand, Patientenbelastung und fragliche Aussagekraft, dass die Blutungszeit am Patienten nicht für eine Screening-Diagnostik geeignet ist, so z.B. auch Lind (1991).

Vielversprechend war daher von Anfang an eine in-vitro-Simulation der Blutungszeitbestimmung am Patienten, bei der die Bildung des Plättchenpfropfes wie bei einer Gefäßverletzung in vitro untersucht wird. Dies gelang Kratzer und Born 1985: Die Messung der Blutungszeit erfolgt in vitro aus Citrat-antikoaguliertem Vollblut. Das gepufferte 3,8-prozentige Citratvollblut wird unter hoher Schubspannung, die vergleichbar mit arteriellen Fließbedingungen ist, durch eine Messkapillare geführt. Anschließend wird das Vollblut durch eine 0,15 mm große Apertur in einer Membran gesogen, die entweder mit Collagen und Adenosindiphosphat (ADP) oder Collagen und Epinephrin beschichtet ist. Durch Adhäsion und Aggregation der Plättchen kommt es zu einem Verschluss der Membranöffnung. Die dazu benötigte Zeit, die sogenannte Verschlusszeit, wird in Sekunden angegeben. Die Methode zeigt eine hohe Sensitivität (85 bis 100%) und Spezifität (> 95%) hinsichtlich der Diagnostik des von-Willebrand-Syndroms (Favaloro 2006). Auch Thrombozytenaggregationshemmer wie ASS bedingen eine Verlängerung der Verschlusszeit. Fehlerquellen sollen bei Thrombozytenwerten unter 100.000 oder Hämatokritwerten unter 30% (Reininger 2006) bestehen. Diese Methode zur in-vitro-Bestimmung der Blutungszeit war anfänglich wenig akzeptiert, da die in-vivo-Bedingungen am Patienten nur beschränkt wiedergegeben werden. Zum Beispiel bleibt der Einfluss des Gefäßendothels naturgemäß unberücksichtigt.

Die in-vitro-Messungen der Blutungszeit sind jedoch insgesamt charakterisiert durch

- gute Reproduzierbarkeit
- ausreichende Korrelation mit der in-vivo-Bestimmung (Kratzer et Born 1985)
- gute Sensitivität für Aspirin-Medikation (Kretschmer et al. 1989)
- Möglichkeit zur multiplen Messung (aus einer Probe) ohne weitere Patientenbelastung (Favaloro 2006)
- Globaltest der Thrombozytenfunktion, nicht differenzierend (Hayward et al. 2006).

So schreiben Mammen et al. (1995), Seite 113: „das PFA-100 System identifiziert plättchenbedingte Hämostase-Defekte mit größerer Sensitivität und Spezifität als die derzeit weitverbreitete in-vivo-Blutungszeitbestimmung“.

Aufgrund dieser Charakteristika fand die in-vitro-Bestimmung der Blutungszeit, den oben erwähnten anfänglichen Vorbehalten zum Trotz, im Laufe der letzten Jahre zunehmend Verbreitung, auch für das Drug-Monitoring in anerkannten klinischen Studien (Kretschmer et al. 1989, Roschitz et al. 2007). In einer prospektiven Studie von Koscielny et al. (2004) wurden 97,7% der Patienten mit Hämostasestörungen, nach positiver Blutungsanamnese, durch PFA-100 identifiziert. Diese Methode eignet sich zum Monitoring einer Desmopressin-Therapie, vorhandene vorbestehende Plättchenstörungen und deren Reversibilität können erfasst werden (Harrison 2009). Weitere Möglichkeiten zur Plättchendiagnostik sind der *Tab. 4* zu entnehmen.

Tab. 4 Erfassung einer Plättchenfunktionsstörung am Patienten und im Labor

Am Patient	Im Labor
Anamnese	In-vitro-Blutung (PFA)
Blutungszeit nach Ivy (zahlreiche Modifikationen)	Plättchenaggregation nach Born (Aggregabilität nach Zusatz von Agonisten)
Rumpel-Leede-Test	Plättchen-Adhäsivitätstests
	Untersuchung der Plättchenfreisetzungsreaktion

1.5 Desmopressin

In den 70er Jahren erfolgte eine systematische Suche nach hämostaseologisch aktiven Pharmaka zur Verbesserung der primären Hämostase und/oder des plasmatischen Gerinnungssystems, die aber nicht aus Blutplasma hergestellt und nicht transfundiert werden mussten (Lethagen 1997, Schulman 1991).

Diese sogenannten `Non-Transfusional Hemostatic Drugs` umfassen im Wesentlichen Enzyminhibitoren (Antifibrinolytische Aminosäuren und Aprotinin) und Desmopressin sowie daneben noch die konjugierten Östrogene (Mannucci 1998). Die folgende Übersicht beschreibt medikamentöse Therapiemöglichkeiten bei Blutungskomplikationen in Anlehnung an Mannucci 1998.

a) Spezifische Behandlung

Ersatz fehlender Faktoren meist mit Blut- und/oder Plasma-Bestandteilen

b) `Non-transfusional hemostatic drugs`

• Enzymhemmung durch

Antifibrinolytische Aminosäuren: Hemmung der Plasminbildung. Die Aminosäuren Aminocaprinsäure, Tranexamsäure und p-Aminomethylbenzoesäure sind erprobt bei primärer Menorrhagia sowie gastrointestinaler, urologischer und Thrombozytopenie-bedingter Blutung, außerdem Blutung bei Thrombolyse, Kardio-Chirurgie, Gelenk-Ersatz und Lebertransplantation.

Aprotinin: breites Spektrum der Enzyminhibition. Hemmung der Plasmin- und Kallikreinbildung. Ist erprobt in der Kardial- und Transplantationschirurgie. Hat keinen Effekt auf die Plättchenfunktion.

- **Desmopressin:** Freisetzung von Hämostasefaktoren (FVIII, von-Willebrand-Faktor). Erprobt bei angeborenen (von-Willebrand-Syndrom Typ1, Hämophilie A) und erworbenen Plättchenfunktionsstörungen (medikamentöse Thrombozytopathie, Urämie und Leberzirrhose).
- **Konjugierte Östrogene:** unklarer Wirkmechanismus. Erprobt bei Urämie, bei andauernder/wiederkehrender Blutung und vor geplanter Chirurgie.

Die Entwicklung zum Desmopressin ergab sich aus der Beobachtung, dass körperliche Anstrengung (Stress), eine Adrenalininjektion oder Vasopressin (=antidiuretisches Hormon) zu einer Verbesserung der Hämostase mit Anstieg des FVIII-Spiegels führt.

Desmopressin ist ein Analogon des körpereigenen Vasopressins mit jedoch reduzierter vasopressorischer, aber lang anhaltender antidiuretischer Wirkung: Die chemische Struktur unterscheidet sich von der des natürlichen Hormons durch Deaminierung von Homocystein an der Position 1, wodurch die verstärkte Antidiurese vermittelt wird und Substitution des L-Arginins an der Position 8 des Moleküls durch D-Arginin, wodurch der pressorische Effekt verringert wird (*Abb. 3*). Aus dieser chemischen Struktur (1-Deamino-8-D-Arginin-Vasopressin) leitet sich die international gebräuchliche Abkürzung DDAVP für Desmopressin ab, das erstmals 1967 von Zaoral et al. synthetisiert wurde.

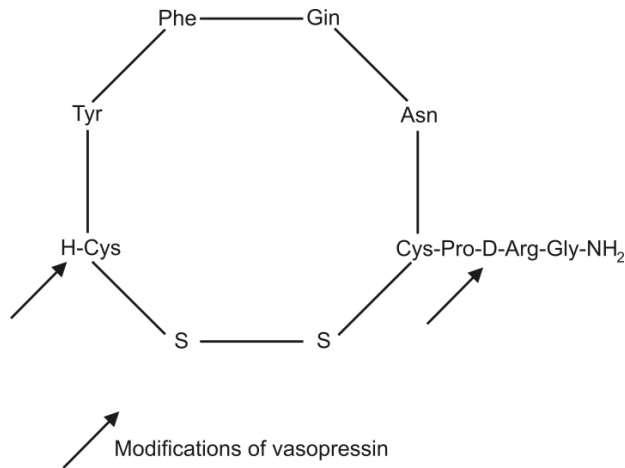


Abb. 3 *Desmopressin, chemische Struktur (nach Lethagen, 1997, Seite 1)*

Desmopressin ist ein starker Agonist des Vasopressin-2 (V_2)-Rezeptors und wird wegen seiner antidiuretischen (V_2 -bedingten) Wirkung zur Behandlung des Diabetes insipidus und der Enuresis eingesetzt (Manco-Johnson 2001).

Die hämostatische Wirkung von Desmopressin scheint ebenfalls durch den V_2 -Rezeptor vermittelt zu werden, denn Patienten mit nephrogenem Diabetes insipidus, denen V_2 -Rezeptoren fehlen, reagieren auf DDAVP nicht mit einer Verbesserung der Hämostase, ein Anstieg von FVIII oder vWF blieb aus (Kobrinisky et al. 1984).

Die Liste der wesentlichen hämostatischen Effekte von Desmopressin umfasst eine

- *Steigerung der Plasmafaktoren durch endogene Freisetzung von:*
 - Gerinnungsfaktor VIII (FVIII)
 - von-Willebrand-Faktor (vWF)
 - Gewebs-Plasminogen-Aktivator (tPA)
- *Steigerung der Plättchenadhäsion*
- *Verkürzung der Blutungszeit*

so Lethagen (1997) mit laborchemischen und klinischen Beobachtungen.

Eine Liste der Veränderungen von Hämostaseparametern, die nach Verabreichung von DDAVP beobachtet wurden, zeigt *Tab.5*, bei der es sich um eine Zusammenstellung von Manco-Johnson (2001) handelt, wobei einige dieser Beobachtungen widersprüchlich sind und andere Veränderungen wieder Folge von ebenfalls in der Liste genannten Effekten sein könnten.

Die maßgebliche Wirkung von DDAVP auf die Hämostase basiert auf der Freisetzung von FVIII, vWF und tPA aus endogenen Speichern, d.h. von FVIII aus Hepatozyten und Endothelzellen der Lebersinus und von vWF und tPA aus Zellen des Gefäßendothels und aus Megakaryozyten (Schulman 1991, Rao et al. 1995).

Tab. 5 DDAVP-Effekte auf die Hämostase (nach Manco-Johnson, 2001, Seite 49)

<i>Global</i>	Verkürzung der Blutungszeit Antidiurese
<i>Plasmaproteine</i>	Anstieg des vWF Anstieg der FVIII-Aktivität Anstieg des tPA
<i>Plättchenadhäsion</i>	Erhöhte `glass bead Retention` Verlagerung von GP Ib vom Zytoplasma an die Plättchenmembran kein Effekt auf die direkte Adhäsion an Collagen erhöhte Plättchenexpression von P-selectin Förderung der Plättchenadhäsion an die extrazelluläre Matrix
<i>Plättchenaggregation</i>	Stärkere Plättchenaggregation unter hohen Scherkräften Dosis-abhängiger Anstieg des Calciums in den Granula Entstehung von Plättchen-Mikropartikeln mit gerinnungssteigernder Aktivität Höherer Prothrombinverbrauch Stärkere Expression des Gewebefaktors
<i>Leukozyten</i>	Stärkere Adhäsion und Plättchen-Leukozyten-Interaktion PAF-Sekretion durch Monozyten

DDAVP ist daher etabliert insbesondere in der Therapie der milden Hämophilie A und des von-Willebrand-Syndroms (Typ1, Typ2A), erste Versuche wurden von Mannucci et al. (1977) publiziert. Darüber hinaus wird DDAVP auch bei komplexen Hämostasestörungen wie Leberzirrhose (Burroughs et al. 1985), Urämie (Watson et Keogh 1982) und langen Operationen (Salzman et al. 1993) empfohlen. Differenten Ergebnisse gibt es bei Patienten der Kardiochirurgie: In einer Studie von Salzman et al. (1986) wurden der Blutverlust und die Transfusionsnotwendigkeit um 30% reduziert. Cattaneo et al. fanden (1995) 9% weniger Blutverlust, aber keinen Effekt auf die Transfusionsnotwendigkeit und Levi et al. wiesen (1999) auf ein 2,4fach erhöhtes Infarktrisiko hin. 2004 kommen Carless et al. zu dem Schluss, dass andere blutstillende Medikamente effektiver sind. Auch vermag DDAVP bei angeborenen oder medikamenteninduzierten Plättchenfunktionsstörungen (Tab. 6) eine verlängerte Blutungszeit zu reduzieren außer bei der Thrombasthenie vom Typ Glanzmann (Schulman et al. 1987, DiMichele et Hathaway 1990, Lethagen et Nilsson 1992, Franchini 2007).

Tab. 6 Übersicht der klinischen DDAVP-Anwendung bei Störungen der Hämostase (nach Franchini, 2007)

angeborene Plättchenfunktionsstörung	erworbene Plättchenfunktionsstörung	Patienten ohne bekannte Blutungsstörung
vWS (Typ1, 2A, 2M, 2N)	erworbenes vWS	Reduzierung von perioperativem Blutverlust
milde Hämophilie A	erworbene Hämophilie A	Reduzierung der Transfusionsnotwendigkeit
angeborene Plättchenfunktionsstörung (storage pool-Defekt, Bernard-Soulier-Syndrom, Hermansky-Pudlak-Syndrom, May-Hegglin-Anomalie)	Urämie, Leberzirrhose, medikamentöse Plättchenhemmung: Aspirin, Ticlopidine, Heparin, Thrombozytopenie	
Gefäßstörungen (Ehlers-Danlos-Syndrom, Marfan-Syndrom), heterozygärer FXI-Defekt		

Die Fachinformation von Minirin parenteral (Firma Ferring, Deutschland) nennt unter Anwendungsgebiet: „Desmopressin als Antihämorrhagikum zur Steigerung der Faktor VIII-Gerinnungsaktivität vor Operationen, Zahnextraktionen und nach Unfällen bei leichter bis mittelschwerer Hämophilie A und von-Willebrand-Syndrom bei ausreichender Wirksamkeit“.

Trotz vielfacher Empfehlungen, das Präparat auch bei Plättchenfunktionsstörung oder milder Thrombozytopenie einzusetzen, fehlt in der Fachinformation ein dementsprechender Hinweis, der jedoch in anderen Ländern zu finden ist.

Dabei soll DDAVP die primäre Hämostase nicht aufgrund einer gesteigerten Aggregierbarkeit der Plättchen verbessern, sondern aufgrund deren gesteigerter Adhäsivität (Barnhart et al. 1983, Sakariassen et al. 1984, Vilhardt 1990).

Obwohl der zugrunde liegende Mechanismus noch nicht völlig geklärt ist (Weiss et al. 1978, Sakariassen et al. 1984, Lethagen et Nilsson 1992), wird meist die gut bekannte vWF-Freisetzung als Grund genannt, der auch zur Erweiterung des Indikationsgebietes auf Plättchenfunktionsstörungen geführt hatte: Die DDAVP-bedingte vWF-Freisetzung soll die Adhäsivität der zirkulierenden Plättchen verbessern und so eine Minderfunktion bei Thrombopathien oder milden Thrombopenien funktionell kompensieren (Lethagen et Nilsson 1992, Hashemi et al. 1993). Einige Autoren äußerten jedoch Zweifel an der Ausschließlichkeit dieser Erklärung (siehe Diskussion). Unstrittig ist jedoch: DDAVP

verkürzt eine verlängerte Blutungszeit bei den meisten Formen angeborener wie auch bei medikamentös induzierten Plättchenfunktionsstörungen (Kobrin sky et al.1984, Marti et al. 1986, Mannucci 1988, Koscielny et al.1995, Lethagen et al. 2000).

Daher dient eine Therapie mit DDAVP nicht nur bei milder Hämophilie A, sondern auch in solchen Fällen zur Reduktion von Blutungskomplikationen und der Transfusionspflichtigkeit.

Insgesamt wird DDAVP seit nunmehr 30 Jahren bei verschiedenen Krankheitsbildern angewandt; dennoch ist der genaue Wirkmechanismus insbesondere auf die primäre Hämostase noch nicht abschließend geklärt.

1.6 Aufgabenstellung und Zielsetzung

Insgesamt fehlen bei der DDAVP-Therapie von plättchenbedingten Hämostasestörungen nicht nur Daten zum Wirkmechanismus, sondern auch zur erforderlichen Dosis, Pharmakodynamik und Wirkdauer. Obwohl die Bedeutung der vorliegenden Daten zur vWF-/FVIII-Freisetzung für die Therapie von Plättchenstörungen unklar ist, erfolgen Angaben zur Dosis (0,3 bis 0,4 µg/kgKG DDAVP) und Wirkdauer (Wirkmaximum nach 2 Stunden, Halbwertszeit von 5-9 Stunden) einer Desmopressin-Therapie nur in Analogie zur Therapie des von-Willebrand-Syndroms.

Die für uns maßgebliche Frage ist, warum sich DDAVP bei Plättchenfunktionsstörungen als wirksam erweist, obwohl kein Mangel an vWF vorliegt.

Ziel dieser hier durchgeführten Untersuchung war es daher zu prüfen, ob auch 0,2 µg/kgKG DDAVP ausreichen, eine durch 500 mg ASS-induzierte Plättchenstörung zu kompensieren, ein Aspekt der auch von chirurgischer Bedeutung ist. Zu prüfen war dabei auch, ob die Veränderung der Plättchenfunktion mit der Kinetik der vWF-Freisetzung korreliert. Dies ist insbesondere von hämatologischem Interesse.

2 Probanden und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei dieser Studie handelte es sich um eine offene Monocenterstudie der klinischen Phase III (Studie zur Verträglichkeit und Wirksamkeit eines zugelassenen Arzneimittels mit einer geringeren als empfohlener Dosis) an der Georg – August – Universität Göttingen, Abteilung Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie in Zusammenarbeit mit der Abteilung Hämatologie und Onkologie. Prüfzentrum war die Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie im Zentrum Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde.

Untersucht wurde die Wirksamkeit von Desmopressin mit reduzierter Dosierung bei gesunden Probanden unter Prämedikation mit Acetylsalicylsäure.

Der Studientyp war ein wissenschaftlicher Versuch im Rahmen einer Dissertation, wobei ein Zeitrahmen von 3 Monaten vorgesehen war. Die Studie wurde von der örtlichen Ethikkommission geprüft und unter der Antragsnummer 29/7/97 bewilligt.

Zur Abdeckung haftungsrechtlicher Ansprüche als Folge dieser klinischen Prüfung wurde eine Probandenversicherung abgeschlossen.

2.2 Probanden

Untersucht wurden Labor- und klinische Daten von $n = 14$ Probanden, die am Vortag (etwa 10 - 12 Stunden zuvor) eine Tablette mit 500 mg Acetylsalicylsäure (ASS ratiopharm®) eingenommen hatten.

Einschlusskriterien waren:

- Alter : 18 bis 50 Jahre
- subjektives Wohlbefinden
- Einwilligung nach umfassender Aufklärung über Nutzen und Risiken der Studie
- keine Interferenzen mit anderen Arzneimitteln, gegebenenfalls wash-out-Phase abwarten
- Normalbefunde in der Screening-Diagnostik:
 - Anamnese anhand Ein/Ausschlusskriterien mit Alter, Größe und Gewicht
 - Tastbefund von Abdomen und Nierenlager
 - Auskultationsbefund von Herz und Lunge
 - Blutungszeit und Gerinnungsstatus, Blutgruppe.

Ausschlusskriterien waren:

- Hämorrhagie in der Anamnese
- Thromboembolische Komplikationen in der Anamnese
- bekannte Überempfindlichkeit gegen die vorgesehenen Medikamente oder Kontraindikationen (florides Magengeschwür, Gastritis, Polydipsie, Angina pectoris, schwere dekompensierte Herzinsuffizienz, von-Willebrand-Syndrom Typ 2B)
- eine medikamentöse oder ärztliche Behandlung in den letzten 7 Tagen, im Untersuchungszeitraum oder bis zu 24 Stunden nach Minirin-Infusion
- Begleiterkrankungen
- Medikamentenanamnese
- akute oder chronische Begleiterkrankung (wie z.B. lokale oder systemische Infektionen)
- Schwangerschaft und Stillzeit.

2.3 Studienablauf und Medikation

Bei der Prüfsubstanz handelt es sich um ein bereits zugelassenes Arzneimittel. Hinweise auf eine Toxizität waren bei der im Rahmen dieser Studie vorgesehenen geringeren Dosis nicht zu erwarten. Das überprüfte Medikament ist unter der Registriernummer 10546 bei der BfARM hinterlegt. Die pharmakologisch-toxikologische Prüfung ist bei der Zulassung hinterlegt. Die investigator's brochure liegt vor.

Prüfsubstanz:

Handelsname: Minirin®
Substanzname: Desmopressinacetat
Zubereitungsform: Ampulle mit Injektionslösung
Konzentration: 1 ml enthält 4 µg Desmopressinacetat
Hersteller: Ferring Arzneimittel GmbH
Etikettierung: handelsüblich
Chargennummer: UL 3073
Lagerungshinweis: nicht über +8 Grad lagern.

Dosierung und Art der Anwendung:

Langsame Infusion über 30 min in einer Dosis von 0,2 µg pro Kilogramm Körpergewicht (0,2 µg/kgKG) Desmopressin verdünnt in 100 ml isotonischer Natriumchloridlösung.

Vorbehandlung der Probanden

Die Probanden erhielten nach einem ausführlichen persönlichen Gespräch ein schriftliches zweiseitiges Informationsblatt, in dem nochmals über das Ziel der Studie, den Studienablauf, die angewandten Medikamente inklusive möglicher Nebenwirkungen und die rechtlichen Rahmenbedingungen aufgeklärt wurde. Auf einem gesonderten Blatt erfolgte die schriftliche Einwilligung.

Die Studie wurde an der Abteilung Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (Prof. Dr. Dr. H.A. Merten) in Zusammenarbeit mit der Abteilung Transfusionsmedizin (Dr. J.U. Wieding) und dem Zentrum für Innere Medizin (Prof. Dr. H. Köstering) an der Georg-August-Universität zu Göttingen durchgeführt.

Auf eine besondere Ernährung, auch am Untersuchungstag, wurde nicht geachtet. Die Probanden wurden lediglich gebeten, von einer übermäßigen Flüssigkeits- und Fettaufnahme am Untersuchungstag abzusehen. Neben der oralen Einnahme von einer Tablette mit 500mg ASS (ASS ratiopharm®, Firma ratiopharm, Deutschland) am Vortag erfolgte am Untersuchungstag die Infusion von Minirin®.

Während der Studie durften keine anderen Arzneimittel verabreicht werden.

Risiko-Nutzen-Abwägung: Die Risiken der geplanten Studie waren aufgrund der großen Zahl der seit der Erstbeschreibung mit Desmopressin behandelten Patienten gut abzuschätzen. Die Kontraindikationen wurden im Rahmen der Ausschlusskriterien berücksichtigt. Bei der reduzierten Dosis wurden keine zusätzlichen Nebenwirkungen erwartet, im Gegenteil, diese sollten eher geringer ausfallen.

Die studienbedingte Begleitmedikation mit ASS verursacht eine Hemmung der primären Hämostase und kann dadurch zu Hämostasestörungen führen. Bei den weiteren möglichen Nebenwirkungen kommen Magen-Darm-Blutverluste häufiger, Magenbeschwerden selten, Übelkeit, Erbrechen und Durchfälle sehr selten vor. Toxische Reaktionen wurden mit den gegebenen Konzentrationen nicht erwartet.

Mögliche Komplikationen aus der Blutentnahme allein wurden nicht erwartet. Sie beschränkte sich auf 5 Punktionen in einer Cubitalvene zu den Stunden 0, 2, 3, 4, 6 wobei die Blutentnahme zum Zeitpunkt 0, 0,5 und 1h über einen Butterfly erfolgte.

Die benötigte Blutmenge betrug pro Abnahme 3 x 4,5 ml. Kein Proband äußerte den Wunsch nach einer Venenverweilkanüle, um die Anzahl der Punktionen zu reduzieren. Im Vorfeld war ein Teil der designierten Probanden gefragt worden, ob sie statt bzw. ergänzend zur Bestimmung der in-vitro-Blutungszeit auch einer Bestimmung der Blutungszeit nach Ivy zustimmen würden. Dies wurde abgelehnt. Daher verzichtete das Studiendesign gänzlich auf diesen Parameter.

Unter Berücksichtigung, dass es sich um zwei bereits in weiter Anwendung befindliche Medikamente handelt und in dieser Studie eine zusätzliche Dosisreduzierung vorgesehen wurde, überwog insgesamt der Nutzen. Der Nutzen lag vor allem in der Begründung aus den zu erhebenden Daten ein weiteres Indikationsgebiet gewinnen zu können. Auch die Möglichkeit einer Kostenreduktion sei erwähnt.

Studienablauf

Die Untersuchung eines einzelnen Probanden umfasste einen Tag (6 Stunden), zuzüglich einer Untersuchung am Vortag und einer Nachuntersuchung am Folgetag. Das schriftliche Einverständnis lag vor und die Probanden waren gemäß Ein-/Ausschlusskriterien ausgewählt.

Die Zeitpunkte der Blutentnahmen erstreckten sich über 6 Stunden (Tab. 7). Die Probanden erklärten sich einverstanden mit einer zusätzlichen Blutentnahme zur Stunde 6.

Tab. 7 Studienablauf in tabellarischer Form

Tag	Zeitpunkt	Maßnahmen
	≥24 Stunden	Voruntersuchung und Aufklärung
	10 -12 Stunden prae	Einnahme von 1 x ASS-ratiopharm® 500mg
Untersuchungstag	Stunde 0	Entnahme von 3 Citratblutproben a` 4,5 ml
	Stunde 0 – 0,5	Infusion von 0,2 µg Minirin® pro kgKG
	Stunde 0,5	Entnahme von 3 Citratblutproben a` 4,5 ml
	Stunde 1	Entnahme von 3 Citratblutproben a` 4,5 ml
	Stunde 2	Entnahme von 3 Citratblutproben a` 4,5 ml
	Stunde 3	Entnahme von 3 Citratblutproben a` 4,5 ml
	Stunde 4	Entnahme von 3 Citratblutproben a` 4,5 ml
	Stunde 6	Entnahme von 3 Citratblutproben a` 4,5 ml
Folgetag		Nachuntersuchung

Die Medikamente kamen in folgender Dosierung zur Anwendung:

ASS= einmalige orale Einnahme von ASS 500mg (ASS von ratiopharm®, Deutschland) am Vortag (10 – 12 Stunden vor Untersuchungsbeginn).

Desmopressin= einmalige intravenöse Gabe von 0,2 µg/kgKG Desmopressin (Minirin® von Ferring, Deutschland) pro kg Körpergewicht verdünnt in 100 ml isotonischer Natriumchloridlösung.

Abbruch der Untersuchung

Das Studiendesign beinhaltete auch die Festlegung der Voraussetzungen zum Abbruch der Studie. Ein einzelner Proband wäre aus der Studie auszuschließen, wenn eines oder mehrere der folgenden Kriterien erfüllt wurden:

- unerwartete, nicht tolerierbare Nebenwirkungen
- Störung des subjektiven Wohlbefindens
- Verletzung des Studienprotokolls
- Rücknahme der Einwilligung des Probanden
- Auftreten eines Ausschlusskriteriums.

Abbruch der gesamten Studie: Ein Abbruch wurde für den Zeitraum vorgesehen, falls sich während der Durchführung ein Hinweis auf eine mangelnde Wirksamkeit ergab und/oder eine Häufung unerwünschter Wirkungen auftrat.

Datenerfassung

Bei dieser Untersuchung handelte es sich um eine offene Studie. Durch die Durchführung an 14 freiwilligen Probanden wurden Daten erhoben, die nach entsprechender Auswertung ein weiteres Indikationsgebiet für den Einsatz von Desmopressin bei ASS-induzierter Plättchenfunktionsstörung in Deutschland ermöglichen. Die Fallzahl von 14 Probanden ermöglicht eine normierte statistische Auswertung, die methodische Schwankungsbreite liegt bei weniger als $\pm 10\%$.

Hauptzielkriterien waren: FVIII, vWF und die Blutungszeit, weil die FVIII-Freisetzung im Gegensatz zur Blutungszeitverkürzung genauestens bekannt und untersucht ist, für die Blutungszeit neben der Steigerung des vWF aber auch andere Effekte verantwortlich sein können. *Nebenzielkriterien waren:* Quick, Thrombinzeit, Fibrinogen, PTT, Blutbild, Plättchenaggregabilität und CD41/CD61, um so das Gerinnungssystem und die Plättchenaggregation zu überprüfen. An ausgewählten Proben wurde eine vWF-Multimeranalyse durchgeführt. *Sicherheitsparameter waren:* RR-Messung und das subjektive Wohlbefinden (Gesicht-Flush und Kopfschmerz), sowie persönliche Angaben zum Zeitpunkt der erstmöglichen Miktion.

Die Datenerfassung erfolgte dabei anonym, indem jedem Probanden eine Erfassungsnummer zugeteilt wurde.

2.4 Analysen der Blutproben

An den 7 Untersuchungszeitpunkten innerhalb der 6 Stunden erfolgte die Entnahme von Blutproben aus einer Cubitalvene, nachdem die Vene zuvor sorgfältig mit einer 20G Standardkanüle bei einer Stauung von bis zu 40 mmHg punktiert worden war. Die Blutproben wurden sofort bei Entnahme durch Zusatz von Natriumcitratlösung (0,106 molare Citratlösung) in einem resultierenden Mischungsverhältnis von eins zu zehn (1 Teil Citratblut+9 Teile Blut) antikoaguliert (3,8% Natriumcitratvollblut). Die Röhrchen wurden behutsam drei- bis viermal mit der Hand gemischt.

Aus dem frisch entnommenen Citratblut wurde die in-vitro-Blutung mittels des Platelet-Function-Analyzers (PFA-100 von der Firma Dade Behring, Deutschland, mit Collagen/Epinephrin-beschichteten Filter-Cartridges) sowie ein routineübliches Blutbild inklusive Hämatokrit, Plättchen-Konzentration und –Volumen bestimmt.

2.4.1 Blutentnahme und Probenvorbereitung

Durch *schwache* Zentrifugation (15 Minuten bei 800g) wurde plättchenreiches Plasma (PRP) bei 10 Blutproben vor und 1 Stunde nach DDAVP, für die Bestimmung der **Plättchenaggregabilität** gewonnen.

Durch *starke* Zentrifugation (10 Minuten bei 3000 U/min, Hettich Rotixa/P, Deutschland) wurde aus dem citratantikoagulierten Vollblut plättchenarmes Plasma gewonnen. Das Tiefrieren der Proben fand in Portionen a 500 µl Plasma bei -40°C statt. Die Lagerung bis zur endgültigen Verarbeitung fand bei -20°C statt. Vor Beginn der Analysen wurden die Plasmaproben innerhalb von 10 Minuten auf 37°C temperiert. Aus den Proben wurde die Thromboplastinzeit (in Prozent der Norm in Anlehnung an **Quick**), die aktivierte Thromboplastinzeit (**aPTT**), die Thrombinzeit (**TZ**), die Konzentration des **Fibrinogens** (funktionelle Bestimmung nach Claus) und die Konzentration des **vWF**-Antigens ermittelt, sowie an ausgewählten Proben eine **vWF-Multimeranalyse**.

2.4.2 Bestimmung der in-vitro-Blutungszeit mit PFA-100

Der PFA-100 (Dade Behring, Deutschland) ist ein Gerät zur Analyse der Plättchenadhäsion in Citratblutproben. Es dient zur in-vitro-Bestimmung einer Kenngröße für die Blutungszeit am Patienten, um bei diesem die primäre Hämostase zu erfassen (ausgenommen Gefäßfunktion). Das System besteht aus einem mikroprozessorgesteuerten Gerät und einer Messzelle (*Abb. 4*).

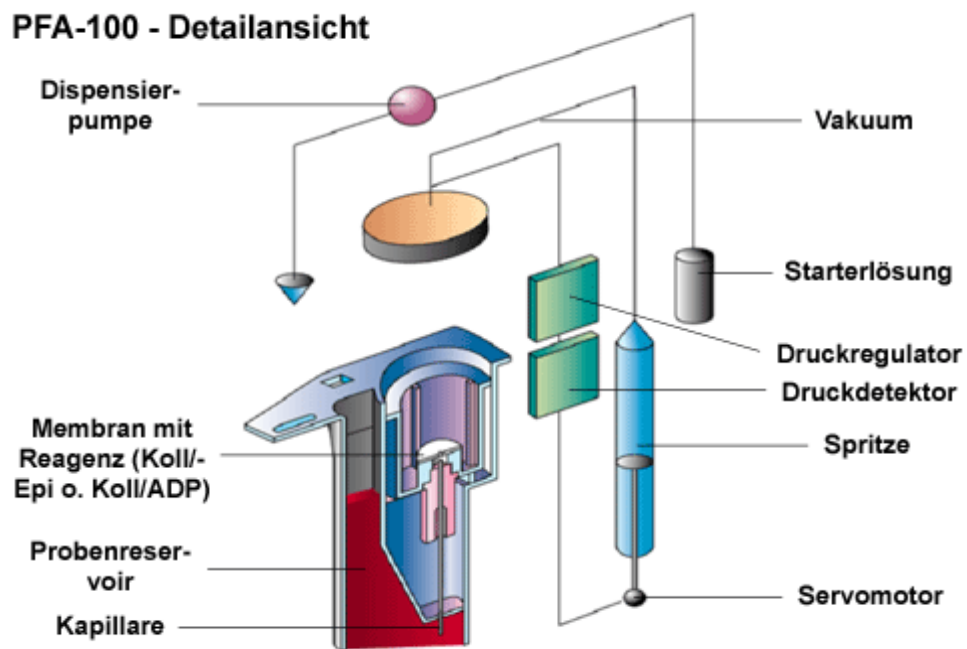


Abb. 4 PFA-100 Detailansicht: schematisierter Aufbau des Messsystems.
Erläuterung im Text (nach Dade Behring ,2001, Seite 1)

Die PFA-100-Messzellen sind Einwegartikel. Die einteiligen Patronen bestehen aus einer Kapillaren/Membran-Konstruktion und einem Gehäuse mit Proben-Reservoir (Abb. 5). Im Zentrum der biologisch aktiven Membranscheibe wurde im Herstellungsprozess durch eine mechanische Präzisionsstanzvorrichtung eine Öffnung von 150µm Durchmesser erzeugt. Die hier verwendete Membran ist mit Collagen und Epinephrin beschichtet. Die Anwesenheit dieser biologischen Stimuli und die hohen Scherkräfte, die unter den standardisierten Flussbedingungen erzeugt werden, führen zur Anhaftung der Plättchen, Aktivierung und Aggregation, wodurch sich langsam ein stabiler Pfropfen aus Thrombozyten bildet, der die Öffnung verschließt. Die Zeit, die bis zum völligen Verschließen der Öffnung vergeht, wird als Verschlusszeit bezeichnet.

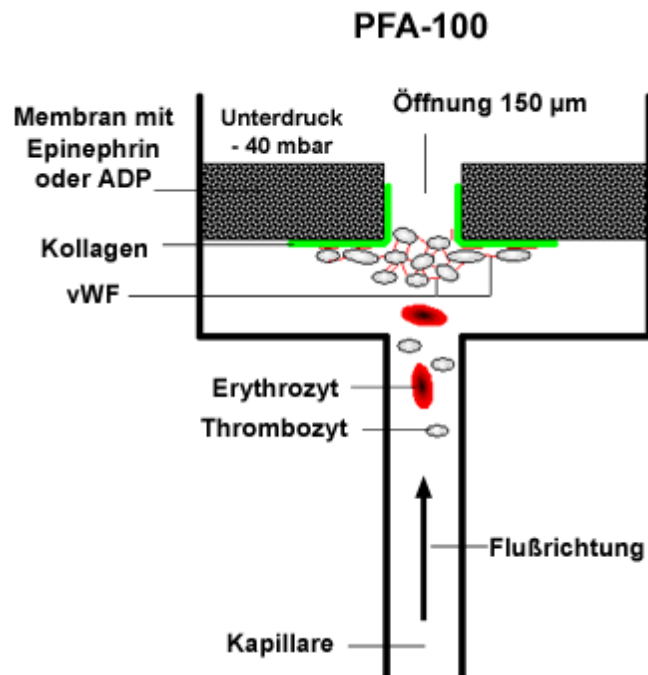


Abb. 5 Das Funktionsprinzip des PFA-100. Erläuterung im Text (nach Dade Behring, 2001, Seite 2)

Die Dade® PFA-100 Messzellen Collagen/Epinephrin (Charge B4170-20) wurden direkt aus dem Kühlschrank entnommen und mindestens 15 Minuten vor Versuchsbeginn auf Raumtemperatur gebracht, dann wurde die Siegelfolie entfernt. Mittels eines Papiertuches wurden die Messzelle und die Küvette in das Gerät gesetzt. Die Membran ist mit 2 µg Collagen Typ 1 und 10 µg Epinephrin-Bitartrat als biologische Stimuli beschichtet. 800 µl Citratblut wurde in die Polystyrolküvette pipettiert und 60 Sekunden im Thermoblock bei 37°C vorgewärmt. Nach Ablauf der Inkubationszeit wurde die Dade® PFA Startlösung (0,9% wässriges Natriumchlorid, Charge B4170-50) von der Membran der Messzelle automatisch zugesetzt. Danach erfolgte das vorsichtige Einfüllen der Citratblutprobe innerhalb von 15-30 Minuten nach Blutentnahme. Eine Blasenbildung in der Küvette wurde vermieden, indem die Pipettenspitze schräg an die Innenwand der Messzelle angelegt und das Blut langsam eingebracht wurde. Über die integrierte Tastatur wurde der Testlauf gestartet, das Gerät kann während der Messung unbeaufsichtigt bleiben. Das Blut wird dabei aus dem Probenreservoir durch die Kapillare und die Öffnung aspiriert. Die simulierten Druck- und Scherkraftverhältnisse entsprechen denen eines verletzten Blutgefäßes. Die Verschlusszeit ist ein Indikator für die Plättchenfunktion der analysierten Blutprobe. Zu jeder Messung wurde das sogenannte Volumen/Fluss-Diagramm, d.h. die schematische Darstellung über die Zeit, ausgedruckt. Da die Verschlusszeit sich bei

den in dieser Studie untersuchten ASS-vorbehandelten Probanden als zu lang für eine genaue Messung erwies und die Werte nicht normal verteilt waren, wurde aus dem Volumen/Fluss-Diagramm (siehe *Abb.6*, S. 31 und *Abb.7*, S. 32) das Blutungsvolumen aus dem gesamten Blutungsvolumen berechnet, welches den PFA-100®-Filter im Zeitraum von 30 bis 120 Sekunden passierte. Der so ermittelte Wert war normal verteilt und erlaubte eine exaktere Quantifizierung. Dieses sogenannte in-vitro-Blutungsvolumen $BV_{30-120s}$ wurde in der Folge anstatt der sonst gebräuchlichen Verschlusszeit verwendet (neu= in-vitro-Blutungsvolumen). Die Normalwerte für die Verschlusszeit liegen nach ASS-Medikation bei 97-188s, der Mittelwert bei 170s (ohne ASS 132s).

2.4.3 Bestimmung von FVIII und vWF

Gerinnungsfaktor VIII (FVIII)

Der Mangel an einem Faktor des intrinsischen Systems führt zu einer Verlängerung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT). Um Faktor VIII zu bestimmen, wird die aPTT durch eine Mischung aus Gerinnungsfaktor VIII-Mangelplasma und dem Patientenplasma gemessen. Das Prinzip basiert darauf, dass alle Gerinnungsfaktoren außer FVIII in ausreichender Menge vorhanden sind. Fehlt dem Patientenplasma der entsprechende Faktor oder ist es nicht in der Lage, den Mangel zu kompensieren, resultiert eine verlängerte aPTT.

Das zu untersuchende Plasma wurde unmittelbar vor der Messung eins zu fünf mit der Imidazolpufferlösung bei Raumtemperatur verdünnt. Das FVIII-Mangelplasma (Progen, Deutschland) wurde in 1 ml destilliertes Wasser gelöst. Die Probenverdünnung wurde mit dem verdünnten FVIII-Mangelplasma und der Phospholipidsuspension in ein 37°C vorgewärmtes Teströhrchen zu gleichen Teilen (100µl) pipettiert. Nach sechsminütiger Inkubation wurde durch die Zugabe von 0,025mol/l Calciumchloridlösung, vorgewärmt auf 37°C, die Reaktion gestartet. Die Gerinnungszeit ist dann abhängig vom FVIII-Gehalt des untersuchten Plasmas (alle Reagenzien von Dade Behring, Deutschland). Das BCS (Behring Coagulation System von der Firma Dade Behring, Deutschland) ist ein vollautomatischer Gerinnungsanalyseautomat mit einem photometrischen Messprinzip. Die Lichtquelle des BCS ist eine breitbandig abstrahlende Xe-Blitzlampe. Beim Durchlaufen der Küvette findet eine Abschwächung des Lichtstrahls durch Streuung an den Teilchen oder Absorption in der Lösung statt. Während des Gerinnungsvorganges trübt sich der Ansatz immer mehr ein, das heißt die Intensität des austretenden und photometrisch erfassten Lichtstrahls wird schwächer. Mittels der

entstehenden Trübung wird die Zeit von der Zugabe des letzten Reagenzes bis zum Eintritt der Gerinnung gemessen. Anhand einer Eichkurve wird die dieser Gerinnungszeit entsprechende FVIII-Aktivität in % der Norm vollautomatisch berechnet. Der Normbereich für FVIII beträgt 65-106% der Norm und für aPTT 33-46 s.

Von-Willebrand-Faktor (vWF)

Der von-Willebrand-Faktor ist ein großes multifunktionelles Glykoprotein mit einer Schlüsselstelle in der primären Hämostase. Es liegt in multimerer Struktur vor und hat mehrere Funktionen: Einerseits fungiert vWF als Trägerprotein des FVIII und schützt diesen vor proteolytischem Abbau. Andererseits ist er unverzichtbar für die primäre Hämostase: Wenn infolge einer Gefäßverletzung die subendothelialen Collagenstrukturen freigelegt sind, lagert sich vWF dort an und dient dann als Bindungsstelle für die ersten Plättchen sowie als Bindeglied für den Plättchen-Plättchenkontakt (über deren GpIb/IX-Rezeptoren).

Mit dem **vWF:Ag** wird die Gesamtkonzentration des von-Willebrand-Faktors bestimmt. Die Bestimmung von vWF:Ag erfolgte immunturbidimetrisch: Durch Mischung des vWF:Ag aus der Probe mit den Antikörpern des Reagenzes kommt es zur Ausbildung von Antigen/Antikörper-Komplexen. Diese Aggregation wird turbidimetrisch über die Zunahme der Trübung bestimmt. Die Trübung verhält sich direkt proportional zum Antigenspiegel in der Probe. Die gesamte Analyse (Antikörper-/Reagenzien-Zugabe, Reaktion und turbidimetrische Messung) erfolgte mit Reagenzien der Firma Dade Behring, Deutschland, auf dem BCS-Analyse-Gerät (Behring Coagulation System von der Firma Dade Behring, Deutschland). Der Normbereich liegt bei 70-140%.

Die Bindungsfähigkeit des vWF an Collagen - also auch das subendotheliale Collagen, das nach Gefäßverletzung freigelegt ist - wird durch die sogenannte Collagenbindungsaktivität (**CBA**) analysiert. Die Analysen erfolgten extern im Labor von Prof. Dr. U. Budde, Hamburg, mittels der von ihm publizierten Methode und unter Verwendung von Collagen vom Typ I (Budde et al. 2002). Der Normbereich liegt bei 50-200%.

Informationen über Strukturveränderungen des vWF-Moleküls erhält man durch Darstellung der **Multimere**. An ausgewählten Proben wurde mit 1,2% LGT Agarosegel Typ VII eine vWF-Multimeranalyse mittels Elektrophorese bei 55 Volt mit Methoden der Routinediagnostik durchgeführt. Die Auswertung erfolgte über Fluorchem (Fluorchem®, Alpha Immotech Corporation, USA), einem digitalen System für sensitive Fluoreszenz bei Prof. Dr. U. Budde in Hamburg.

2.4.4 Ergänzende Laborparameter

Aus dem frisch entnommenen Citratblut erfolgte ein **routineübliches Blutbild** inklusive Hämatokrit, Plättchenkonzentration und mittlerem Plättchenvolumen (MPV) standardisiert mit Geräten der Routinediagnostik (Sysmex Digitana AG, Schweiz).

Die **Thromboplastinzeit (TPT)** nach Quick, der **Fibrinogenspiegel**, gemessen mit der Methode nach Claus, die **Thrombinzeit** und die **Plättchenzahl** im Citratblut wurden mit Reagenzien und Methoden der Routineanalytik analysiert.

Die Bestimmung der **Plättchenaggregabilität** erfolgte nach der Methode von Born nach Zugabe von 25/50µl Collagen und 25/50µl ADP als Aggreganzien. Bei der Methode wird unter standardisierten Bedingungen die Antwort der Plättchen auf verschiedene aktivierende Agonisten untersucht. Das Ausmaß der Aggregation wurde photometrisch mit dem Aggregometer PAP-4 der Firma möLab, Deutschland, ermittelt und in Abhängigkeit von der Zeit nach Zusatz der Aggreganz aufgezeichnet. Aus der so entstandenen Kurve wurden das Ausmaß der maximalen Aggregation und der maximale Anstieg ermittelt.

Der GP IIb/IIIa-Komplex bindet als Rezeptor Fibrinogen und vWF und vermittelt so die Plättchen-Adhäsion und -Aggregation. **CD41/CD61** ist der durchflusszytometrisch zu ermittelnde Marker für die Funktion des GP IIb/IIIa-Komplexes und ermöglicht eine Analyse der Membranrezeptoren und deren jeweiliger Funktionalität. Die Plättchen wurden mit FITC (Fluoresceinisothiocyanat) -markierten Antikörpern spezifisch markiert und im Durchflusszytometer mit Methoden der Routinediagnostik untersucht.

2.4.5 Sicherheitsparameter

Die Messung der systolischen/diastolischen Werte des Blutdruckes sowie des Pulses erfolgte zur Stunde 0 und 1 mittels indirekter, nichtinvasiver Messung.

Befindlichkeitsstörungen wie Kopfschmerz, Hitzegefühl (Flush) und Sonstiges wurden von den Probanden schriftlich auf einer Skala von 1 (keine Beschwerden) – 5 (unerträglich) subjektiv bewertet. Ebenso wurde die Zeit bis zur ersten wieder möglichen Miktion nach Infusion notiert.

2.5 Auswertung der Messdaten

Jeder Messparameter wurde auf Normalverteilung geprüft und Mittel, Median und Standardabweichung errechnet. Maximal- und Minimalwerte wurden auf Plausibilität geprüft. Sofern die Messwerte als normalverteilt angesehen werden können, wird im Text das Ergebnis als Mittelwert \pm Standardabweichung oder Mittelwert \pm Standardfehler des Mittels (\pm SEM) angegeben bzw. dargestellt.

Der t-Test wurde als statistisches Testverfahren für verbundene und unverbundene Stichproben verwendet. Als statistisch signifikant galten Berechnungen, wenn zwischen zwei Stichproben die Nullhypothese mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 5% ($p < 0,05$) vorlag.

Neben den Probandengrunddaten wie Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht wurden die im angegebenen zeitlichen Verlauf verfassten Labordaten sowie die Sicherheitsparameter Blutdruck, Puls, Miktion und Gesichts-Flush protokolliert.

3 Ergebnisse

3.1 Probandenkollektiv und Aufstellung der Messergebnisse

Die n=14 gesunden Probanden (5 weiblich und 9 männlich, im Mittel 69,14 kg Gewicht, und im Mittel 27,29 Jahre alt) wurden in die Untersuchung eingeschlossen, nachdem sie, nach Aufklärung, ihre Zustimmung zum Studienablauf gegeben hatten. Am Untersuchungstag erhielten sie eine Infusion von 0,2 µg/kgKG DDAVP in 100 ml NaCl (Dauer 30 Minuten). Etwa 10 bis 12 Stunden vor der Infusion hatten sie 500mg ASS eingenommen. Die dabei im zeitlichen Verlauf erhobenen Labordaten sind in *Tab. 8* aufgelistet mit Mittelwert±Standardabweichung.

Tab. 8 Mittelwert±Standardabweichung der wichtigsten Labordaten nach Infusion von 0,2 µg/kgKG DDAVP in 100 ml NaCl nach Prämedikation mit 500 mg ASS

Messparameter/ (Normbereich)	Zeit nach DDAVP-Infusion [h]						
	0	0,5	1	2	3	4	6
PFA-Blutung [s] (100-140)	380±240	136±143	123±70	253±155	275±155	329±183	361±204
Blutvolumen [µl] (325-380)	668±229	358±145	398±141	614±256	668±228	686±242	785±279
BV _{30-120s} [µl]	201±46	108±51	127±61	179±82	198±64	183±57	208±49
vWF:Ag [%] (70-140)	91±32	172±71	209±76	305±156	231±66	187±61	162±62
CBA [%] (50-200)	83±30	369±240	331±155	404±212	330±169	250±126	149±65
FVIIIc [%] (65-106)	109±33	198±64	195±49	186±43	173±41	172±38	158±48
aPTT [s] (33-46)	39,1±3,6	31,9±3,7	31,9±3,7	32,7±3,6	33,3±2,8	32,7±3,2	34,8±4,4
Fibrinogen [mg/dl] (125-350)	253±53	239±58	238±48	245±50	257±57	254±46	248±48
TPT [%] (70-130)	94,2±5,7	90,4±5,2	93,3±6,8	94,5±5,7	95,1±5,9	96,8±5,7	96,5±5,5
Thrombinzeit [s] (15-21,5)	20,2±1,4	21,0±2,1	21,1±2,0	20,6±1,5	20,2±1,6	20,2±1,5	20,1±1,4
Plättchenzahl [n/l] (140-400)	216±50	202±49	212±46	210±46	208±46	206±63	208±41
MPV [fl] (7-11)	9,72±0,7	9,63±0,8	9,40±0,7	9,40±0,7	9,40±0,6	9,51±0,9	9,54±0,7

3.2 In-vitro-Blutungszeit, PFA-100

Vor Infusion von DDAVP war die PFA-Blutung mit einer Verschlusszeit von 263 Sekunden (im Median; 1.-3.Quartile 167-300s) und einem Volumen von 564 μ l (im Median; 1.-3.Quartile 462–750 μ l) deutlich gegenüber der Norm verstärkt und verlängert (Normbereich: 100 bis 140 Sekunden mit 325 bis 380 μ l). Bei n=6 Probanden lagen die Ergebnisse außerhalb des Messbereiches von ≤ 300 Sekunden bzw. $\leq 750\mu$ l (Abb. 6).

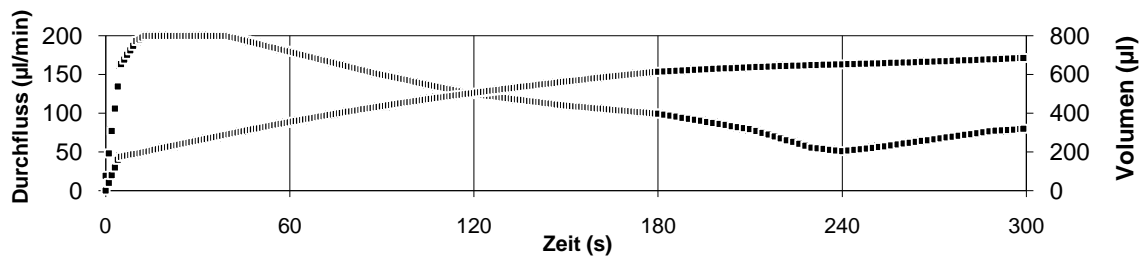


Abb. 6 Volumen/Fluss-Diagramm des PFA-100: schematische Abbildung eines Original-Ausdruckes

Da beide Parameter auch bei den übrigen Untersuchungszeitpunkten keine Normalverteilung zeigten und insgesamt 38% der Werte außerhalb des Messbereiches lagen, wurde aus den Volumen/Fluss-Diagrammen das Blutvolumen $BV_{30-120s}$ ermittelt, das im Zeitintervall 30 bis 120 Sekunden durch den verwendeten Collagen/Epinephrin-Filter geflossen war. Dieser neu eingeführte Parameter erlaubte eine Beurteilung im Verlauf und hatte die höchste Sensitivität für die ASS-Wirkung auf die Plättchen-Plättchen-Adhäsivität, der Therapieerfolg von DDAVP konnte so gut quantifiziert werden (Tab. 9).

Tab. 9 Daten des neu eingeführten Parameters (BV=Blutvolumen, $BV_{30-120s}$ = Differenz errechnet aus BV 30s und BV 120s)

h	Verschlusszeit (s)	Gesamtblutvolumen (μ l)	BV30s	BV60s	BV120s	BV30-120s
0	380s	668 μ l	248 μ l	328 μ l	449 μ l	201 μ l
.5	136s	358 μ l	242 μ l	307 μ l	350 μ l	108 μ l
1	123s	398 μ l	249 μ l	321 μ l	376 μ l	127 μ l
2	253s	614 μ l	254 μ l	329 μ l	433 μ l	179 μ l
3	275s	668 μ l	255 μ l	338 μ l	454 μ l	198 μ l
4	329s	686 μ l	248 μ l	328 μ l	431 μ l	183 μ l
6	361s	785 μ l	252 μ l	338 μ l	460 μ l	208 μ l

Die Ergebnisse dieses neu eingeführten Parameters $BV_{30-120s}$ waren normal verteilt und erlaubten eine gute Beurteilung der Plättchenadhäsivität bei allen Probanden zu jedem Zeitpunkt. Während die routineüblichen Parameter (Verschlusszeit und Blutvolumen) apparatetechnisch bedingt (gerade bei der Einnahme von Plättchenfunktionshemmern) nicht endlich bestimmt werden (in-vitro-Blutung mit Verschlusszeit > 300s bzw. Blutvolumen > 800 μ l) und keine weitere Differenzierung ermöglicht wird, erlaubt das ermittelte Blutvolumen $BV_{30-120s}$ eine gute Differenzierung und eine gute Beurteilung im Verlauf, siehe *Abb. 7*.

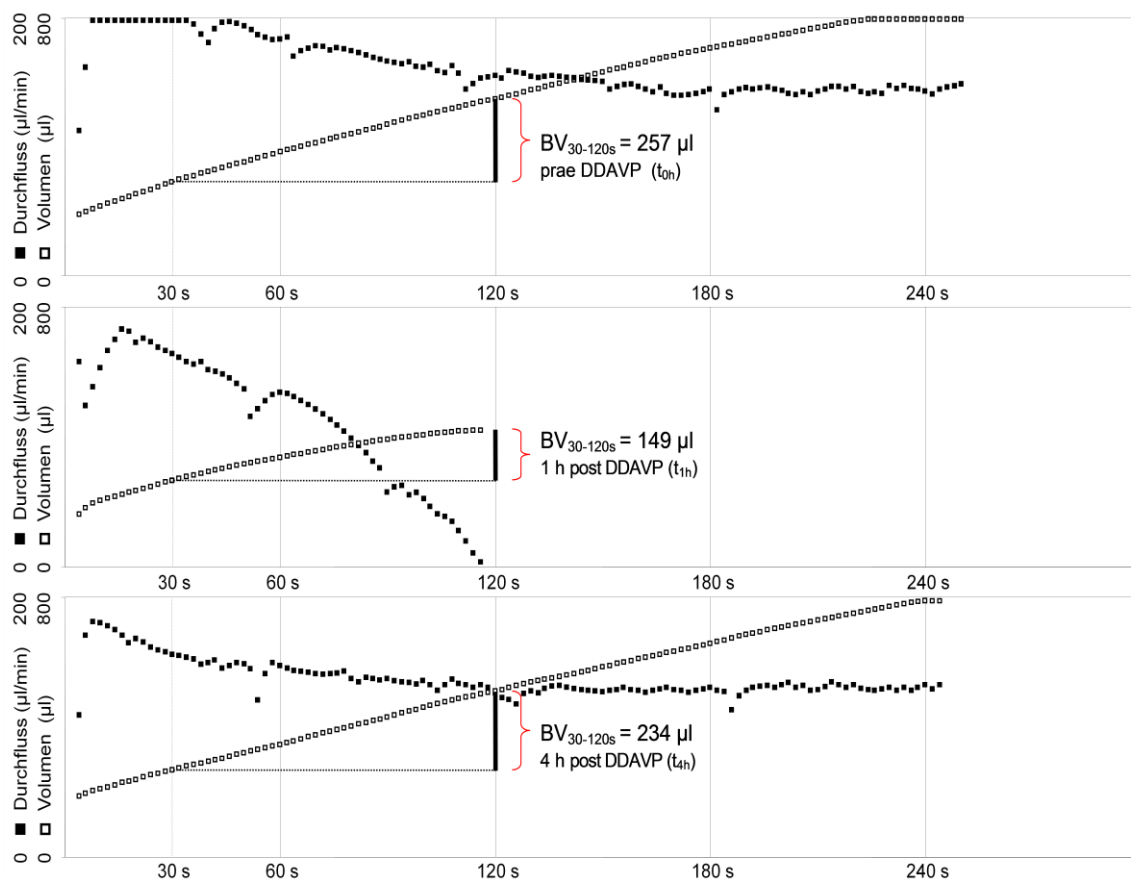


Abb. 7 Ermitteltes Blutvolumen $BV_{30-120s}$ (neu eingeführter Parameter) des PFA-100 von einem repräsentativen Probanden zu den Zeitpunkten 0, 1 und 4 h nach DDAVP. Cave: Im oberen Volumen/Flussdiagramm aus der Analyse von Citratblut vor DDAVP-Infusion (t_{0h}) kommt es nicht zur Ausbildung eines Plättchenpfropfes und daher ist keine Bestimmung der Blutungszeit möglich, wohl aber der neu eingeführten Parameter

$BV_{30-120s}$ war mit 201 μ l vor Beginn der DDAVP-Infusion deutlich gegenüber der Norm erhöht (Normbereich 115 bis 155 μ l). Gegenüber diesem Ausgangswert war das Blutvolumen $BV_{30-120s}$ direkt nach dem Ende der DDAVP-Infusion ($t=0,5h$) und auch weitere 0,5h später ($t=1h$) mit $108\pm 51\mu$ l und $127\pm 61\mu$ l signifikant verringert ($p<0.0002$), siehe *Tab. 8*. Zu den späteren Zeitpunkten war $BV_{30-120s}$ wieder deutlich verlängert und

nicht mehr signifikant gegenüber dem Ausgangswert verkürzt (179 ± 82 , 198 ± 64 , 183 ± 57 und $208\pm 49\mu\text{l}$ aus Proben entnommen 2, 3, 4 und 6 Stunden nach Beginn, $p>0.1$). Bei einem der 14 Probanden konnte das in-vitro-Blutungsverhalten trotz DDAVP-Infusion nicht normalisiert werden und blieb pathologisch verlängert, der DDAVP-Effekt war nur schwach ausgeprägt.

3.3 FVIII (FVIIIc) und von-Willebrand-Faktor (vWF:Ag)

Gerinnungsfaktor VIII (FVIIIc)

Die Faktor-VIII-Aktivität (**FVIIIc**) erreichte (nach einem Ausgangswert von $109\pm 33\%$ der Norm) bereits am Ende der DDAVP-Infusion das Maximum von $198\pm 64\%$ der Norm. Der kontinuierliche langsame Abfall auf $158\pm 48\%$ nach insgesamt 6 Stunden entspricht einer Halbwertszeit von etwa der gleichen Dauer (*Abb. 8*). Messtechnisch bedingt zeigt sich erwartungsgemäß eine gute negative Korrelation zwischen FVIII und PTT ($r = -0,83$ für die einzelnen Messwerte bzw. $r = -0,99$ für die in *Abb. 9* dargestellten Mittelwerte). Die aktivierte partielle Thrombinzeit (**aPTT**) korrelierte mit dem FVIII-Anstieg: Die aPTT fiel von $39,1\pm 3,6$ auf $31,9\pm 3,7$ Sekunden zu den Zeitpunkten 0,5 bis 1 Stunde nach Infusionsbeginn ($p<0.001$) und war auch im weiteren Verlauf signifikant verkürzt (*Abb. 8*).

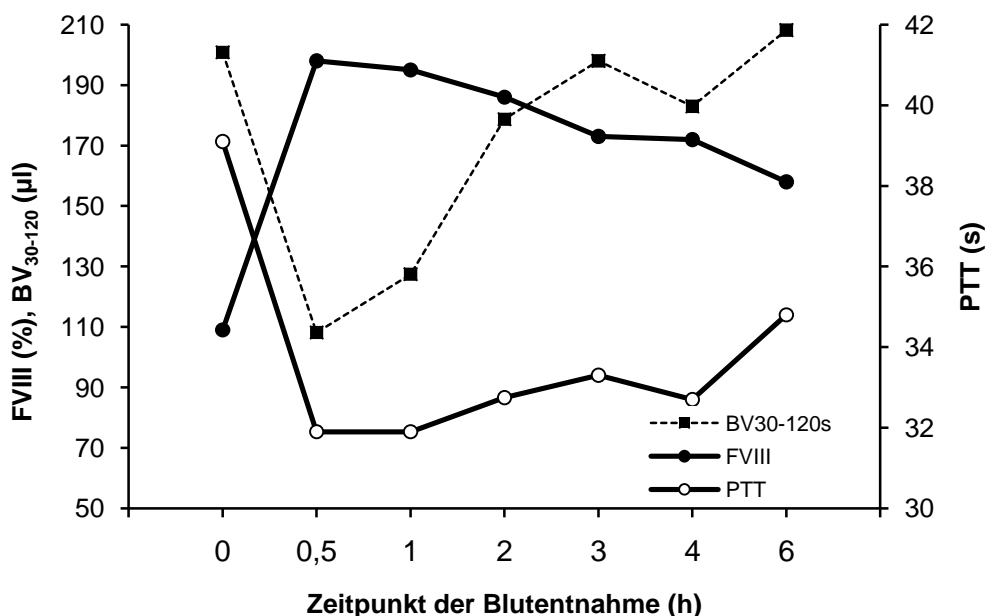


Abb. 8 Zeitlicher Verlauf (der Mittelwerte) von FVIIIc, PTT und BV_{30-120s} nach Infusion von $0,2 \mu\text{g/kgKG}$ DDAVP bei 14 Probanden, vorbehandelt mit ASS

Von-Willebrand-Faktor

Die Antigenkonzentration des von-Willebrand-Faktors (vWF:Ag) lag bei Versuchsbeginn mit $91 \pm 32\%$ im Normbereich (70 bis 140% der Norm), stieg am Ende der DDAVP-Infusion auf $172 \pm 71\%$, lag 0,5 h später bei 209 ± 76 und erreichte das Maximum von 305 ± 156 bzw. $231 \pm 66\%$ erst nach 2 bzw. 3 Stunden nach Versuchsbeginn. Der Level stieg um das zweifache vom Ausgangswert, dann erfolgte ein langsamer Abfall auf 187 ± 61 und $162 \pm 62\%$ nach 4 bzw. 6 Stunden (Abb. 9), was einer Halbwertszeit von etwa 5 Stunden entspricht.

Es besteht eine negative Abhängigkeit (siehe Abb. 10) des vWF von der Blutungszeit. Das Plasma vWF:Ag steigt deutlich nach DDAVP-Gabe.

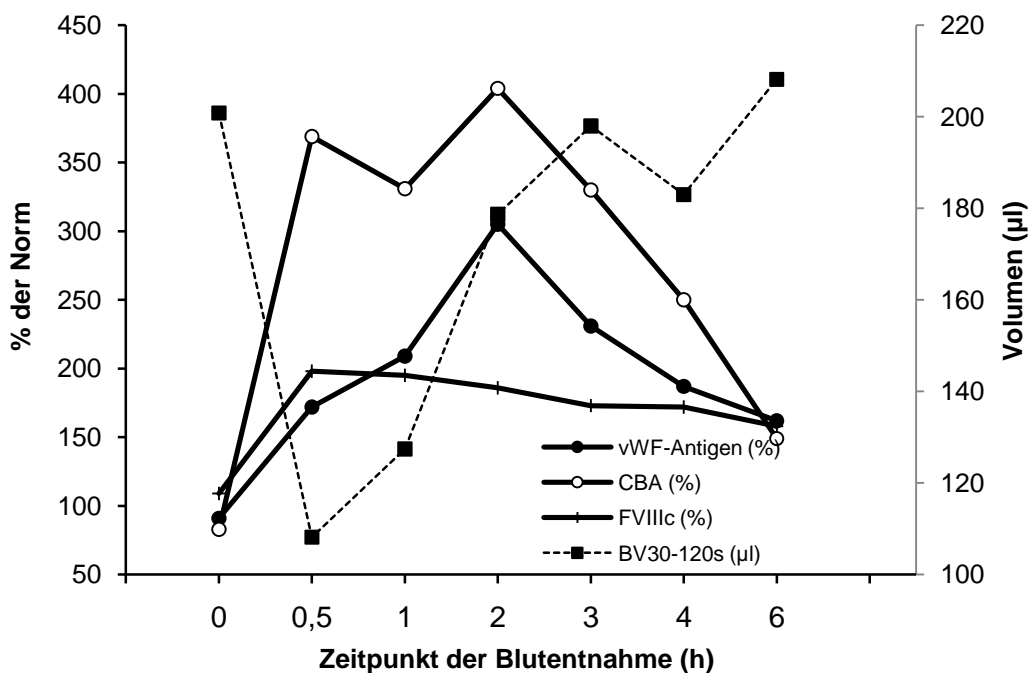


Abb. 9 Zeitlicher Verlauf (der Mittelwerte) des vWF:Ag, CBA, F FVIIIc und BV_{30-120s} nach Infusion von $0,2 \mu\text{g}/\text{kgKG}$ DDAVP bei 14 Probanden, vorbehandelt mit ASS

Ferner wurde das Verhältnis zwischen CBA/ vWF:Ag errechnet, denn diese sogenannte vWF-Ratio gibt den Anteil des vWF mit Collagenbindungsaktivität im Verhältnis zur Gesamtproteinmenge wieder, ist also ein Maß für den funktionellen Anteil.

Wie die Abb. 10 zeigt, ist diese Kenngröße von allen Parametern diejenige, die mit einer Korrelation (der dargestellten Mittelwerte) von $r = -0,97$ zum Blutungsvolumen BV_{30-120s} mit auffällig gleicher Kinetik am besten passt. Diese Korrelation ist schon optisch deutlich und auch rechnerisch deutlich besser als die zu FVIII, vWF oder CBA

($r = -0,61$, $r = -0,14$ bzw. $r = -0,72$ für die Mittelwerte aus *Abb.9-10*; siehe hierzu auch *Abb. 11* mit weiteren Korrelationsdaten).

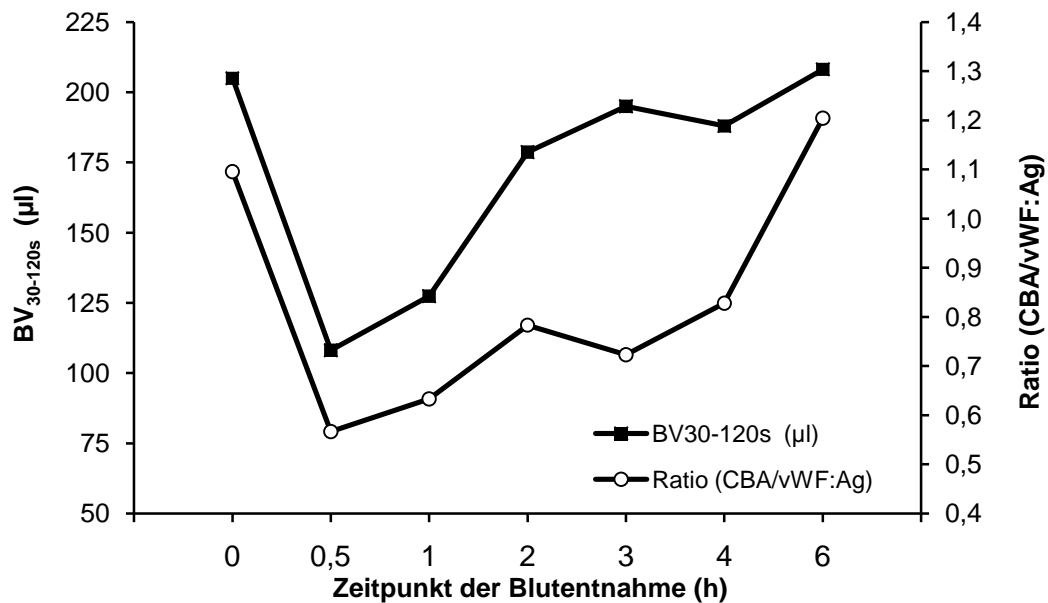


Abb. 10 Zeitlicher Verlauf (der Mittelwerte) der Ratio CBA/vWF:Ag nach Infusion von 0,2 µg/kgKG DDAVP bei 14 Probanden, vorbehandelt mit ASS

Wie aus der Abbildung 10 deutlich wird, ist die in-vitro-Blutung schon 2 Stunden nach Beginn wieder verstärkt und nicht mehr im Normbereich. Eine weitere Stunde später waren die pathologischen Werte vom Anfang etwa wieder erreicht.

Die Collagen-Bindungs-Aktivität (CBA) stieg rascher und stärker an als die vWF:Ag-Konzentration (*Abb. 9*). Ausgehend von $83 \pm 30\%$ waren am Ende der DDAVP-Infusion bereits $369 \pm 240\%$ erreicht und weitere 0,5 h später $331 \pm 155\%$; nach einem Maximum von $404 \pm 212\%$ der Norm 2 Stunden nach Versuchsbeginn fiel die CBA auf 330 ± 169 , 250 ± 126 und $149 \pm 65\%$ der Norm nach insgesamt 3, 4 bzw. 6 Stunden.

Bemerkenswert ist, dass bei den hier vorgestellten Daten die CBA vergleichsweise zum vWF-Antigen nicht nur schneller und deutlich stärker ansteigt, sondern auch rascher als das vWF-Antigen wieder abfällt, so dass nach weiteren 5 Stunden der Spiegel nur noch bei 149% liegt, die Halbwertszeit wäre also mit 3-4 Stunden kürzer als die des vWF (=5h).

Während FVIII, vWF oder CBA mit dem Blutungsvolumen $BV_{30-120s}$ nur schwach korrelieren ($r = -0,61$, $-0,14$ bzw. $r = -0,72$ in einer Analyse der Mittelwerte je Abnahmezeitpunkt und $r = -0,30$, $r = -0,10$, $r = -0,41$ in einer Analyse der normierten Einzelwerte, siehe *Abb. 11*), zeigt der Quotient CBA/vWF:Ag mit dem $BV_{30-120s}$ eine auffällig hohe Korrelation ($r = -0,97$ bzw. $r = -0,62$), dies verdeutlichen *Abb. 11-12*.

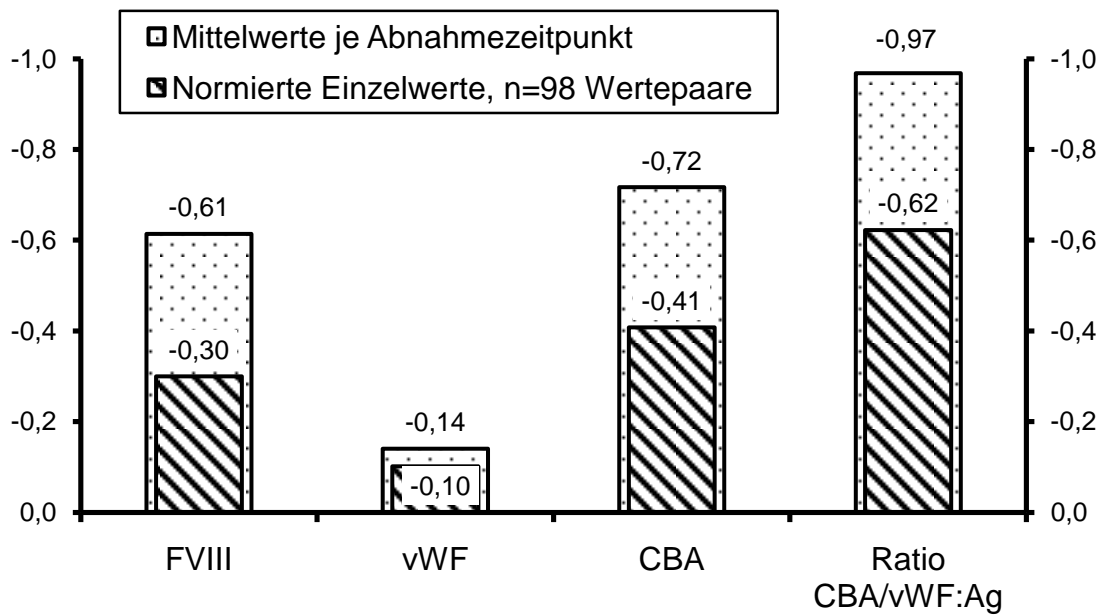


Abb. 11 Korrelationen von FVIII, vWF, CBA und dem Verhältnis CBA/vWF:Ag mit dem in-vitro-Blutungsvolumen – dargestellt sind die Ergebnisse zweier Auswertungsmodi: Zum einen wurden die Mittelwerte je Abnahmezeitpunkt, zum anderen die normierten Einzelwerte mit der in-vitro-Blutung korreliert ($n=7$ für die gepunkteten bzw. $n=90$ Wertepaare (8 missing values) für die schraffierten Säulen). Für die Normierung wurden die Einzelwerte dividiert durch den probandenspezifischen Mittelwert im zeitlichen Verlauf

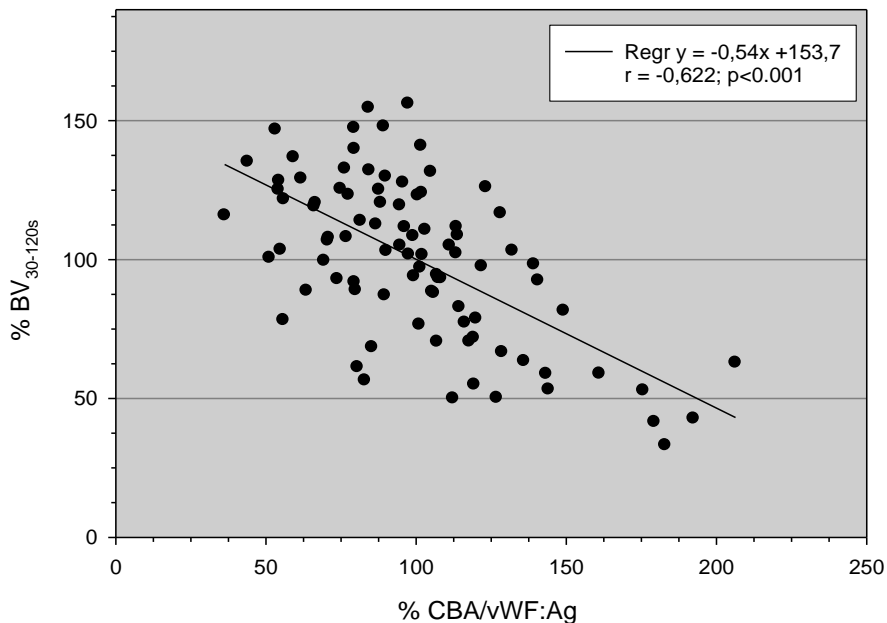


Abb. 12 Abhängigkeit der in-vitro-Blutung ($BV_{30-120s}$) von der CBA/vWF:Ag-Ratio (nach Normierung der individuellen Einzelwerte als relative Veränderung). Angegeben sind die relativen Werte ($n=90$) der Probanden sowie deren Regressionsgerade mit dem Korrelationskoeffizient r und die Irrtumswahrscheinlichkeit p der errechneten Regression

3.4 Ergänzende Laborparameter

Der **Fibrinogenspiegel**, gemessen mit der Methode nach Claus, war bis zu 2 Stunden nach Infusionsbeginn leicht erniedrigt (von 253 ± 53 auf 245 ± 50 , $p < 0.05$). Die **Thromboplastinzeit (TPT)** nach Quick war nur am Ende der Infusion leicht verlängert (von $94,2\pm 5,7$ auf $90,4\pm 5,2\%$ von Normalplasma, $p < 0,001$). Die **Thrombinzeit** war nur im Zeitraum 0,5 bis 1 Stunde nach DDAVP leicht verlängert (von $20,2\pm 1,4$ auf $21,1\pm 2,0s$, $p < 0.05$). Die weiteren Abnahmezeitpunkte erbrachten keine signifikanten Veränderungen. Die **Plättchenzahl** im Citratblut fiel schon während der Infusion von 216 ± 50 auf $202\pm 49/nl$ ab ($p < 0.01$). Dann erholte sie sich leicht und lag im weiteren Verlauf zwischen 212 ± 46 (Stunde 1) und $208\pm 41/nl$ (Stunde 6), *Abb. 13*. Das mittlere Plättchenvolumen (**MPV**) lag initial bei $9,72\pm 0,7fl$, fiel innerhalb der ersten Stunde nach Beginn der DDAVP-Infusion auf $9,40\pm 0,7fl$ ab ($p < 0.01$) und blieb bis zum Ende des Untersuchungszeitraumes ($9,54\pm 0,7fl$) signifikant erniedrigt, *Abb. 13*.

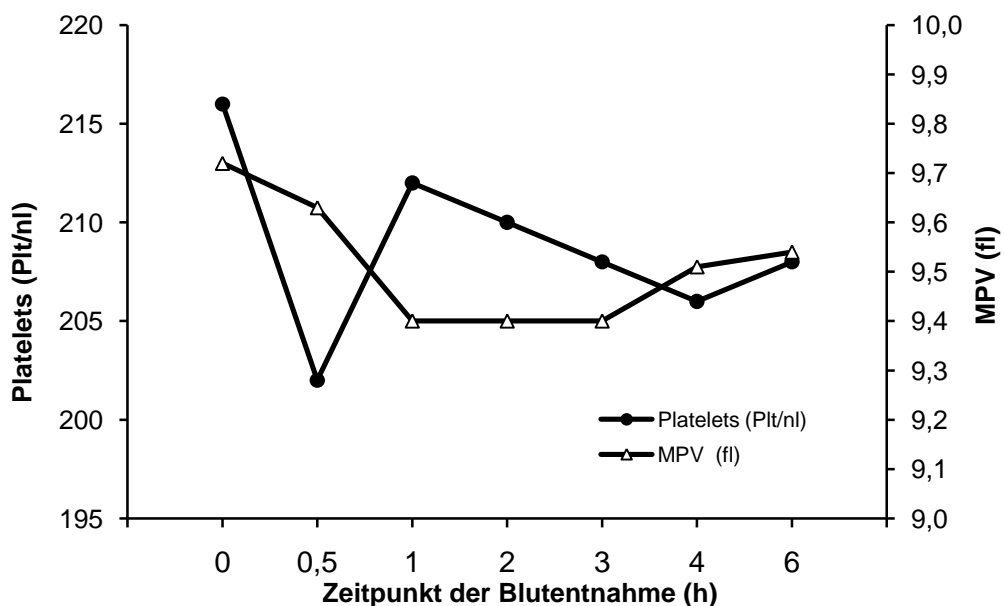
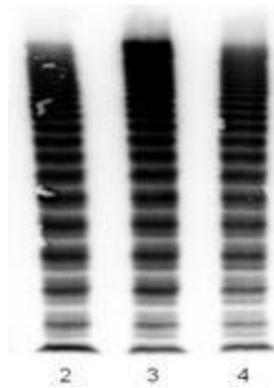


Abb. 13 Zeitlicher Verlauf (der Mittelwerte) der Plättchenzahl und des MPV nach Infusion von $0,2 \mu g/kgKG$ DDAVP bei 14 Probanden, vorbehandelt mit ASS

Bei der **Plättchenaggregation**, die in vitro durch Zusatz von 25 und $50 \mu l$ ADP bzw. 25 und $50 \mu l$ Collagen induziert wurde, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Proben vor und 1 Stunde nach Versuchsbeginn ($p > 0.05$). Bei der durchflusszytometrischen Analyse waren die Plättchen 1 h nach DDAVP im Mittel etwas stärker **CD 41** positiv markiert als vor Infusion (Trendergebnis: $0.05 < p < 0.1$). Beim densitometrischen Vergleich der **Multimere** des Probandenplasmas mit denen eines Normalplasmas sind die supranormalen Multimere eindeutig zu erkennen,

ebenso die relative Abnahme zu den großen Multimeren hin. Die supranormalen Multimere waren mittels 1,2% LGT-Agarose 0,5h nach DDAVP nachweisbar, siehe *Abb. 14*.



2 = vor DDAVP Verdünnung 1:15
 3 = 0,5h nach DDAVP Verdünnung 1:20
 4 = 2h nach DDAVP Verdünnung 1:30

Abb. 14 *vWF-Multimer-Analyse in Gel-Elektrophorese: das verwandte Gel in elektronischer Form, supranormale Multimere sind in Probe 3 nachweisbar, was der starken Schwärzung am oberen Ende der Proteinbande entspricht*

3.5 Unerwünschte Nebenwirkungen

Blutdruck und Puls zeigten keine signifikante Änderung (*Tab. 10*). Direkt vor der Infusion wurden die Probanden aufgefordert, ihre Harnblase zu entleeren. Erneutes Wasserlassen gelang den Probanden im Mittel $2,75 \pm 1,2$ h nach DDAVP-Infusion. Die Flüssigkeitsaufnahme zwischen den Blutentnahmen war den Probanden freigestellt. Einen Flush hatten 7 Probanden (50%), leichten bis mäßigen Kopfschmerz bemerkten 2 Probanden innerhalb von 2 Stunden, $n=3$ Probanden (=21%) innerhalb von 6 bis 12h nach DDAVP-Infusion, ein Proband fühlte sich für die Dauer von 1.5 Stunden subjektiv beeinträchtigt. Er klagte über Abgeschlagenheit, für die er keine weitere Erklärung hatte. Weitere Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.

Tab. 10 *Unerwünschte Nebenwirkungen*

Nebenwirkung	Ergebnis
Blutdruck, Puls	nicht signifikant
Miktion	$2,75 \pm 1,2$ h nach Infusion
Kopfschmerz	2 Probanden innerhalb 2h 3 Probanden innerhalb 6-12h
Flush	7 Probanden
subjektiv beeinträchtigt	1 Proband

4 Diskussion

4.1 Wirkmechanismus von DDAVP (primäre Hämostase)

Vielfältig untersucht ist der Mechanismus und zeitliche Ablauf der Wirkung von Desmopressin auf die Konzentration von FVIII, vWF und tPA als wichtige Faktoren der Hämostase im allgemeinen und der Gerinnung im speziellen (Mannucci et al. 1981, Köhler et Wieding 1993, Lethagen 1997).

Eine *Steigerung der Konzentration* dieser 3 Faktoren setzt nahezu sofort ein (Maximale Spiegel erreichen FVIII nach 30-50 min, vWF nach 1-2 Std., tPA nach 20-60 min, Schulman 1991). Schon aufgrund dieser Unmittelbarkeit ist die Wirkung wahrscheinlich eher durch die Freisetzung aus endogenen Speichern bzw. Reservoirs begründet als durch eine Steigerung der Synthese. Als Ort der Freisetzung gelten für FVIII die Endothelzellen der Lebersinusoiden und Hepatozyten (Wion et al. 1985, Lethagen 1994), für den tPA endotheliale Zellen (MacGregor et al. 1988, Manco-Johnson 2001) und für den vWF endotheliale Zellen und Megakaryozyten (Nachman et Jaffe 1975, Lethagen 1994).

Der Mechanismus mittels dessen vWF, tPA und auch FVIII in die Zirkulation freigesetzt werden, ist noch nicht abschließend geklärt. Allgemein anerkannt ist jedoch: DDAVP hat keine direkte Wirkung auf endotheliale Zellen (Lethagen 1997, Kaufmann et al. 2000). Barnhart et al. (1983) konnten an einem Modell mit Perfusion isolierter Venae umbilicalis zeigen, dass DDAVP eine rasche Freisetzung von FVIII aus den Zelldepots verursacht; an isolierten Endothelzellkulturen trat diese Wirkung nicht ein, wahrscheinlich bedingt durch einen Mangel an V₂-Rezeptoren auf den kultivierten Endothelzellen. So konnte die Zugabe von DDAVP zu kultivierten Endothelzellen auch keine Freisetzung von vWF in das Kulturmedium bewirken (Tuddenham et al. 1982). Jedoch sezernierten DDAVP-behandelte Monozyten den Plättchen-aktivierenden Faktor (PAF) in einer Zeit- und Dosis- abhängigen Art und Weise, die mit der Freisetzung des vWF von endothelialen Zellen positiv korrelierte, so dass PAF von einigen Autoren als ein Mediator der DDAVP-Wirkung vermutet wird (Hashemi et al. 1993).

Desmopressin wirkt wohl - soweit besteht Einigkeit - über einen second messenger oder benötigt einen Kofaktor, der nicht in Zellkulturen vorhanden ist. Eine andere rein theoretische Erklärung könnte der in vitro bestehende Mangel eines Rezeptors sein, der in vivo vorhanden ist (Lethagen 1997).

Im Gegensatz zu diesen - zwar nicht abschließend geklärten, jedoch klaren - Vorstellungen zur Freisetzung von FVIII, vWF und tPA ist der Mechanismus

weitgehend unklar, der für die *Wirkung von Desmopressin auf die Plättchenfunktion* verantwortlich ist (Mannucci et al. 1986, Vilhardt 1990, Lethagen 1997).

Verschiedene Parameter zur Charakterisierung der Plättchenfunktion wie Plättchenadhäsivität, Blutungszeit, Plättchenaggregabilität oder die Rezeptorendichte (als indirekter Funktionsparameter) werden von Desmopressin unterschiedlich beeinflusst (Tab. 11), ohne dass es vergleichsweise eindeutige Vorstellungen zum Wirkmechanismus gibt.

Tab. 11 Effekt von DDAVP auf die Blutungszeit bei Krankheiten mit verlängerter Blutungszeit, ohne vWS (modifiziert nach Schulman, 1991, Seite 137)

Ursache der verlängerten Blutungszeit	Häufigkeit einer signifikanten Reduktion der Blutungszeit bei den genannten Patienten durch DDAVP-Effekt
Isoliert verlängerte Blutungszeit	80-90%
Storage pool Disease	80%
Freisetzungsdefekt oder abnormer Arachidon-Metabolismus	90%
Alpha-Rezeptor-Defekt	Ja (einige Patienten getestet)
Cyclooxygenase-Mangel	Meistens (einige Patienten getestet)
May-Hegglin-Anomalie	Ja (einige Patienten getestet)
Tangler-Krankheit	Ja (einige Patienten getestet)
Glycogen-Speicher-Krankheit Typ 1a	Ja (einige Patienten getestet)
Erworbener Speichermangel bei chronisch myeloider Leukämie	Ja (einige Patienten getestet)
Bernard-Soulier-Krankheit	Meistens
Osler-Rendu-Weber-Krankheit	Ja (einige Patienten getestet)
Thrombozytopenie, schwach-mittel	Ja
Thrombozytose	Ja
Aspirin- oder Tiklopidin-bedingter Effekt	Ja
Heparin-/Dextran-bedingter Defekt	Ja
FV-,FVII- oder FXII-Mangel	Ja
Afibrinogenämie	Ja
Urämie/Leberzirrhose	75%, 50-100%
Hermansky-Pudlak-Syndrom	Variabel (einige Patienten getestet)
Myeloproliferative Erkrankung	Variabel (einige Patienten getestet)
Glanzmann-Thrombasthenie	Selten (einige Patienten getestet)
Thrombozytopenie, schwer	Nein

In in-vitro-Versuchen z.B. mit der Perfusions-Kammer oder Glas-Perlen (=Adeplat S - Test) konnte eine Steigerung der Plättchenadhäsion an das Subendothel durch den

vWF nachgewiesen werden (Sakariassen et al. 1984). Diese Befunde scheinen die rein theoretisch formulierte Vermutung zu bestätigen, dass die *quantitative Steigerung des vWF* nach der Verabreichung von Desmopressin für die gesteigerte Plättchen-Adhäsion an das Subendothel verantwortlich ist.

Bei Ghosh und Rao (1993) verstärkt DDAVP nicht die normale Interaktion von Plättchen mit Collagen; wie mehrere andere Autoren (Ruggeri et al. 1982, Beck et al. 1995) unterstützen sie daher das Konzept, dass die erhöhte Adhäsion nach DDAVP mit einer *erhöhten vWF-Plasmakonzentration* zusammenhängt. Lethagen und Nilsson (1992) zeigten jedoch, dass die Wirkung von Desmopressin auf die Plättchenretention nicht beeinflusst wird durch eine Änderung der Plasmakonzentration des vWF; die verstärkte Plättchenretention nach Desmopressin schien stattdessen abhängig zu sein von *Präsenz und Funktion des vWF* in den Plättchen und dem *GpIIb/IIIa-Rezeptor* der Plättchen, dies zeigten z.B. Untersuchungen derselben Autoren an Patienten mit vWF-Syndrom Typ 3 (=völliges Fehlen des vWF).

Sloand et al. (1993) untersuchten Veränderungen des Plättchen-Membranrezeptors und beobachteten, dass der *GpIb-Rezeptor* nach DDAVP-Gabe vom Zytoplasma auf die Membran der Plättchen wechselt; außerdem korrelierten DDAVP-induzierte Veränderungen der Hämostase mit Veränderungen von GpIb- Rezeptoren, unabhängig von anderen Membranproteinen. Manco-Johnson (2001) und Franchini (2007) erklärten die Wirkung von DDAVP auf vWF sowie den vasodilatatorischen Effekt durch eine stattfindende direkte Aktivierung der endothelialen Vasopressin- V_2 -Rezeptoren. Dies führt zur Exozytose von vWF vom Speicherort (den Weibel-Palade-Zellen) und zu einer Steigerung des Plasmalevels von vWF. Manco-Johnson (2001) beschreibt außerdem die Anwesenheit von *ultrlangen hochmolekularen Multimeren* von vWF nach DDAVP und eine 8-fach erhöhte Sekretion von *vWF-Propeptiden* aus Endothelzellen nach DDAVP.

Trotz vieler Untersuchungen und 30-jähriger klinischer Anwendung ist der Wirkmechanismus von DDAVP noch nicht völlig verstanden.

Insgesamt hat Desmopressin keinen direkten Effekt, weder auf die Plättchen noch die obengenannten Faktoren der sekundären Hämostase, sondern wirkt über einen bislang nicht eindeutig identifizierten second messenger oder benötigt einen Kofaktor.

4.2 Pharmakodynamik der DDAVP-Therapie

4.2.1 Kinetik der FVIII- und vWF-Freisetzung

Die Pharmakokinetik des Desmopressins und die Kinetik der Freisetzung von FVIII und vWF ist verhältnismäßig gut untersucht, sogar in Abhängigkeit verschiedener Dosierungen und Applikationsarten (Mannucci et al. 1987, Köhler et al. 1986, Nilsson et Lethagen 1991, Lethagen et al. 2000).

Die Elimination von Desmopressin aus dem Plasma (nach Bolusinjektion) folgt einem biphasischen Muster (Vilhardt 1990), erst rasch (Elimination und Verteilung), dann langsamer (Elimination aus den Verteilungsräumen). Die terminale Halbwertszeit von Desmopressin im Plasma beträgt -ungeachtet der Applikationsart- 4 bis 5 Stunden (Mannucci 1981, Lethagen 1997).

Da die Wirkung wenn, dann sofort eintritt (=„Hit and run“), ist die Eliminationskurve des DDAVP für die hämostatischen Effekte wahrscheinlich von untergeordneter Bedeutung. Für die Dauer des antidiuretischen Effektes, der als Nebenwirkung beim Einsatz von Desmopressin in hämostatischen Indikationen betrachtet wird, ist die Eliminationskurve jedoch von größerer Bedeutung (Lethagen 1997, Schulman 1991, Mannucci et Lusher 1989).

FVIII-Konzentrationen erreichen das Maximum bereits 30 bis 50 Minuten nach DDAVP-Infusion bzw. deren Beginn (Schulman 1991).

Die FVIII- Halbwertszeit (HWZ) im Plasma nach Applikation von DDAVP ist in mehreren früheren Studien berechnet worden. In den meisten Studien mit gesunden Probanden wurde eine Halbwertszeit von rund 3 bis 6 Stunden nach i.v.- Gabe gefunden, welche signifikant kürzer ist als die HWZ des FVIII nach Injektion von FVIII-Konzentraten (mit etwa 8,5-17,2h). Die Ursache ist nicht abschließend geklärt. Die kürzere HWZ ist wohl nicht durch einen gesteigerten, proteolytischen Abbau verursacht, da DDAVP nicht die HWZ des FVIII im Plasma von Patienten beeinflusst, die sowohl FVIII-Konzentrate als auch DDAVP erhielten (McLellan et al. 1985). Die kürzere HWZ könnte eher Ausdruck einer Umverteilung des FVIII vom Plasma in andere Kompartimente sein, möglicherweise zurück in die Speicherorte.

Der FVIII stieg auf das 2,5- bis 3,5-fache der ursprünglichen Konzentration (Peak) an, nachdem 0,2 bis 0,4 µg/kgKG DDAVP (bei 10 Probanden) infundiert wurden, wobei die Steigerung der FVIII- Ausschüttung bei 0,4 gegenüber 0,3µg/kgKG vergleichsweise sehr gering ausfiel (Nilsson et Lethagen 1991). Dies könnte die Folge einer Sättigung der Rezeptorbindungsstellen bzw. die Folge einer vollständigen Entleerung der oben

genannten endogenen Speicher sein (Mannucci et al. 1981, Köhler et al. 1986). 1987 konnten Lethagen et al. feststellen, dass es keine Korrelation zwischen der Plasmakonzentration des FVIII/vWF-Komplexes und dem DDAVP-Spiegel im Plasma gibt und sehen darin ein Limit der maximalen Stimulation begründet, jenseits welchem keine Ausschüttung mehr stattfindet. Eine Steigerung der Dosis über 0,4µg/kgKG erscheint daher nicht sinnvoll. Die Empfehlungen zur Dosierung in der Arzneimittel-fachinformation lauten dementsprechend auf 0,3 bis 0,4µg/kgKG DDAVP.

Der von-Willebrand-Faktor, gemessen als vWF-Antigen, steigt im Vergleich zum FVIII geringer und langsamer an; dies verdeutlichen beispielsweise die Daten von Nilsson et Lethagen (1991). So liegt der maximale Anstieg des vWF (abhängig von der DDAVP-Konzentration) nur bei etwa 50 bis 90% des FVIII- Anstiegs (Köhler et Wieding 1993, Ruggeri et al. 1982), wobei eine Dosissteigerung von 0,2 auf 0,3 und 0,4 µg/kgKG einen größeren Effekt auf das Ausmaß der FVIII- Ausschüttung zu haben scheint als auf die des vWF (Nilsson et Lethagen 1991). Da das Maximum des vWF-Spiegels erst nach 1 bis 2 Stunden erreicht wird, so auch Schulman (1991), vermutet man, dass FVIII und vWF durch unterschiedliche Mechanismen freigesetzt werden (Mannucci et Cattaneo 1992, Schimpf 1994). Die Halbwertszeit des freigesetzten vWF beträgt bei Schulman (1991) 5 bis 9 Stunden, bei Mannucci (1997) sogar 8 bis 10 Stunden, für FVIII hatten beide Autoren 3 bis 6 bzw. 5 bis 8 Stunden genannt.

Das Absinken von FVIII und vWF liegt nach einer Auswertung von Köhler und Wieding (1993) zwar in derselben Größenordnung wie bei transfundiertem FVIII und vWF, ist aber bei einigen Personen auch schneller. Dies ist vermutlich zurückzuführen auf eine proteolytische Degradierung des vWF (Köhler et al. 1986) und/oder einer Umverteilung vom Plasma zurück in die Speicherorte (McLellan et al. 1985, Mörsdorf et al. 1988).

Die im Rahmen dieser Studie mit nur 0,2 µg/kgKG DDAVP (anstatt von 0,3-0,4 µg/kg KG) gewonnenen Ergebnisse entsprechen denen oben genannter anderer Autoren: FVIII und vWF erreichen ihre maximale Plasmakonzentration von 181 ± 60 bzw. $236 \pm 49\%$ des Ausgangswertes nach 1 bzw. 2-3 Stunden, die Halbwertszeit liegt bei beiden bei etwa 5 Stunden. Die Verkürzung der aPTT korreliert sehr gut mit dem Anstieg des FVIII (*Abb. 8*), was durch die gute Empfindlichkeit der aPTT für unterschiedliche FVIII-Konzentrationen bedingt ist.

Interessant ist der zeitliche Verlauf der **Collagenbindungsaktivität** (CBA) gerade im Vergleich zur vWF-Gesamtmenge. In der Literatur (Köhler et al. 1986, Mörsdorf et al. 1988) werden ähnliche Werte wie bei vWF:Ag gefunden.

Da die CBA hochempfindlich besonders große vWF-Moleküle nachweisen soll (Budde et al. 2006), ist es bemerkenswert, dass bei den hier vorgestellten Daten CBA vergleichsweise zum vWF-Antigen etwas schneller und noch deutlich stärker ansteigt, aber auch rascher wieder abfällt (Abb. 9-10). Der dann ermittelte Quotient CBA/vWF:Ag erlaubt Aussagen über die Funktionsfähigkeit des vWF. Ausgehend von einem Grenzwert von 0,8 (=80% der vWF:Ag müssen collagenbindend sein) sind alle Werte darunter pathologisch und bedürfen einer weiteren Diagnostik, vergleiche Abb. 10, S.35. Die wahrscheinliche Ursache ist die Degradation der großen hochmolekularen vWF, da die CBA, besonders wenn sie, wie hier, mit Collagen von Typ I bestimmt wird, hochempfindlich besonders große Multimere erfasst. Direkt nach DDAVP steigt der prozentuale Anteil der großen vWF-Multimere, sinkt dann aber sofort wieder und normalisiert sich innerhalb einiger Stunden, wie ergänzende Daten aus zusätzlichen Analysen an ausgewählten Proben dieser Studie zeigen (Abb. 11, S. 36). Während FVIII, vWF oder CBA mit dem Blutungsvolumen $BV_{30-120s}$ nur schwach korrelieren, zeigt der Quotient CBA/vWF:Ag mit dem $BV_{30-120s}$ eine auffällig hohe Korrelation (siehe Abb. 11-12, S. 36). Die in Abbildung 9, 10 und 11 dargestellten Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Blutstillung durch DDAVP verbessert wird, nicht weil die Gesamtkonzentration an vWF ansteigt, sondern weil dessen Anteil mit Collagenbindungsaktivität ansteigt. Von besonderer Bedeutung scheint sogar der collagenbindungsaktive Anteil am vWF zu sein, d.h. der nicht collagenbindungsaktive Anteil der Gesamtmenge von vWF scheint sogar störend für die plättchenvermittelte Hämostase zu wirken.

Die Bedeutung der Collagenbindungsaktivität haben z.B. Budde et al. (2006) wie folgt bewertet: Die Bestimmung der Collagenbindungsaktivität des vWF basiert - auch gegenüber der sogenannten Ristocetin-Cofaktor-Aktivität des vWF - auf einer vergleichsweise sehr physiologischen Funktion, denn sie reflektiert die Fähigkeit der A3-Domäne von vWF an subendotheliales Collagen zu binden. Diese vWF-Fixierung ist der erste Schritt der nicht vaskulären Hämostase, dem dann die Adhäsion der Plättchen an den vWF folgt. Um diese Funktionalität in vitro zu untersuchen, haben sich Fibrillen des Collagens vom Typ I als besser geeignet erwiesen als vom Typ III (Budde et al. 2006).

Wenn es also um die Frage geht, welcher der untersuchten Parameter die Wirkung von DDAVP auf die plättchenvermittelte primäre Hämostase am besten erklärt, ist dies nicht die Gesamtmenge des von-Willebrand-Faktors, sondern eher dessen Collagenbindungsaktivität (CBA); jedoch korreliert der Quotient CBA/vWF:Ag noch deutlich

besser mit der in-vitro-Blutung, so dass ferner zu vermuten ist, dass der Anteil am zirkulierenden vWF, der keine Collagenbindungsaktivität hat, die Ausbildung des initialen Plättchenpfropfes sogar behindert. Doch eine gewisse Vorsicht ist naturgemäß geboten, denn Vorbehalte gegen diese Schlussfolgerung resultieren aus dem Testprinzip: Die Verhältnisse bei der Bestimmung der in-vitro-Blutung müssen nicht notwendigerweise die Probleme beim blutenden Patienten vollständig wiedergeben. Weitere Studien sind daher nötig, um der Fragestellung nachzugehen, welcher Parameter der vWF-Diagnostik den höchsten prädiktiven Wert für die Blutungsneigung hat.

Zusammengefasst liefern vWF:Ag, Collagenbindung und Ristocetin-Cofaktor keine ausreichende Erklärung für die Wirkung von DDAVP auf das Blutungsverhalten, allenfalls die Ratio CBA/vWF:Ag; eine ´direktere´ Wirkung bzw. ein anderer Mediator muss weiterhin vermutet werden, so auch die Konklusion von Lethagen (1997) und Franchini (2007).

4.2.2 Kinetik der Blutungszeit im Vergleich zur FVIII- und vWF-Freisetzung

Die Kinetik von Veränderungen der Blutungszeit und anderer Parameter der Plättchenfunktion durch DDAVP ist deutlich weniger gut untersucht als die der oben genannten Freisetzung von FVIII, vWF und tPA bzw. die Pharmakokinetik von DDAVP (Merten et al. 1999, Merten et al. 2001).

Folgende Gründe sind offensichtlich: Das ursprüngliche Ziel der DDAVP-Therapie war eine FVIII-Freisetzung, bald nach den ersten Ergebnissen zum FVIII wurde berichtet, dass auch der vWF-Spiegel nach DDAVP ansteigt (Ruggeri et al. 1974). Durch die Frage der Therapie des von-Willebrand-Syndroms wurde das Interesse in den 70er Jahren zunehmend auch auf eine Verbesserung der primären Hämostase gerichtet. Ein weiterer Grund für die vergleichsweise geringe Zahl von Untersuchungen zur Wirkung von DDAVP auf die primäre Hämostase ist der größere Aufwand und die geringere Validität sowohl einer Bestimmung der Blutungszeit (am Patienten) als auch von Plättchenfunktionstesten im Labor. Messungen der Plättchenaggregation und der Blutungszeit sind schwierig zu quantifizieren und zu interpretieren. Dies äußerten auch George et Shattil (1991) und stellten fest, dass die genaue Rolle von Desmopressin bei den erworbenen Plättchenfunktionsstörungen noch definiert werden muss. Franchini (2007) fasst zusammen, dass größere Studiengruppen mit standardisierten Methoden und größeren Patientenzahlen benötigt werden, um valide Empfehlungen geben zu können.

Die Entwicklung zum Einsatz von DDAVP bei Plättchenfunktionsstörungen ist von Schulman (1991, Seite 136) zusammengefasst:

„1970 beschrieben Cate und de Vries in einem kurzen Kommentar die Wirksamkeit von Kryopräzipitat zur Korrektur einer Aspirin-induzierten Verlängerung der Blutungszeit. Eine Wirkung von Kryopräzipitat, die sich nicht mit einer Albuminlösung erzielen ließ, beschrieben 1978 auch Gerritsen et al. bei 2 seltenen angeborenen Plättchenfunktionsstörungen, Mannucci berichtete 1983 von ähnlichen Erfolgen bei urämischer Blutungsneigung.

Interessanterweise verbesserte die Infusion von exogenem vWF die primäre Hämostase, auch wenn bei den behandelten Patienten kein vWF-Mangel besteht; ähnliches wurde sogar auch für FVIII postuliert, könnte aber die Folge des vWF in den früheren FVIII-Konzentraten sein.

Da eine verstärkte Wirkung von vWF (und FVIII) die einzige Veränderung war, die mit der Verkürzung der Blutungszeit in Verbindung gebracht und mittels DDAVP erreicht werden konnte, erfolgten weitere Untersuchungen in diese Richtung.

So zeigten Mannucci et al. (1983) die Wirksamkeit bei Patienten mit Urämie: Die Blutungszeit wurde für mindestens 4 Stunden nach DDAVP-Injektion verkürzt bzw. zwischenzeitlich normalisiert. 1984 zeigten Kobrinsky et al. die Korrektur der Blutungszeit bei einigen Patienten mit angeborenen oder Aspirin-induzierten Plättchendefekten sowie auch bei Patienten mit isolierter Verlängerung der Blutungszeit. Burroughs et al. beschrieben 1985 die Wirksamkeit einer DDAVP-Therapie bei Leberzirrhose: Sie beobachteten eine Verkürzung der Blutungszeit unter Anstieg von FVIII und vWF, nicht aber von anderen Gerinnungsfaktoren“.

Insgesamt bewirkt DDAVP - über das von-Willebrand-Syndrom hinaus - bei einem breiten Spektrum angeborener und erworbener Hämostasestörungen bei den meisten der behandelten Patienten (>80%) eine Verkürzung bzw. Normalisierung der Blutungszeit (siehe auch *Tabelle 11, S. 40*), so bei den meisten der sehr seltenen angeborenen Plättchenstörungen, bei erworbenen Störungen (wie dem Speichermangel bei chronisch myeloider Leukämie und verschiedenen medikamentös induzierten Störungen), bei Thrombozytose oder nur bei einer isoliert verlängerten Blutungszeit.

Bei Urämie und Leberzirrhose lässt sich in der Mehrzahl der Fälle die Blutungszeit verkürzen. Auch bei einigen anderen angeborenen Störungen, wie dem Morbus Osler (Vasopathie) oder einem FV-, FVII- oder FXII-Mangel ließ sich die Blutungszeit verkürzen, obwohl die hämorrhagische Diathese nicht durch einen

Plättchenfunktionsdefekt verursacht und nicht ursächlich beeinflusst wird. Individuell relativ unterschiedlich ist eine Wirkung beim Hermansky-Pudlak und myeloproliferativen Syndrom. Interessant könnte die unterschiedliche Wirksamkeit bei der Bernard-Soulier-Krankheit (GpIb/IX-Defekt) im Vergleich zur Glanzmann-Thrombasthenie (GpIIb/IIIa-Defekt, DDAVP nur wenig/selten wirksam so Lethagen et Nilsson 1992) sein, da demzufolge für eine Wirksamkeit von DDAVP auf die Blutungszeit offensichtlich die GpIIb/IIIa-Rezeptoren von größerer Bedeutung oder sogar die Voraussetzung sind. Unwirksam ist DDAVP jedoch bei ausgeprägter Thrombozytopenie, so dass eine Mindestzahl von Plättchen erforderlich ist (>20.000 /nl)“.

Zusammenfassend postulierte Schulman bereits 1991 einige unerlässliche Voraussetzungen, die hypothetisch aufgestellt wurden, um eine Korrektur der Blutungszeit durch DDAVP zu erreichen:

- eine ausreichende Zahl von Plättchen (> 20.000/nl) mit funktionsfähigen GpIIb/IIIa-Rezeptoren auf der Membran
- eine Mindestplasmakonzentration von FVIII und vWF im Plasma mit ausreichender Menge großer vWF-Multimere.

4.2.3 Auswertung früherer Studien-Designs zur Kinetik der Plättchenparameter

Verschiedene Autoren haben immer wieder die Bedeutung der Freisetzung von vWF auf die Blutungszeit nach DDAVP genannt (Ruggeri et al.1982, Kobrinsky et al. 1984, Mannucci et al. 1986, Lattuada et al. 1992, Ghosh et Rao 1993, Beck et al. 1995). Andererseits äußern aber einige namhafte Autoren auch jeweils mehr oder weniger gut begründete Zweifel an dieser These (Sakariassen et al. 1984, Cattaneo et al. 1989, Lethagen et Rugarn 1992, Galvez et al. 1997, Lethagen et al. 2000). Wichtig sind besonders die Arbeiten von Lethagen et Rugarn (1992) und Lethagen et al. (2000), weil insbesondere diese Arbeiten weitere Schlüsse zulassen. So haben Lethagen und Rugarn 1992 noch festgestellt, dass eine erhöhte Freisetzung von vWF nach DDAVP alleingegenommen nicht die erhöhte Plättchenadhäsivität erklären kann. Im Jahr 2000 begründeten Lethagen et al. ihre Zweifel damit, dass die Plättchenadhäsivität eine andere Kinetik als der vWF hat und schlussfolgerten: Die Wirkung auf die Plättchenadhäsivität ist *nicht die Folge* einer erhöhten vWF-Freisetzung durch DDAVP. Eine weitere Schlussfolgerung ihrer Studienergebnisse ist: Die Plättchenstimulierung kann nicht durch die Freisetzung großer vWF-Multimere erklärt werden.

Gleichwohl ist die Anwendung von DDAVP zur vWF-Freisetzung bei Störungen der primären Hämostase bzw. zwecks Verkürzung der Blutungszeit naheliegend, da dieser

Gedanke der Physiologie dieses Plasmaproteins entspricht : Der vWF bindet an GpIb-V-IX-Rezeptoren der Plättchen, die so an das subendotheliale Collagen des verletzten Gefäßes angelagert werden, und verbindet aggregierende Plättchen untereinander über deren GPIIb-IIIa-Rezeptoren (*Abb. 2, S. 5*). Außerdem ist vWF auch das Trägermolekül von FVIII, das wichtigste Regulatorprotein für die Beschleunigung der Hämostase (Köhler et Wieding 1993). Die zugrunde liegende Vorstellung ist also: Die DDAVP-induzierte vWF-Freisetzung soll die Adhäsivität der Plättchen erhöhen und so eine Minderfunktion auch anderer Gene kompensieren. In diesem Sinne äußerten sich auch Ruggeri et al. 1982, Sakariassen et al. 1984, Lethagen et Rugarn 1992 und Wun et al. 1995.

Bislang bekannte Zweifel an der Bedeutung des vWF gründen sich im Wesentlichen darauf, dass die DDAVP-Wirkung auf die Blutungszeit nicht mit der vWF-Plasmakonzentration bzw. den Ausgangswerten bei verschiedenen Patienten korreliert. Diese Sichtweise lässt jedoch unberücksichtigt, dass eine DDAVP-Wirkung offensichtlich immer individuell auf den einzelnen Patienten mit seiner spezifischen vWF- und Plättchensituation abzustellen ist (Budde et al. 2002, Koscielny 2004). Insgesamt ist die Ursache der Blutungszeitverkürzung nach DDAVP nicht völlig geklärt, darin sind sich alle Wissenschaftler einig. Zur Frage der kausalen Bedeutung von vWF könnte ein Vergleich der Kinetik dieses Proteins mit der Kinetik der Blutungszeit nach DDAVP hilfreich sein. Dennoch gab es bislang keine Studie, die aufgrund der Untersuchungszeitpunkte einen derartigen Vergleich ermöglichen würde. Bei Planung dieser Arbeit (vor der Publikation von Lethagen et al. 2000) gab es nur 4 Arbeiten, die Veränderungen der Blutungszeit nach mehr als 2 Stunden nach DDAVP-Infusion untersucht hatten. Diese werden im Folgenden kurz dargestellt.

Mannucci et al. (1986) untersuchten insgesamt 63 Probanden mit 6 verschiedenen Plättchenstörungen zum Zeitpunkt 0, 0,5 und 4 Stunden nach Infusion von 0,3 µg/kg KG DDAVP. Die mittlere Dauer der Wirkung auf die Simplate-Blutungszeit betrug weniger als 4 Stunden, dies ergab die eigene Nachauswertung der publizierten Daten (*Abb. 15*). Bei allen Patienten wurden größere vWF-Multimere gefunden, die Blutungszeit war jedoch nicht in all diesen Fällen dementsprechend verkürzt, so dass damals zusätzliche Faktoren zur Erklärung der DDAVP-Wirkung postuliert wurden.

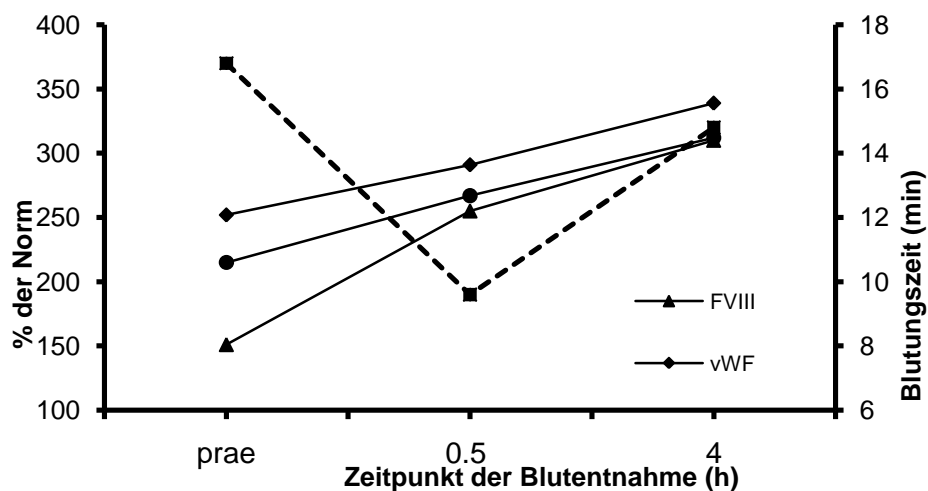


Abb. 15 Mannucci et al. 1986: 0,3 µg/kgKG DDAVP in 6 Gruppen von Patienten mit verschiedenen Plättchenfunktionsstörungen (n=63)

Auch die Daten von **Lethagen und Rugarn** (1992) lassen aufgrund der Analysenzeitpunkte (0, 1, 6 und 24h post-DDAVP) keine exaktere Angabe zu: Die Verkürzung der Simplate-Bleeding-Time durch 0,3 µg/kgKG DDAVP (n=10 Probanden unter 500mg Aspirin) ist auf weniger als 6 Stunden begrenzt, eine genauere Angabe ist aufgrund des Analysenschemas nicht möglich (Abb. 16). Nach 6 Stunden war der vWF immer noch auf knapp das doppelte des Ausgangswertes erhöht und damit nur unwesentlich gegenüber dem Maximalwert abgefallen. Insofern erklärt die Freisetzung des vWF nicht alleine die Blutungszeitverkürzung. Eine solche Feststellung treffen die Autoren jedoch nicht. Sie weisen unter Bezug auf die Arbeiten anderer Autoren auf den umgekehrten Fall der fehlenden Korrelation beider Parameter hin: Die Blutungszeit ist nicht immer verkürzt bei Patienten, die einen Anstieg großer vWF-Multimere nach DDAVP zeigen. Die Autoren hingegen beschäftigen sich mit möglichen Ursachen der Blutungszeitverkürzung: Ein möglicher Wirkmechanismus von DDAVP könnte eine Freisetzungsreaktion durch einen alternativen von Arachidonsäure unabhängigen Weg sein. Eine solche Freisetzungsreaktion schlossen die Autoren jedoch aufgrund ihrer Plättchenaggregationskurven aus. Insgesamt waren auch hier die Autoren der Meinung, dass die Erhöhung des Plasma-vWF nicht allein die Blutungszeitverkürzung erklären kann.

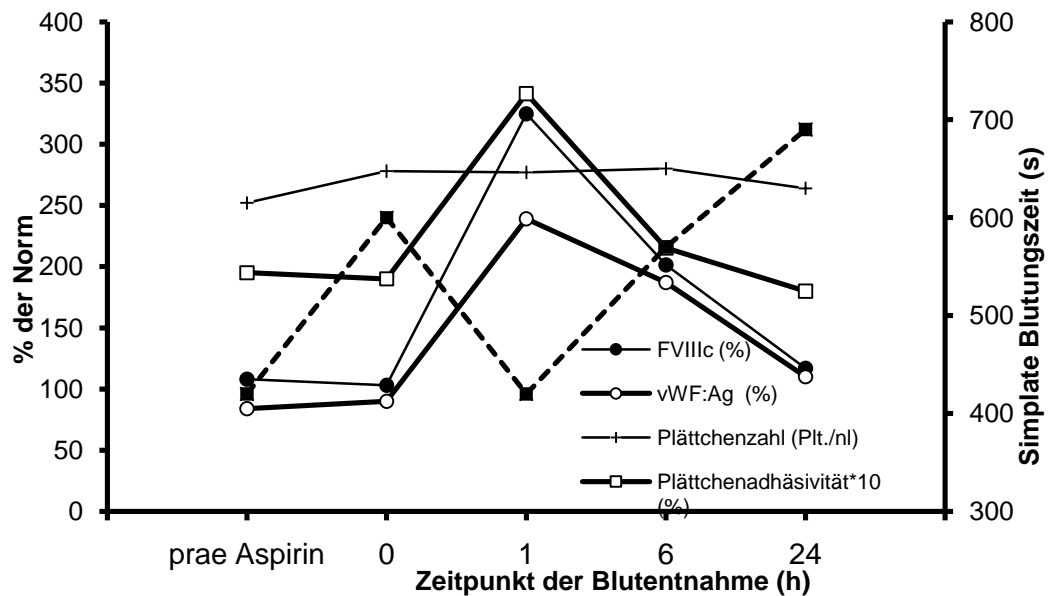


Abb. 16 Lethagen et Rugarn (1992): Injektion von 0,3 $\mu\text{g}/\text{kgKG}$ nach oraler Gabe von 500mg ASS (n=10)

Flordal und Sahlin (1993) bestimmten die Blutungszeit bei 12 Probanden (6 als unbehandelte Kontrollgruppe) prämediziert mit 500 mg ASS 0, 0,5 u. 6 Stunden nach DDAVP; da die Messungen peri-/postoperativ erfolgten, ist die Aussagekraft der Daten beschränkt. Auf die Ursache der Blutungszeitverkürzung wird nicht näher eingegangen, es wird das in der Literatur erwähnte Vorkommen größerer von Willebrand-Multimere als Ursache für die Verbesserung der Hämostase zitiert.

Bei **Beck** et al. (1995) war die in-vitro-Blutungszeit (16 Probanden unter 100mg Aspirin, Untersuchungen 0, 2, 8 post-DDAVP) auch 2 Stunden nach 0,4 $\mu\text{g}/\text{kgKG}$ DDAVP noch gegenüber dem Ausgangswert verkürzt, weitere 6h später nicht mehr; eine zweite DDAVP-Injektion hatte einen geringeren Effekt als 8h zuvor. Der DDAVP-Effekt bei Aspirin-induzierter Hämostasestörung korrelierte, so die Autoren, mit der Konzentration von vWF im Plasma. Der Effekt von DDAVP auf die verlängerte Blutungszeit wurde ausschließlich dem erhöhten vWF-Spiegel im Plasma zugeschrieben; ungeachtet der genannten früheren Untersuchungen.

Eine neuere Arbeit von **Lethagen** et al. (2000) zeigte die Kinetik der Plättchenretention mittels multipler Messungen (0, 5, 10, 20, 30, 45, 60 und 90min und 2, 3, 4, 5, 6, 7 und 8 Stunden nach DDAVP) bei n=10 Probanden unter 160mg ASS; dabei untersuchten die Autoren die Ivy- Blutungszeit 0, 1, 4 und 6 Stunden nach Beginn der Infusion von 0,3 $\mu\text{g}/\text{kgKG}$ DDAVP und zeigten, dass die Normalisierung der Blutungszeit 4 bis 6 Stunden andauert; bei nur 160mg ASS. Die Plättchenretention (modifizierter Adeplat S-

Test) war nur für etwa 3 Stunden erhöht. Im Vergleich hatten Blutungszeit, Plättchenretention und vWF-Antigen (für 8 Stunden erhöht) eine jeweils andere, d.h. unterschiedliche Kinetik. Erklärt werden könne dies, so die Autoren, durch einen Einfluss sowohl der Plättchenfunktionalität (Aktivierungszustand) als auch des vWF auf die Blutungszeit. Diese noch immer aktuelle Arbeit von Lethagen et al. geht gezielter als alle vorangegangenen der Frage der Kinetik nach; die Autoren fanden keine Korrelation zwischen der Kinetik der Plättchenparameter und der Kinetik des vWF im Plasma: „The duration of the effect on the bleeding time seems to be longer than that of the platelet response, but shorter than that of the vWF increase in plasma, possibly because the bleeding time is governed by both platelet function and vWF“, so wörtlich.

In der Summe aller vorangegangenen Arbeiten hat jedoch keiner der Autoren bislang mehr als eine Untersuchung der Blutungszeit im Intervall von 1 bis 4 Stunden nach DDAVP-Injektion durchgeführt, so dass ein Vergleich der Kinetik mit der von vWF aufgrund des Designs dieser Studien nicht möglich ist. Selbst die bezüglich der Kinetik aufwendigste und neueste Arbeit von Lethagen lässt diesbezüglich keine Aussage zu. Diese Lücke schließt die hier vorgelegte Arbeit. Das Design früherer Untersuchungen lässt hingegen nur Aussagen zur Kinetik der DDAVP-Wirkung auf die vWF-/FVIII-Freisetzung nicht aber auf die der Blutungszeit zu. Das in-vitro-Blutungsverhalten ist in der hier vorgelegten Studie 0, 0,5, 1, 2, 3, 4 und 6 Stunden nach Infusion von nur 0,2 µg/kgKG DDAVP bei n=14 Probanden mit 500mg ASS untersucht worden. Die in-vitro-Blutung war nur für 1 bis 2 Stunden normalisiert. Der Effekt war also nur deutlich kürzer nachweisbar als die Wirkung von DDAVP auf vWF (Maximum nach 2-3 Stunden), der hier eine Kinetik zeigte, die sich nicht von zuvor publizierten Daten unterscheidet.

4.3 Ergänzende Laborparameter

Mittleres Plättchenvolumen (MPV)

Das mittlere bzw. durchschnittliche Plättchenvolumen gibt Auskunft über die Blutplättchenbildung im Knochenmark. Nach Ende der DDAVP-Infusion werden die Plättchen kleiner, unklar ist die schon früher beschriebene Verringerung des Plättchenvolumens und es lässt sich nur ein Zusammenhang mit der Heterogenität und Reife der Megakaryozyten des Knochenmarkes vermuten.

Thrombozytenaggregation nach Born

Thrombozyten-Aggregationsmessungen sind die einzigen verlässlichen Bestimmungsmethoden für die Plättchenfunktion, aber dieser Test kann in den meisten Kliniken nicht routinemäßig durchgeführt werden und ist außerdem arbeitsintensiv und deshalb teuer. Ist der Zustand eines Patienten kritisch, so kann dieser Test gewöhnlich nicht durchgeführt werden (Mammen et al. 1995). In der vorliegenden Studie wurden keine signifikanten Unterschiede vor und nach DDAVP gefunden, dabei beeinflusst die intravenöse Infusion von DDAVP Born nicht (Cattaneo et al. 1993 und 1999), vermutlich dadurch, dass die `high shear flow conditions` nicht reproduziert werden, die in vivo zu finden sind (Ruggeri 1993).

Durchflusszytometrische Analyse

Die etwas stärker CD 41 positiv markierten Plättchen lassen vermuten, dass offensichtlich GPIIb/IIIa maßgeblich und dass GpIb/IIa vergleichsweise deutlich weniger an der DDAVP-Wirkung beteiligt ist. Dies zeigt neben dem bereits gezeigten Vergleich der Wirksamkeit bei Bernard-Soulier-Krankheit und Glanzmann-Thrombasthenie auch die Auswirkung einer Blockierung eines dieser Glycoproteine durch spezifische Antikörper (Lethagen et Nilsson, 1992).

vWF-Multimer-Analyse

Die besonders großen Multimere des vWF werden für seine plättchenabhängigen Funktionen in der primären Hämostase benötigt, während die FVIII-Bindung von der Größe der Multimere unabhängig ist (Schneppenheim et al. 2005). Die Multimere mit großen Molekülmassen werden in den Weibel-Palade-Körpern der Endothelzellen gespeichert und bei Stimulierung freigesetzt. Dabei weisen nur die größeren Multimere auch eine hämostatische Aktivität auf.

An ausgewählten Proben konnte hier ein Anstieg der hochmolekularen Multimere 0,5h nach der DDAVP-Infusion und damit vor allem die biologische Aktivität des vWF in der primären Hämostase festgestellt werden.

4.4 in-vitro-Blutung zum Monitoring einer DDAVP-Therapie

Angeborene, erworbene und medikamentös induzierte Störungen der primären Hämostase sind sehr häufig Ursache von Blutungen, sie werden aber häufig nur unzureichend diagnostisch erfasst. Der wichtigste Indikator der DDAVP-Wirkung auf die Plättchenfunktion ist die Blutungszeit. Verschiedene Studien zeigen, dass die in-

in-vitro-Blutungszeit-Bestimmung eine größere Sensitivität und Spezifität für eine Blutungsneigung, verursacht durch ASS oder vWF-Mangel, besitzt als die kutane Blutungszeitbestimmung. Auf die Bestimmung der kutanen Blutungszeit wurde in dieser Studie verzichtet. Ein besonderes Merkmal einer in-vitro-Bestimmung ist eine bessere Reproduzierbarkeit und die Möglichkeit von Mehrfachmessungen.

In einer Studie stellten Cattaneo et al. (1999) fest, dass sowohl in-vivo als auch in-vitro (mittels Simplate II bzw. PFA-100-Methodik) Messungen eine niedrige Sensitivität zeigen. Bei Patienten mit vermuteten Störungen der primären Hämostase seien ergänzende Laborparameter notwendig. Zusammenfassend kommen sie zu dem Schluss, dass das PFA-100 System eine weniger invasive Alternative zu der in-vivo-Blutungszeitbestimmung für Diagnostik und Monitoring bei Patienten mit Plättchenfunktionsstörungen darstellt.

Mammen et al. (1995) verglichen die in-vivo- und in-vitro-Blutungszeit mittels der ROC-Kurve, eine Hilfe zur Beurteilung der Sensitivität und Spezifität eines Verfahrens. Die gefundenen Daten (0,89 bei PFA-100 Messung mit Collagen/Adrenalin-Messzellen und 0,698 bei der Blutungszeitbestimmung nach Ivy, jeweils bei Aspirinanwendern) legen den Schluss nahe, dass das PFA-100 System, das die Plättchenadhäsion/Aggregation bei hohen Scherkräften misst, durch größere Empfindlichkeit und Exaktheit geeignet ist, normale von abnormalen Proben zu unterscheiden. Insgesamt stellen die Autoren die häufig gemessene in-vivo-Blutungszeit nach Ivy aufgrund fraglicher Genauigkeit, Validität und Aussagekraft in Frage. Der Grund für die weite Verbreitung sei ihrer Meinung nach das frühere Fehlen besserer Alternativen.

Übereinstimmend stellen alle Autoren ein hohes Maß an Präzision, Praktikabilität und Aussagekraft unter anderem bei dem Erkennen Aspirin-induzierter Plättchenfunktionsstörungen und der Überprüfung der therapeutischen Wirkung von Medikamenten fest (Franchini 2005). Harrison (2009) weist jedoch darauf hin, dass kein Plättchenfunktionstest derzeit oder in der Zukunft 100% Sensitivität auf alle Plättchendysfunktionen erreicht, aufgrund der Variationsbreite der Plättchendefekte.

Die Ergebnisse korrelieren gut mit den Blutungszeiten am Patienten (Beck et al. 1995, Kundu et al. 1995, Koscielny et al. 1998, Mammen et al. 1998). Vergleichsweise bietet die Bestimmung der in-vitro-Blutungszeit, wie oben erwähnt, einige Vorzüge (Mammen et al. 1998, Kretschmer et al. 1989, Kiesewetter et Koscielny 1998, Manco-Johnson 2001) und machte – nach Einführung der in dieser Arbeit ebenfalls vorgestellten neuen Auswertung – diese Studie zur Kinetik erst möglich. Die Analyse ist besser standardisiert und reproduzierbar und lässt sich vielfältiger auswerten. Darüber hinaus

hat die normale Venenpunktion eine wesentlich bessere Akzeptanz als die aufwendige und schmerzhafteste Prozedur der Bestimmung einer Blutungszeit am Patienten. Deren wiederholte Messung wurde bereits 1989 von Kretschmer et al. als nicht akzeptabel für den Patienten angesehen.

Insgesamt hat sich die in-vitro-Blutung in dieser und anderen Studien (Beck et al. 1995, Fressinaud et al. 1998, Koscielny et al. 1998, Mammen et al. 1998, Cattaneo et al. 1999) sowie im klinischen Alltag (Koscielny et al. 1998, Manco-Johnson 2001) bewährt: Sie ermöglicht eine quantitative Einschätzung der Plättchenfunktionsstörung bei Medikamenten und vWS und des Therapieerfolges von DDAVP. Beck et al. (1995) beschreiben die in-vitro-Blutungszeit als gut geeignet für ein Monitoring der DDAVP-Wirkung, weil es nicht invasiv und deshalb wiederholt anwendbar und besser reproduzierbar ist. Koscielny et al. (1998) sehen in der in-vitro-Blutungszeitbestimmung eine gute Alternative, um in vivo die klinische Blutungsneigung einzuschätzen. Im Fall einer pathologisch verlängerten Blutungszeit sollte eine DDAVP-Testdosis erfolgen (Koscielny 2004). Eine Voraussetzung für valide Ergebnisse ist jedoch, die hohen Anforderungen der Präanalytik (Proben-Entnahme, -Transport etc.) sorgsam einzuhalten.

4.5 Unerwünschte Nebenwirkungen

Die unerwünschten Nebenwirkungen des Desmopressins wurden wiederholt beschrieben (Köstering et al. 1980) und sind maßgeblich bedingt durch einen antidiuretischen Effekt und, so wird vermutet, einen Histamineffekt:

- Gesichts-Flush
- leichte und vorübergehende Kopfschmerzen
- geringer Blutdruckabfall
- Risiko der Flüssigkeitsüberladung.

Die am häufigsten auftretende Nebenwirkung ist eine vorübergehende Gesichtsröte (Flush). Einige Patienten bekommen einen vorübergehenden Kopfschmerz. Beobachtet werden auch Blutdruckabfall und das Risiko einer Flüssigkeitsüberladung (Lethagen 1997). Allerdings ist das Thromboserisiko nicht erhöht ((Mannucci et al. 1994).

Insgesamt gelten die beobachteten unerwünschten Nebenwirkungen als flüchtig und von geringer klinischer Bedeutung (Kim et al. 1988, Lazenby et al. 1990, Schulman et al. 1991, Guyron et al.1996).

In der Liste möglicher Nebenwirkungen könnte die DDAVP-bedingte **Flüssigkeitsretention** ein eher überbewertetes Problem sein: Bei der hier vorgestellten Arbeit schien die Miktion nicht nennenswert vermindert zu sein.

Aufgrund der Wasserretention und Hyponatriämie, bedingt durch eine 15fach größere Dosis als beim Diabetes insipidus (Mannucci 1988, Nilsson et Lethagen 1991), sollte die Infusion von hypotonischen Lösungen vermieden und die orale Flüssigkeitszufuhr kontrolliert werden. Mindestens bei repetitiver DDAVP-Gabe (Shepherd et al. 1989) sollte eine Überwachung des Flüssigkeitshaushaltes stattfinden (Wieding et al. 2002). Gegebenenfalls würde sich der antidiuretische Effekt gut mit einem Schleifen-diuretikum antagonisieren lassen ((Flordal et Sahlin 1993)

Im Zusammenhang mit der Vasodilatation, möglicherweise bedingt durch die Freisetzung von Histaminen (Mertes et al. 1997), stehen ein temporärer Kopfschmerz, Blutdruckabfall und eine vorübergehende Gesichtsröte (**Flush**).

Gegenüber der Flüssigkeitsretention könnte der **Kopfschmerz** ein bislang eher unterbewertetes Problem darstellen, welches insbesondere bei der Aufklärung von ambulanten Patienten nicht vergessen werden sollte. Auch erscheint klärungsbedürftig, wie gut der zitierte antidiuretische Effekt mit dem Kopfschmerz korreliert, der Folge der Flüssigkeitsretention sein soll (Franchini 2007).

In Übereinstimmung mit der Literatur wurde bei den meisten Patienten ein vorübergehender Flush festgestellt, der jedoch im Gegensatz zum auftretenden Kopfschmerz nicht als störend empfunden wurde. Kobrinsky et al. (1984) berichten von einer 1-6 Stunden anhaltenden Wirkung. Koscielny et al. (1995) zeigte in Übereinstimmung mit unseren Daten Flush-Phänomene zum Applikationszeitpunkt von DDAVP, die spontan remittierten. Belch et al. stellten 1982 fest, dass Desmopressin die Produktion von Plasma- Prostacyclin stimuliert und sahen hier eine Begründung für den Flush, wobei andere Autoren dies nicht bestätigen konnten (D'Angelo et al. 1983, Barrow et al. 1983). Mannucci et al. (1986) stellten in einer Studie (63 Patienten mit 6 verschiedenen Plättchenfunktionsstörungen) einen Flush bei allen Patienten fest, unabhängig von der Aspirin-Einnahme.

Vermutlich sind Nebenwirkungen wie Blutdruckabfall und Flush bei höherer Infusionsgeschwindigkeit oder höherer Dosis gravierender ausgeprägt, eindeutige Daten fehlen jedoch (Mannucci 1988, Kam 1994, Riechelmann et al. 1994). Gratz et al. (1992) führten eine langsame Infusion durch und konnten keine unerwünschten Nebenwirkungen feststellen. Nach Flordal (1998) sollte die DDAVP-Infusion über 20 –

40 Minuten erfolgen. Der Fachinformation für Minirin® ist folgende Empfehlung zu entnehmen: 0,3-0,4 µg/kgKG DDAVP langsam über 30 Minuten.

Im Vergleich mit Therapieanwendungen bei Patienten scheinen bei der hier gewählten vergleichsweise niedrigeren Dosis (0,2 gegenüber 0,3 bis 0,4 µg/kg Körpergewicht über 30 Minuten) Nebenwirkungen insgesamt geringer ausgeprägt zu sein. Für valide Aussagen wäre eine Kontrollgruppe erforderlich.

4.6 Klinische Bedeutung der erzielten Ergebnisse

Die Einnahme von Analgetika und ASS ist weit verbreitet. Eine dadurch induzierte Thrombopathie stellt bei nicht aufschiebbaren operativen Eingriffen ein häufig ausgeprägtes und schwer beherrschbares Blutungsrisiko dar (Koscielny et al. 1995). Bei akuten klinischen Ereignissen bedeutet die chronische Einnahme ein sehr hohes Blutungsrisiko. Etwa 10 Prozent aller Patienten entwickeln unter der Einnahme nichtsteroidaler Analgetika eine klinisch relevante Plättchenfunktionsstörung (Mörsdorf et al. 1997, Koscielny et al. 1995).

Die Bedeutung von Desmopressin (DDAVP) als Alternative zu einer Therapie mit Plasmaderivaten nahm mit den steigenden Risiken von Virustransmissionen (Hepatitis B, Hepatitis C, HIV) bei Bluttransfusionen zu. Dabei ist DDAVP gut wirksam zur Normalisierung einer Medikamenten-induzierten Plättchenfunktionsstörung (Sheridan et al. 1994). Jedoch ist die Verbesserung der Blutungszeit vergleichsweise kurz und hat eine andere Kinetik als die des von-Willebrand-Faktors, dessen Freisetzung immer als Ursache genannt wird. Bislang wurde bei der Therapie von Plättchenfunktionsstörungen das Therapieschema zur Therapie der leichten Hämophilie und des vWF-Syndroms übernommen. Obwohl diese Erklärungen (siehe 4.2) umstritten sind, wird – basierend auf der Kinetik der vWF-Freisetzung – auch für den DDAVP-Einsatz bei Plättchenfunktionsstörungen eine Verabreichung etwa 1 Stunde vor der erwünschten Wirkung empfohlen (Kobrinisky et al. 1984), die dann verbleibende Wirkdauer wird mit über 4 Stunden angegeben (Lethagen 1997).

Insgesamt zeigen die hier vorgestellten Daten, dass ein Umdenken notwendig ist. Im Gegensatz zur Therapie der Hämophilie A oder des von-Willebrand-Syndroms sollte DDAVP bei Plättchenfunktionsstörungen erst unmittelbar zum Zeitpunkt der gewünschten Blutstillung verabreicht werden.

In Übereinstimmung mit anderen Publikationen (Kam 1994, Lethagen 1997) erreichte die vWF-Konzentration ein Maximum etwa 2 Stunden nach DDAVP-Infusion und fiel dann mit einer Halbwertszeit von etwa 5 Stunden wieder ab. Demgegenüber hatte der

Effekt auf die Verbesserung der Plättchenadhäsivität einen schnelleren Verlauf: Die Wirkung hatte bereits unmittelbar nach Ende der DDAVP-Infusion das Maximum erreicht, die Wirkdauer war beschränkt auf nur etwa 2 Stunden.

Dabei ist das Ziel der Therapie nicht, den Plasmaspiegel von vWF bzw. FVIII zu erhöhen, sondern die Blutungszeit zu verkürzen. Wie bereits ausgeführt hält letzterer Effekt aber vergleichsweise nur kurz an, so dass sich hieran das klinische Vorgehen orientieren muss: Einerseits muss die DDAVP-Infusion zeitnah zur gewünschten Blutungszeitverkürzung erfolgen und andererseits stellt sich die Frage, ob und wann eine zweite Injektion notwendig ist. Aufgrund der kurzen Wirkung könnte eine zweite Injektion bereits nach 2 bis 3 Stunden diskutiert werden (Lethagen et al. 2000, Wieding et al. 2002), jedoch ohne eine erneute Freisetzung von vWF im gleichen Ausmaß zu bewirken. Demgegenüber hielt Schulman (1991) eine einzige Dosis DDAVP vor der Operation bei Patienten mit Plättchenfunktionsstörung für ausreichend. Koscielny et al. (1998) empfiehlt beim Verdacht auf eine erhöhte Blutungsneigung eine DDAVP-Gabe direkt vor der Operation und bei einer OP-Verzögerung über 6 Stunden eine erneute Verabreichung. Eine zweite Injektion wird nach 12 Stunden empfohlen, im Rahmen eines Therapieplans.

Den hier gezeigten Ergebnissen ist ferner zu entnehmen, dass eine Normalisierung der Blutungszeit bzw. eine gute primäre Hämostase auch mit der reduzierten Dosis von 0,2 µg/kgKG DDAVP möglich ist. Im Vergleich mit historischen Daten scheinen Patienten, die 0,3 bis 0,4 µg/kgKG erhielten, keine 1,5 bis 2-fach längere Normalisierung der Blutungszeit zu zeigen. Jedoch schienen die unerwünschten Nebenwirkungen bei diesen Patienten eher häufiger und intensiver zu sein. Zahlenmäßige Häufigkeiten waren in der Literatur leider nicht zu recherchieren.

Aufgrund der klinischen Bedeutung ist es von großer Wichtigkeit, etwas über die Blutungszeit-Kinetik zu erfahren, wenn Desmopressin bei größeren operativen Eingriffen bei Aspirin-behandelten Patienten eingesetzt werden soll, besonders unter Berücksichtigung der zeitlich beschränkten Wirkung von DDAVP und der irreversiblen Wirkung von Aspirin auf die Plättchen.

Die hier vorgestellten Daten würden folgende Empfehlung bedingen: Bei Plättchenfunktionsstörungen (oder mäßigen Thrombopenien) sollte DDAVP möglichst direkt bei Bedarf, d.h. unmittelbar vor der gewünschten Wirkung angewendet werden, z.B. intra- anstatt prä-operativ, denn die Wirkung auf die Blutungszeit war in dieser Studie nur auf etwa 2 Stunden begrenzt.

5 Zusammenfassung

Die Wirkung von Desmopressinacetat (DDAVP) auf die Freisetzung von FVIII und den von-Willebrand-Faktor (vWF) ist lange bekannt und gut untersucht. Auch wird eine Therapie mit DDAVP empfohlen, um bei Patienten mit z.B. Medikamenten-induzierter Störung der Plättchenfunktion die Normalisierung einer verlängerten Blutungszeit zu erzielen. Zur Erklärung dieser Beobachtung wird meist die plättchenadhäsive Wirkung des vWF genannt. Jedoch fehlen zur DDAVP-Therapie von plättchenbedingten Hämostasestörungen nicht nur Daten zum Wirkmechanismus, sondern auch zur erforderlichen Dosis, Pharmakodynamik und Wirkdauer. Obwohl die Bedeutung der vorliegenden Daten zur vWF-/FVIII-Freisetzung für die Therapie von Plättchenstörungen unklar ist, erfolgen Angaben zur Dosis (0,3 bis 0,4 µg/kgKG DDAVP) und Wirkdauer (Wirkmaximum nach 2 Stunden, Halbwertszeit von ca. 6 Stunden) einer Desmopressin-Therapie nur in Analogie zur Therapie des von-Willebrand-Syndroms.

Ziel dieser Untersuchung war es daher, ob auch 0,2 µg/kgKG DDAVP ausreichen, eine durch 500mg ASS-induzierte Plättchenstörung zu kompensieren, und dabei die Kinetik des Effektes auf die Plättchenfunktion mit der Kinetik der vWF-Freisetzung zu korrelieren. Gesunde Probanden (n=14) erhielten 0,2 µg/kgKG DDAVP etwa 10 Stunden, nachdem sie 500mg Acetylsalicylsäure eingenommen hatten. Citratblutproben wurden vor, 0,5, 1, 2, 3, 4 und 6 Stunden nach Infusionsbeginn entnommen. Die Blutungsneigung der Probanden wurde mit einer in-vitro-Methode bestimmt, dazu diente der PFA-100 Analyzer mit Collagen-Epinephrin-Filtern von Dade Behring. Andere Parameter wurden mit etablierten Routinemethoden analysiert.

Vor der DDAVP-Infusion war die PFA-in-vitro-Blutung deutlich verlängert. Weil keine Normalverteilung vorlag, wurde das Blutungsvolumen $BV_{30-120s}$ berechnet, das durch den Filter in der Zeitspanne von 30 bis 120 Sekunden floss. Das Blutungsvolumen $BV_{30-120s}$ war ASS-bedingt initial mit $201 \pm 46 \mu\text{l}$ deutlich gegenüber der Norm erhöht und wurde durch DDAVP sofort deutlich verringert (108 ± 51 und $127 \pm 61 \mu\text{l}$ nach 0,5 bzw. 1 Stunde, $p < 0.001$), so dass das in-vitro-Blutungsverhalten nun dem bei normaler Plättchenfunktion entsprach. Schon 2 Stunden nach DDAVP war $BV_{30-120s}$ nicht mehr signifikant ($p > 0.05$) gegenüber dem Ausgangswert verändert (179 ± 82 , 198 ± 64 , 183 ± 57 und $208 \pm 49 \mu\text{l}$ nach 2,3,4 und 6 Stunden). FVIII und vWF stiegen sofort nach Infusion deutlich an, das Maximum war bei FVIII schon nach 0,5 Stunden erreicht und bei vWF:Ag nach 2 Stunden, dann folgte ein langsamer Abfall, so dass 6 Stunden nach Infusion immer noch gut die Hälfte des ursprünglichen Anstiegs nachweisbar war

(109±33, 198±64, 195±49, 186±43, 173±41, 172±38, 158±48% der Norm FVIII jeweils 0, 0,5, 1, 2, 3, 4 und 6 Stunden nach DDAVP und für vWF:Ag im selben Zeitintervall 91±32, 172±71, 209±76, 305±156, 231±66, 187±61, 162±62% der Norm). Das mittlere Plättchenvolumen war von 1 bis 6 Stunden nach DDAVP signifikant gegenüber dem Ausgangswert verringert (9.72±0,7, 9.63±0,8, 9.40±0,7, 9.40±0,7, 9.40±0,6, 9.51±0,9, 9.54±0,7fl je 0, 0,5, 1, 2, 3, 4 und 6 Stunden nach DDAVP), während die Plättchenzahl, abgesehen von einem signifikanten Abfall nach nur 0,5 Stunden, direkt nach DDAVP, weitgehend unverändert blieb.

Bemerkenswert bei den hier vorgestellten Daten ist jedoch, dass die CBA vergleichsweise zum vWF-Antigen etwas schneller und noch deutlich stärker ansteigt, aber auch rascher wieder abfällt (83±30, 369±240, 331±155, 404±212, 330±169, 250±126 und 149±65% der Norm jeweils 0, 0,5, 1, 2, 3, 4 und 6 Stunden nach DDAVP). Der dann ermittelte Quotient CBA/vWF:Ag erlaubt Aussagen über die Funktionsfähigkeit des vWF. Während FVIII, vWF oder CBA mit dem Blutungsvolumen $BV_{30-120s}$ nur schwach korrelieren ($r = -0,61$, $-0,14$ bzw. $r = -0,72$ in einer Analyse der Mittelwerte je Abnahmezeitpunkt und $r = -0,30$, $r = -0,10$, $r = -0,41$ in einer Analyse der normierten Einzelwerte), zeigt der Quotient CBA/vWF:Ag mit dem $BV_{30-120s}$ eine auffällig hohe Korrelation ($r = -0,97$ bzw. $r = -0,62$). Die wahrscheinliche Ursache ist die Degradation der großen hochmolekularen vWF, da CBA hochempfindlich auf vWF-Moleküle, denen zum Beispiel die großen Multimere fehlen, reagieren. Direkt nach DDAVP steigt der prozentuale Anteil der großen vWF, sinkt dann aber sofort wieder und normalisiert sich innerhalb einiger Stunden, wie ergänzende Daten aus zusätzlichen Analysen an ausgewählten Proben dieser Studie zeigen.

Dies deutet darauf hin, dass die Blutstillung durch DDAVP verbessert wird, nicht weil die Gesamtkonzentration an vWF ansteigt, sondern weil dessen Anteil mit der Collagenbindungsaktivität ansteigt.

An Nebenwirkungen trat ein Flush im Gesicht/Halsbereich bei 50% der Probanden ein, der nach 6 Stunden ausnahmslos nicht mehr nachweisbar war. Kopfschmerz bemerkten 2 Probanden innerhalb 2h und 3 Probanden innerhalb von 6 bis 12h. Der Blutdruckabfall und Puls war nicht signifikant. Die Miktion war im Mittel schon nach 2.75 ± 1.2 Stunden nach DDAVP möglich.

Insgesamt führte die reduzierte Dosis von $0,2 \mu\text{g/kgKG}$ DDAVP zur Normalisierung einer Blutungszeit, die zuvor durch 500mg ASS deutlich verlängert war, auch in Anbetracht der Nebenwirkungen scheint daher eine Dosis von $0,3 \geq \mu\text{g/kgKG}$ im

Regelfall nicht erforderlich zu sein. Die Dauer der Blutungszeitveränderung war kürzer als die des FVIII-vWF-Anstiegs. Diese Erkenntnis sollte berücksichtigt werden, wenn eine Anwendung bei Plättchenfunktionsstörungen erfolgt, besonders unter Berücksichtigung der temporären Wirkung von DDAVP und der irreversiblen Wirkung von Aspirin auf die Plättchen.

Die hier vorgestellten Daten bedingen folgende Empfehlung: Bei Plättchenfunktionsstörungen sollte DDAVP möglichst direkt bei Bedarf, d.h. unmittelbar vor der gewünschten Wirkung angewendet werden, z.B. intra- anstatt prä-operativ, denn die Wirkung auf die Blutungszeit war in dieser Studie nur auf etwa 2 Stunden begrenzt.

6 Abkürzungsverzeichnis

ADP	Adenosindiphosphat
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ASS	Acetylsalicylsäure
BCS	Behring Coagulation Systems
bzw.	beziehungsweise
cAMP	cyclo-AMP, zyklisches Adenosinmonophosphat
CBA	Collagenbindungsaktivität
DDAVP	Desmopressin, 1-Deamino-8-D-Arginin-Vasopressin-Diacetat
d.h.	das heißt
etc.	et cetera
FVIII	Faktor VIII
Gp Ib	Glykoprotein Ib
HLM-OP	Herz-Lungen-Maschinen-Operation
HWZ	Halbwertszeit
i.v.	intravenös
KG	Körpergewicht
KHK	Koronare Herzkrankheit
MPV	mittleres Plättchenvolumen
NaCl	Natrium-Chlorid
PAF	plättchenaktivierender Faktor
PFA-100	Platelet-Function-Analyzer-100
RR-Messung	Riva-Rocci-Messung
S.	Seite
tPA	tissue plasminogen activator, Gewebeplasminogenaktivator
vWF	von-Willebrand-Faktor
vWS	von-Willebrand-Syndrom
VZ	Verschlusszeit
z.B.	zum Beispiel

7 Literatur

(Barrow et al. 1983)= Barrow SE, Heavey DJ, Jacqz E, Blair IA, Dollery CT (1983):

Des-amino-D-arginine vasopressin does not increase circulating levels of prostacyclin or thromboxane A2 during infusion in man.

Thromb Haemost 50(2), 622

(Barnhart et al. 1983)= Barnhart MI, Chen S, Lusher JM (1983):

DDAVP: Does the drug have a direct effect on the vessel wall?

DDAVP Effects 31, 239-253

(Beck et al. 1995)= Beck KH, Mohr P, Bleckmann U, Schweer H, Kretschmer V (1995):

Desmopressin effect on acetylsalicylic acid impaired platelet function.

Semin Thromb Hemost 21, 1232-1239

(Belch et al. 1982)= Belch JJ, Small M, McKenzie F, Hill PA, Lowe GD, McIntyre DE, Forbes CD, Prentice CR (1982):

DDAVP stimulates prostacyclin production.

Thromb Haemost 47(2), 122-123

(Budde et al. 2002)= Budde U, Drewke E, Mainusch K, Schneppenheim R (2002):

Laboratory diagnosis of congenital von Willebrand disease.

Semin Thromb Hemost 28, 173-189

(Budde et al. 2006)= Budde U, Metzner HJ, Müller HG (2006):

Comparative Analysis and Classification of von Willebrand Factor/Factor VIII Concentrates: Impact on Treatment of Patients with von Willebrand Disease.

Semin Thromb Hemost 32(6), 626-635

Bundesfachverband der Arzneimittel-Hersteller e. V.: Der Arzneimittelmarkt in Deutschland in Zahlen 2000; Verordnungsmarkt und Selbstmedikation; 19. Auflage 2006.

BAH Bonn-Bad Godesberg 2006.

(Burroughs et al. 1985)= Burroughs AK, Matthews K, Qadiri M, Thomas N, Kemoff P, Tuddenham E, McIntyre N (1985):

Desmopressin and bleeding time in patients with cirrhosis.

Br Med J 291(6506), 1377-1381

(Carless et al. 2004)= Carless PA, Henry DA, Moxey AJ, O'Connell D, McClelland B, Henderson KM, Sly K, Laupacis A, Fergusson D (2004):

Desmopressin for minimizing perioperative allogeneic blood transfusion.

Cochrane Database Syst Rev 2004(1), CD 001884

(Cattaneo et al. 1989)= Cattaneo M, Moia M, Della Valle P, Castellana P, Mannucci PM (1989):

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(6), 1972-1975

(Cattaneo et al. 1993)= Cattaneo M, Lombardi R, Bettega D, Lecchi A, Mannucci PM (1993):
Shear-induced platelet aggregation is potentiated by desmopressin and inhibited by ticlopidine.
Arterioscler Thromb 13(3), 393-397

(Cattaneo et al. 1995)= Cattaneo M, Harris AS, Stromberg U, Mannucci PM (1995):
The effect of desmopressin on reducing blood loss in cardiac meta-analysis of double-blind, placebo-
controlled trials.
Thromb Haemost 74(4), 1064-1070

(Cattaneo et al. 1999)= Cattaneo M, Lecchi A, Agati B, Lombardi R, Zighetti ML (1999):
Evaluation of platelet function with the PFA-100 system in patients with congenital defects of platelet
secretion.
Thromb Res 96, 213-217

(Dade Behring 2001)= Dade Behring
Produktinformation zu PFA-100 – Der neue Weg in die Plättchendiagnostik.
Dade Behring, Schwalbach 2001

(D'Angelo et al. 1983)= D'Angelo A, Capitanio A, Smith JB, Valsecchi C, Mannucci PM (1983):
Effect of des-amino-D-arginine vasopressin (DDAVP) on plasma levels of platelet and endothelial cell
release products.
Thromb Haemost 49, 64

(De Caterina et al. 1994)= De Caterina R, Lanza M, Manza G, Buti Strata G, Maffei S, Savatore L (1994):
Bleeding time and bleeding. An analysis of the relationship of the bleeding time test with parameters of
surgical bleeding.
Blood 84(10), 3360-3370

(DiMichele et Hathaway 1990)= DiMichele DM, Hathaway WE (1990):
Use of DDAVP in inherited and acquired platelet dysfunction.
Am J Hematol 33(1), 39-45

Fachinformation Minirin parenteral (Firma Ferring, Deutschland)
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V., Aulendorf, Juni 1997

(Favaloro 2006)= Favaloro EJ (2006):
The utility of PFA-100 in the identification of von Willebrand disease: a concise review.
Semin Thromb Hemost 32, 537-545

(Ferraris et Swanson 1983)= Ferraris VA et Swanson E (1983):
Aspirin usage and perioperative blood loss in patients undergoing unexpected operations.
Surg Gynecol Obstet 156(4), 439-442

(Flordal 1998)= Flordal PA (1998):
Use of desmopressin to prevent bleeding in surgery.
Eur J Surg 164(1), 5-11

- (Flordal et Sahlin 1993)= Flordal PA, Sahlin S (1993):
Use of desmopressin to prevent bleeding complications in patients with aspirin.
Br J Surg 80(6), 723-724
- (Franchini 2005)= Franchini M (2005):
The platelet-function analyzer (PFA-100) for evaluating primary hemostasis.
Hematology 10, 177-181
- (Franchini 2007)= Franchini M (2007):
The use of desmopressin as a hemostatic agent: A concise review.
Am J Hematol 82, 731-735
- (Fressinaud et al. 1998)= Fressinaud E, Veyradier A, Truchaud F, Martin I, Boyer-Neumann C, Trossaert M, Meyer D (1998):
Screening for von Willebrand disease with a new analyzer using high shear stress: a study of 60 cases.
Blood 91(4), 1325-1331
- (Galvez et al. 1997)= Galvez A, Gomez Ortiz G, Diaz Ricart M, Escolar G, Gonzale Sarrniento R, Zurbano MJ, Ordinas A, Castillo R (1997):
Desmopressin (DDAVP) enhances platelet adhesion to the extracellular matrix of cultured human endothelial cells through increased expression of tissue factor.
Thromb Haemost 77(5), 975-980
- (George et Shattil 1991)= George JN, Shattil SJ (1991):
The clinical importance of acquired abnormalities of platelet function.
New Engl J Med 324(1), 27-39
- (Ghosh et Rao 1993)= Ghosh S, Rao AK (1993):
Lack of effect of 1-desamino-8-D-Arginine vasopressin on direct adhesion of platelets to collagen.
Thromb Res 70(5), 417-422
- (Gratz et al. 1992)= Gratz I, Koehler J, Olsen D, Afshar M, DeCastro N, Spagna PM, Ablaza SG, Larijani GE (1992):
The effect of desmopressin acetate on postoperative hemorrhage in patients receiving aspirin therapy before coronary artery bypass operations.
J Thorac Cardiovasc Surg 104(5), 1417-1422
- (Guyuron et al. 1996)= Guyuron B, Vaughan C, Schlecter B (1996):
The role of DDAVP (desmopressin) in orthognathic surgery.
Ann Plast Surg 37(5), 516-519
- (Harrison 2009)= Harrison P (2009):
Assessment of platelet function in the laboratory.
Hämostaseologie 29, 25-31
- (Hashemi et al. 1993)= Hashemi S, Palmer DS, Aye MT, Ganz PR (1993):
Platelet-activating factor secreted by DDAVP-treated monocytes mediates von Willebrand factor release from endothelial cells.
J Cell Physiol 154(3), 496-505

(Hayward et al. 2006)= Hayward CPM, Harrison P, Cattaneo M, Ortel TL, Rao AK (2006):

Platelet function analyzer (PFA)-100 closure time in the evaluation of platelet disorders and platelet function.

J Thromb Haemost 4, 312-331

(Hiller et Ries 1998)= Hiller E, Riess H (1998):

Hämorrhagische Diathese und Thrombose - Grundlagen, Klinik, Therapie.

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 2. Auflage 1998

(Kam 1994)= Kam PC (1994):

Use of desmopressin (DDAVP) in controlling aspirin-induced coagulopathy after cardiac surgery.

Heart Lung 23(4), 333-336

(Karow et Lag-Roth 2004)= Karow T, Lang-Roth R (2004):

Periphere Analgetika.

Allg Spez Pharmakol Toxikol 13, 546-554.

(Kaufmann et al. 2000)= Kaufmann JE, Oksche A, Wollheim CB, Gunther G, Rosenthal W, Vischer UM (2000):

Vasopressin-induced von Willebrand factor secretion from endothelial cells involves V2 receptors and cAMP.

J Clin Invest 106, 107-116

(Kiesewetter et Koscielny 1998)= Kiesewetter H, Koscielny J (1998):

Diagnose und Therapie angeborener oder erworbener Thrombozytendysfunktionen im operativen Fachgebiet unter besonderer Berücksichtigung anästhesiologischer Aspekte.

Deutsches grünes Kreuz 1998(1), Verlag im Kilian

(Kim et al. 1988)= Kim HC, Salva K, Fallot PL, Karp GI, Eisele J, Matts L, Heller I, Saidi P (1988):

Patients with prolonged bleeding time of undefined etiology, and their response to desmopressin.

Thromb Haemost 59(2), 221-224

(Kobrinisky et al.1984)= Kobrinisky NL, Israels ED, Gerrard JM, Cheang MS, Watson CM, Bishop AJ, Sehroeder ML (1984):

Shortening of bleeding time by 1-deamino-8-D-arginine vasopressin in various bleeding disorders.

Lancet 1984,1, 1145-1148

(Koscielny 2004)= Koscielny J (2004):

Modernes und präoperatives Screening und Management primärer Hämostasestörungen.

Med.Habil.-Schr. Berlin 2004

(Koscielny et al.1995)= Koscielny J, Radtke H, Ziemer S, Dindur G, Jung F, Kiesewetter H, Wenzel E (1995):

Normalisierung der Thrombozytenfunktion durch Desmopressin. Präoperativer Einsatz bei durch Acetylsalicylsäure (ASS) und nichtsteroidale Analgetika induzierter Thrombozytopathie.

Anästh Intensivmed 36, 205-210

- (Koscielny et al. 1998)= Koscielny J, Blaicher AM, Felfering D, Latza R, Wenzel E, Kieseewetter H (1998):
Consensus use of desmopressin and antifibrinolytics in three university clinics.
Anaesthesia 53(2), 60-62
- (Koscielny et al. 2004)= Koscielny J, Ziemer S, Radtke H, Pruss A, Schmutzler M, Sinha P, Salama A, Kieseewetter H, Latza R (2004):
A practical concept for preoperative identification of patients with impaired primary hemostasis.
Clin Appl Thromb Hemost 10, 195–204
- (Köhler et Wieding 1993)= Köhler M, Wieding JU (1993):
Roles of desmopressin and vasopressin in haemostasis.
John Libbey Eurotext, 441-454
- (Köhler et al. 1986)= Köhler M, Hellstern P, Miyashita C, von Blohn G, Wenzel E (1986):
Comparative study of intranasal, subcutaneous and intravenous administration of desamino-D-arginine vasopressin (DDAVP).
Thromb Haemost 55(1),108-111
- (Köstering et al. 1980)= Köstering H, Ehrlich U, Wieding JU, Wigger W (1980):
Nebenwirkungen unter der Infusion von DDAVP (Minirin); in: Minirin, DDAVP-Anwendung bei Blutern.
F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart 1980, 171-172
- (Kratzer et Born 1985)= Kratzer MAA, Born GVR (1985):
Simulation of primary haemostasis in vitro.
Haemostasis 15, 357-362
- (Kretschmer et al. 1989)= Kretschmer V, Schikor B, Söhngen D, Dietrich G (1989):
In vitro bleeding test – a simple method for the detection of aspirin effects on platelet function.
Thromb Res 56, 593-602
- (Kundu et al. 1995) = Kundu SK, Heilmann EJ, Sio R, Garcia C, Ostgaard RA (1995):
Description of an in vitro platelet funktion Analyzer-PFA-100.
Semin Thromb Hemost, 21, 106-112
- (Kussmann et al. 1997)= Kussmann I, Koller M, Heinke T, Rothmund M (1997):
Value of preoperative blood coagulation analysis for assessment of hemorrhage risk in general surgery.
Chirurg 68(7), 684-688
- (Lattuada et al. 1992)= Lattuada A, Varanukulsak P, Castaman GC, Mannucci PM (1992):
The response of plasma von Willebrand factor to Desmopressin is related to the platelet levels of von Willebrand factor.
Thromb Res 67(4), 467-471
- (Lazenby et al. 1990)= Lazenby WD, Russo I, Zadeh BJ, Zelano JA, Ko W, Lynch CC, Isom OW, Krieger KH (1990):
Treatment with desmopressin acetate in routine coronary artery bypass surgery to improve postoperative hemostasis.
Circulation 82(5), 413-419

- (Lekas et Crowley 1993)= Lekas MD, Crowley JP (1993):
Easy bruisability, aspirin intolerance, and response to DDAVP.
Laryngoscope 103(2), 156-159
- (Lethagen 1994)= Lethagen S (1994):
Desmopressin (DDA VP) and hemostasis.
Ann Hematol 69(4), 173-180
- (Lethagen 1997)= Lethagen S (1997):
Desmopressin – a haemostatic drug: state of the art review.
Eur J Anaesth 14, 1-9
- (Lethagen et Nilsson 1992)= Lethagen S, Nilsson IM (1992):
DDAVP-induced enhancement of platelet retention. Its dependence on platelet von Willebrand factor and the platelet receptor GPIIb/GPIIIa.
Eur J Haematol 49, 7-13
- (Lethagen et Rugarn 1992)= Lethagen S, Rugarn P (1992):
The effect of DDAVP and placebo on platelet function and prolonged bleeding time induced by oral acetylsalicylic acid intake in healthy volunteers.
Thromb Haemost 67, 185-1
- (Lethagen et al. 1987)= Lethagen S, Harris AS, Sjorin E, Nilsson IM (1987):
Intranasal and intravenous administration of desmopressin: effect on F VIII/vWF, pharmacokinetics and reproducibility.
Thromb Haemost 58(4), 1033-103
- (Lethagen et al. 2000)= Lethagen S, Olofsson L, Frick K, Berntorp E, Bjorkman S (2000):
Effect kinetics of desmopressin-induced platelet retention in healthy volunteers treated with aspirin or placebo.
Haemophilia 6(1), 15-20
- (Levi et al. 1999)= Levi M, Koopman MM, Briët E (1999):
Pharmaco-therapeutic choices for correction of disorders of primary hemostasis.
Ned Tijdschr Geneesk 143(7), 347-51
- (Lind 1991)= Lind SE (1991):
The bleeding time does not predict surgical bleeding.
Blood 77, 2547-2552
- (Luxembourg et al. 2007)= Luxembourg B, Krause M, Lindhoff-Last E (2007):
Basiswissen Gerinnungslabor.
Dtsch Arztebl 104(21), 1489-1497

(MacGregor et al. 1988)= MacGregor IR, Roberts EM, Prowse CV, Broomhead AF, Ozolins M, Litka P (1988):

Fibrinolytic and haemostatic responses to desamino-D-arginine vasopressin (DDAVP) administered by intravenous and subcutaneous routes in healthy subjects.

Thromb Haemost 59(1), 54-59

(Mammen et al. 1995)= Mammen EF, Alshameeri RS, Comp PC (1995):

Preliminary data from a field trial of the PFA-100 System.

Semin Thromb Hemost 21, 113-128

(Mammen et al. 1998)= Mammen EF, Comp PC, Gosselin R, Greenberg C, Hoots WK, Kessler CM, Larkin EC, Liles D, Nugent DJ (1998):

PFA-100 system: a new method for assessment of platelet dysfunction.

Sem Thromb Hemost 24(2), 195-202

(Manco-Johnson 2001)= Manco Johnson MJ (2001):

DDAVP in thrombocytopathies.

Biomedical Progress 14, 48-53

(Mannucci 1988)= Mannucci PM (1988):

Desmopressin: a nontransfusional form of treatment for congenital acquired bleeding disorders.

Blood 72(5), 1449-1455

(Mannucci 1997)= Mannucci PM (1997):

Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the years.

Blood 90(7), 2515-2521

(Mannucci 1998)= Mannucci PM (1998):

Hemostatic drugs.

N Engl J Med 339(4), 245-253

(Mannucci et Cattaneo 1992)= Mannucci PM, Cattaneo M (1992):

Desmopressin: a nontransfusional treatment of hemophilia and von Willebrand disease.

Haemostasis 22(5), 276-280

(Mannucci et Lusher 1989)= Mannucci PM, Lusher JM (1989):

Desmopressin and thrombosis.

Lancet 1989,2, 675-676

(Mannucci et al. 1977)= Mannucci PM, Ruggeri ZM, Pareti FI, Capitanio A (1977):

1-deamino-8-D-arginine vasopressin: a new pharmacological approach to the management of haemophilia and von willebrand's disease.

Lancet 1977,1, 869-872

(Mannucci et al. 1981)= Mannucci PM, Canciani MT, Rota L, Donovan BS (1981):

Response of factor VIII/von Willebrand factor to DDAVP in healthy subjects and patients with haemophilia A and von Willebrand's disease.

Br J Haematol 47, 283-293

(Mannucci et al. 1986)= Mannucci PM, Vicente V, Vianello L, Cattaneo M, Alberca I, Coecato MP, Faioni E, Mari D (1986):

Controlled trial of desmopressin in liver cirrhosis and other conditions associated with a prolonged bleeding time.

Blood 67(4), 1148-1153

(Mannucci et al. 1987)= Mannucci PM, Vicente V, Alberca F, Sacchi E, Longo G, Harris AS, Lindquist A (1987):

Intravenous and subcutaneous administration of desmopressin (DDAVP) to hemophiliacs: pharmacokinetics and factor VIII responses.

Thromb Haemost 58(4), 1037-1039

(Mannucci et al. 1994)= Mannucci PM, Carlsson S, Harris AS (1994):

Desmopressin, surgery and thrombosis.

Thromb Haemost 71(1), 154-155

(Marti et al. 1986)= Marti GE, Rick ME, Sidbury J, Gralnick HR (1986):

DDAVP infusion in five patients with type Ia glycogen storage disease and associated correction of prolonged bleeding times.

Blood 68(1), 180-184

(McLellan et al. 1985)= McLellan DS, Knight S, McLellan HG, Wassef M, Aronstam A (1985):

The influence of DDAVP on the survival of factor VIII in severe haemophiliacs.

Thromb Res 40(1), 113-119

(Merten et al. 1999)= Merten HA, Wieding JU, Jürgensen B, Louxembourg B, Bergmann F, Hönig JF (1999):

Normalization of Aspirin-prolonged bleeding time with 0.2 µg/kg DDAVP – Kinetics did not correlate with FVIII-/vWF-Level.

Ann Hematol 78, 18

(Merten et al. 2001)= Merten HA, Wieding JU, Jürgensen B, Ludwig A (2001):

Antagonisierung Aspirin-induzierter Blutungsneigung durch Desmopressin (DDAVP).

Quintessenz 10, 985-990

(Mertes et al. 1997)= Mertes N, Booke M, Van Aken H (1997):

Strategies to reduce the need for peri-operative blood transfusion.

Eur J Anaesthesiol Suppl 1422-1424

(Mielke 1982)= Mielke CH (1982):

Aspirin prolongation of the template bleeding time: influence of venostasis and direction of incision.

Blood 60, 1139-1142

(Modig et al. 2008)= Modig M, Rosen A, Heimdahl A (2008):

Template bleeding time for preoperative screening in patients having orthognatic surgery.

Br J Oral Maxillofac Surg 46(8), 645-648

- (Mörsdorf et al.1988)= Mörsdorf S, Köhler M, Leipnitz G, Wenzel E (1988):
The clinical significance of different routes of desmopressin (DDAVP) administration in various bleeding disorders.
Folia Haematol 115(4), 503-507
- (Mörsdorf et al. 1997)= Mörsdorf S, Pindur G, Wenzel E (1997):
Therapie von Blutstillungsstörungen mit Desmopressin.
Niedersächs Ärztebl 1, 22-23
- (Mörsdorf et al. 1999)= Mörsdorf S, Agnelli G, Preston FE, Wenzel E (1999):
Optimizing therapy with anticoagulants: risk analysis and socio-economic perspectives
Semin Thromb Hemost 25(1), 1-3
- (Nachman et Jaffe 1975)= Nachmann RL, Jaffe EA (1975):
Subcellular platelet factor VIII antigen and von Willebrand factor.
J Exp Med 141,1101-1113
- (Nilsson et Lethagen 1991)= Nilsson IM, Lethagen S (1991):
Current status of DDAVP formulations and their use.
Elsevier Science Publishers, 443-452
- (Paglieroni et al. 2004)= Paglieroni TG, Janatpour K, Gosselin R, Crocker V, Dwyre DM,MacKenzie MR, Holland PV, Larkin EC (2004):
Platelet function abnormalities in qualified whole-blood donors: Effects of medication and recent food intake.
Vox Sang 86, 48-53
- Peterson et al. (1998)= Peterson P, Hayes TE, Arkin CF, Bovill EG, Fairweather RB, Rock WA, Triplett DA, Brandt JT (1998):
The preoperative bleeding time test lacks clinical benefit: College of American Pathologists and American society of Clinical Pathologists position article.
Arch Surg 133(2), 134-139
- (Pfanner et al. 2007)= Pfanner G, Koscielny J, Pernerstorfer T, Gütl M, Perger P, Fries D, Hofmann N, Innerhofer P, Kneifl W, Neuner L (2007):
Präoperative Blutungsanamnese.
Anaesthesist 2007(56), 604-611
- (Pruß et al.1999)= Pruß A, Koscielny J, Latza R, Mayer B, Stier C, Kalus V, Kiesewetter H (1999):
Diagnostik und Therapie der hämorrhagischen Diathesen in der perioperativen Situation.
Gefäßschir 4, 5-12
- (Rao et al. 1995)= Rao AK, Ghosh S, Sun L, Yang X, Disa J, Pickens P, Polansky M (1995):
Mechanisms of platelet dysfunction and response to DDAVP in patients with congenital platelet function defects. A double-blind placebo-controlled trial.
Thromb Haemost 74(4), 1071-1078

- (Reininger 2006)= Reininger AJ (2006):
Primary haemostasis and its assessment by laboratory tests.
Hämostaseologie 1, 42–47.
- (Reiter et al. 2003)= Reiter R, Mayr F, Blazicek H, Galehr E, Jilma-Stohlawetz P, Domanovits H et Jilma B (2003):
Desmopressin antagonizes the in vitro platelet dysfunction induced by GPIIb/IIIa inhibitors and aspirin.
Blood 102(13), 4594-4599
- (Riechelmann et al. 1994)= Riechelmann H, Keller M, Ohler W (1994):
Von-Willebrand-Syndrom-Blutungsrisiko bei HNO-Eingriffen im Kindesalter.
Laryngorhinootologie 73(6), 346-348
- (Rodgers und Levin 1990)= Rodgers RPC, Levin J (1990):
A critical reappraisal of the bleeding time.
Semin Thromb Hemost 16, 1-20
- (Roschitz et al. 2007)= Roschitz B, Thaller S, Koestenberger M, Wirnsberger A, Leschnik B, Fritsch P, Muntean W (2007):
PFA-100 closure times in preoperative screening in 500 pediatric patients.
Thromb Haemost 98(1), 243-247
- (Ruggeri 1993)= Ruggeri ZM (1993):
Von Willebrand factor and fibrinogen.
Curr Opin Cell Biol 5(5), 898-906
- (Ruggeri et al. 1974)= Ruggeri ZM, Pareti FI, Bintadish P (1974):
Clotting factors in von Willebrand disease.
Lancet 1974,2, 105-106
- (Ruggeri et al. 1982)= Ruggeri ZM, Mannucci PM, Lombardi R, Federici AB, Zimmerman TS (1982):
Multimeric composition of factor VIII/von Willebrand factor following administration of DDAVP: implications for pathophysiology and therapy of von Willebrand's disease subtypes.
Blood 59(6), 1272-1278
- (Ruggeri et al. 1983)= Ruggeri ZM, De Marco L, Gatti L, Bader R, Montgomery RR (1983):
Platelets have more than one binding site for von Willebrand factor.
J Clin Invest 72, 1-12
- (Sakariassen et al. 1984)= Sakariassen KS, Cattaneo M, vd Berg A, Ruggeri ZM, Mannucci PM, Sixma JJ (1984):
DDAVP enhances platelet adherence and platelet aggregate growth on human artery subendothelium.
Blood 64(1), 229-236
- (Salzman et al. 1986)= Salzman EW, Weinstein MJ, Weintraub RM, Ware JA, Thurer RL, Robertson L, Donovan A, Gaffney T, Bertele V, Troll J (1986):
Treatment with desmopressin acetate to reduce blood loss after cardiac surgery. A double blind randomized trial.
N Engl J Med 314, 1402-1406

- (Salzman et al. 1993)= Salzman EW, Weinstein MJ, Reilly D, Ware JA (1993):
Adventures in hemostasis. Desmopressin in cardiac surgery.
Arch Surg 128(2), 212-217
- (Saulnier et al. 1994)= Saulnier J, Marey A, Horellou MH, Gouddemand J, Lepoutre F, Donazzan M, Gazengel C, Torchet M, Letang C, Schuhmann C, Slama M, Samama M (1994):
Evaluation of desmopressin for dental extractions in patients with hemostatic disorders.
Oral Maxillofacial Surg 77(1), 6-12
- (Schimpf 1994)= Schimpf K (1994):
Therapie der Hämophilien.
Hämostaseologie 14, 44-54
- (Schneppenheim et al. 2005)= Schneppenheim R, Barthels M, Budde U (2005):
Inborn and acquired von Willebrand disease.
Hämostaseologie 25(4), 367-375
- (Schulman 1991)= Schulman S (1991):
DDAVP - The multipotent drug in patients with coagulopathies.
Transfus Med Rev 5(2), 132-144
- (Schulman et al. 1987)= Schulman S, Johnsson H, Egberg N, BlombackM (1987):
DDAVP-induced correction of prolonged bleeding time in patients with congenital platelet function defects.
Thromb Res 45(2), 165-174
- (Schulman et al. 1991)= Schulman S, Johnsson H, Lindstedt M (1991):
Desmopressin as a haemostatic agent in patients with disorders of primary haemostasis.
Eur J Surg 157, 647-652
- (Shepherd et al. 1989)= Shepherd LL, Hutchinson RJ, Worden EK, Koopmann CF, Coran A (1989):
Hyponatremia and seizures after intravenous administration of desmopressin acetate for surgical hemostasis.
J Pediatr 114(3), 470-472
- (Sheridan et al. 1994)= Sheridan DP, Card TR, Pinilla JC, Rutledge Harding SM, Thomson DJ, Gauthier L, Drotar D (1994):
Use of desmopressin acetate to reduce blood transfusion requirements during cardiac surgery in patients with acetyl-salicylic-acid-induced platelet dysfunction.
CJS 37(1), 33-36
- (Sloand et al. 1993)= Sloand EM, Kessler CM, Sloand J, Prodouz K (1993):
DDAVP corrects the platelet dysfunction produced by cardiopulmonary bypass, hemodialysis and prolonged storages. Re-expression of glycoprotein 1b on the platelet membrane.
Desmopressin in Bleeding disorders, Plenum Press, New York 1993, 147-154

(Stohler et Beck 1975)= Stohler C, Beck EA (1975):

Die prospektive Erfassung des Blutungsrisikos. Massnahmen zur Nachblutungsprophylaxe bei mundchirurgischen Eingriffen.

Schweiz Monatsschr Zahnheilkd 85(7), 720-732

(Tuddenham et al. 1982)= Tuddenham EGD, Lane RS, Rotblat F, Johnson AJ, Snape TJ, Middleton S, Kernoff PBA (1982):

Response to infusions of polyelectrolyte fractionated human factor VIII concentrate in human haemophilia A and von Willebrand's disease.

Br J Haematol 52, 259-267

(Vetter 1997)= Vetter C (1997):

Der Wirkstoff, der nicht nur den Zahnschmerz kupieren kann.

ZM 87(16), 20-25

(Vilhardt 1990)= Vilhardt H (1990):

Basic pharmacology of desmopressin.

Drug Investigation 2(5), 2-8

(Watson et Keogh 1982)= Watson AJS, Keogh JAB (1982):

Effect of 1-deamino-8-D-arginine vasopressin on the prolonged bleeding time in chronic renal failure.

Nephron 32, 49-54

(Weiss et al. 1978)= Weiss HJ, Baumgartner HR, Tschopp TB, Turitto VT, Cohen D (1978):

Correction by factor VIII of the impaired platelet adhesion to subendothelium in von Willebrand disease.

Blood 51, 267-279

(Werner et al. 1993)= Wemer EJ, Broxson EH, Tucker EL, Giroux S, Shults J, Abshire TC (1993):

Prevalence of von Willebrand disease in children: a multiethnic study.

J Pediatr 123(6), 893-898

(Wieding et al. 2002)= Wieding JU, Matern J, Luxembourg B, Budde U, Wenzel E, Köstering H (2002):

Twofolded administration of 0,2 µg/kg BW can improve the efficacy of 0,4 µg/kg BW desmopressin on primary hemostasis.

Ann Hematol 81, 93

(Wion et al. 1985)= Wion KL, Kelly D, Summerfield JA, Tuddenham EGD, Lawn RM (1985):

Distribution of Factor VIII mRNA and antigen in human liver and other tissues.

Nature 317, 726-728

(Wun et al. 1995)= Wun T, Paglieroni TG, Lachant NA (1995) :

Desmopressin stimulates the expression of P-selectin on human vitro.

J Lab Clin Med 126(4), 401-409

(Zaoral et al. 1967)= Zaoral M, Kolc J, Sorm F (1967):

Aminoacid and peptides. LXXI. Synthesis of 1-deamino-8-D-arginine vasopressin.

Collect Czech Chem Commun 32, 40-48

Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde in den Abteilungen Mund-, Kiefer-, und Gesichtschirurgie und der Transfusionsmedizin erstellt. Mein Dank gilt daher Prof. Dr. Dr. H.A. Merten aus der Abteilung Mund-, Kiefer-, und Gesichtschirurgie und Dr. J.U. Wieding aus der Abteilung Transfusionsmedizin für die Anregung, das vorliegende Thema zu untersuchen.

Besonderen Dank schulde ich Herrn Dr. J.U. Wieding, für die mit großem Zeitaufwand betriebene Hilfestellung bei der Einarbeitung und Planung der Untersuchungen, der Auswertung der Daten und der Durchsicht dieser Dissertationsschrift. Darüber hinaus möchte ich allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Abteilungen Transfusionsmedizin sowie des Gerinnungslabors danken, die mir immer wieder wertvolle Unterstützung gegeben haben.

Herrn Prof. Dr. H. Köstering(†), ehemaliger Leiter des Gerinnungslabors der Medizinischen Klinik, danke ich für die stete Diskussionsbereitschaft.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dr. K. G. Wiese für die Übernahme der weiteren Betreuung 2009, die wertvollen Anregungen und für die fundierte Unterstützung der dann zügigen Fertigstellung der Arbeit nach dem Ausscheiden von Prof. Dr. Dr. H.A. Merten.

Lebenslauf

Ich wurde am 18.02.1972 als Tochter meiner Eltern Gerda Zoske, geborene Jürgensen, und Adolf Dregert in Flensburg geboren.

Meine Kinder- und Jugendzeit verbrachte ich in der dänischen Minderheit in Flensburg mit entsprechendem Besuch der dänischen Grundschule von 1978-1984. Danach besuchte ich das dänische Gymnasium in Flensburg von 1984-1991 und beendete dort meine Schullaufbahn am 20.06.1991 mit dem Abitur.

Vom 01.09.1991 bis 30.08.1992 studierte ich am Haderslev Staatsseminarium in Apenrade, Dänemark, Sozialwesen. Vom 01.10.1992 bis 31.03.1994 studierte ich Sozialwesen an der Fachhochschule Braunschweig-Wolfenbüttel, Abschluss durch das Vordiplom.

Am 01.04.1994 habe ich das Zahnmedizinstudium an der Georg-August-Universität in Göttingen begonnen, bestand dort am 06.02.1995 das Vorphysikum und am 20.09.1996 das Physikum. Am 22.06.1999 beendete ich das Staatsexamen und erhielt die Approbationsurkunde am 02.07.1999.

Von Juli 1999 bis Juni 2002 war ich in einer allgemeinärztlichen Praxis in Salzgitter beschäftigt. Die ersten zwei Jahre als Vorbereitungsassistentin und das letzte Jahr als Sozius in der Gemeinschaftspraxis.

Danach war ich von Juli 2002 bis März 2009 als Sozius in einer Gemeinschaftspraxis in Gifhorn mit den Tätigkeitsschwerpunkten Implantologie und Parodontologie und wurde Mutter von zwei Söhnen.

Seit April 2009 bin ich als Sozius in einer Gemeinschaftspraxis in Braunschweig mit dem Tätigkeitsschwerpunkt Implantologie.

Nebenberuflich habe ich berufs begleitende Fortbildungen in Form eines Curriculums (jeweilige Dauer 1-2 Jahre) in den Bereichen Parodontologie im Jahr 2002-2003, Implantologie im Jahr 2003-2004, Kinder- und Jugendzahnheilkunde im Jahr 2007-2008 und Hypnose im Jahr 2008 durchgeführt.