

1. bis 4. 2. 2012

**56. Jahrestagung  
der Gesellschaft für  
Thrombose- und  
Hämostaseforschung**

Olma Messen St. Gallen



## Hämostase und Thrombose

# Omnipräsent im klinischen Alltag

Mit praxisorientierten Hämostase-Updates für die vier wichtigen klinischen Disziplinen sowie mit Educational-Lectures zu Themen wie „Antikoagulation bei Niereninsuffizienz“ oder „Erwachsenwerden und Altern mit Hämophilie“ macht die 56. Jahrestagung der deutsch-österreichisch-schweizerischen Gesellschaft für Thrombose- und Hämostase-Forschung (GTH) ganz klar deutlich: Blutgerinnungsforschung, Thromboseprävention und -therapie sind längst nicht nur wichtige Querschnittsdisziplinen; die Weiterentwicklung der beiden Fachrichtungen orientiert sich vor allem immer mehr an klinischen Outcomes.

Der hämostaseologischen Diagnostik und Therapie kommt gerade vor dem Hintergrund einer zunehmend alternden Bevölkerung mit hoher Krankheitsprävalenz eine wachsende klinische Bedeutung zu: „Epidemiologische und klinische Forschungsergebnisse zeigen, dass kardiovaskuläre und maligne Erkrankungen in einem Ausmaß zunehmen, die die Hämostaseologie immer mehr ins klinische Alltagsinteresse rücken“, sagt Tagungspräsident Prof. Wolfgang Korte, Zentrum für Labormedizin am Kantonsspital St. Gallen. „Bei älteren bzw. alten Patienten geht ein beträchtlicher Anteil der beobachteten Komorbiditäten und Behandlungskomplikationen auf das Konto von Thromboembolien. Aus diesem Grund finden sich Hämostaseologie und Thromboseforschung sozusagen an vorderster Front der aktuellen medizinischen Forschung wieder.“

Der GTH-Kongress ist der größte „Gerinnungskongress“ in Europa. Die unter dem Motto „Klinische Forschung – Brücke zur Forschung“ stehende 56. Jahrestagung der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung ist ein Joint Meeting zwischen der deutsch-schweizerisch-österreichischen Fachgesellschaft und mehreren italienischen Fachgesellschaften bzw. Arbeitsgruppen für Hämostase und Thrombose. Der dreieinhalb-tägige internationale Kongress, zu dem erneut mehr als 1000 Teilnehmer erwartet werden, zeichnet sich durch ein dichtes, hochkarätiges wissenschaftliches Programm aus. In dessen Zentrum stehen 21 zweistündige Educational Lectures bzw. Workshops, die – einmal eher wissenschaftlich, ein anderes Mal eher klinisch orientiert – sämtliche Gebiete der Hämostaseologie und Thromboseforschung abdecken. Die sechs Plenarvorträge werden von renommierten Referenten aus dem In- und Ausland bestritten und befassen sich mit Themen wie dem Doppler-Ultraschall und D-Dimeren, dem Weg von der Fallstudie zur evidenzbasierten Medizin, mit dem Einfluss von Umweltverschmutzung auf die Blutgerinnung, mit aktueller Mumpfforschung und der Frage, ob Ötzi verblutet ist, sowie z. B. mit der Antikoagulation bei Thrombosen und der damit verbundenen Blutungsgefahr und, last but not least, mit der Thrombozytenfunktionsdiagnostik.

Um dem hohen Grad an Interdisziplinarität der Hämostaseologie und ihrer wachsenden Bedeutung im Klinischen Alltag gerecht zu werden, wurden als neue Plattform vier sogenannte „Hämostase-Updates“ ins Programm integriert. Die 120-minütigen Symposien befassen sich mit den zentralen Aspekten der Hämostaseologie – allem voran mit der Vermeidung thromboembolischer Ereignisse und dem Vorgehen in Risikosituationen – in den vier Fachgebieten Kardiologie, Neurologie, Gynäkologie/Geburtshilfe und operative Medizin. Die Halbtags-symposien richten sich an Teilnehmer, die eine kompakte und auf ihr Arbeitsgebiet zugeschnittene Fortbildung anstreben: so zum Beispiel Hausärzte (Allgemeinmediziner und Internisten), Fachärzte der Neurologie, Kardiologie, Gynäkologie/Geburtshilfe sowie der operativen Medizin.

Quelle: GTH



© K.-U. Häbeler - Fotolia.com



© Alain Lavanchy - Fotolia.com

## ALLGEMEINE HINWEISE

1. bis 4. Februar 2012

**56. Jahrestagung der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH)****JOINT MEETING****GTH & Italian Associations of Hemostasis and Thrombosis****VERANSTALTUNGSORT**St. Gallen, Schweiz  
Olma Messen St. Gallen  
Spügenstrasse 12, 9008 St. Gallen, Schweiz**KONGRESSPRÄSIDENT**Prof. Dr. med. Wolfgang Korte  
Zentrum für Labormedizin  
Kantonsspital St. Gallen, 9007 St. Gallen, Schweiz**KONGRESSEKRETARIAT**Dr. med. Nazanin Sédille-Mostafaie  
Zentrum für Labormedizin  
Kantonsspital St. Gallen, 9007 St. Gallen, Schweiz**WISSENSCHAFTLICHES SEKRETARIAT**Franziska Löhner  
Tel.: +41-79-748-5760  
franziska.loehner@zlm.sg.ch  
Astrid Schörnig  
Tel.: +49-30-2045-4084  
gth-secretariat@mci-group.com**KONGRESSORGANISATION**MCI Deutschland GmbH  
MCI – Berlin Office  
Elisabeth Jacob  
Markgrafenstraße 56, 10117 Berlin  
Tel.: +49-30-2045-922  
gth2012@mci-group.com

www.gth2012.org

Prof. Dr. Korte  
Tagungspräsident

## INHALT



© K.-U. Häßler - Fotolia.com

## 2 Präventive Behandlung der Hyperfibrinolyse nach herzchirurgischen Operationen

**Niedrigdosierte Gabe von Tranexamsäure ist effektiv, sicher und ausreichend**

Thomas Waldow

## 2 Einsatz neuer Antikoagulanzen bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung

Martin Moser und Christoph Bode

## 6 Krebs, Thrombose und Mortalität Welche Rolle spielt die Mikro-partikel-assoziierte Tissue-Faktor Aktivität?

Cihan Ay

## 7 Haben sie ausgesiedet? Cumarine bei kardiovaskulären Risikopatienten

Jan Steffel und Thomas F. Lüscher

## 8 Role of prophylaxis in adults

Brigitte Brand

## 9 Die Therapie der Hämophilie in der Zukunft Perspektiven der Prophylaxe mit neuen verbesserten Gerinnungsfaktorenkonzentraten

Robert Klamroth

## 10 Bei ITP-Patienten Einfluss von Thrombopoietin-Rezeptor-Agonisten auf die Plättchenfunktion

Mario von Depka Prondzinski

## 11 Schwere und mittelschwere Hämophilie Körperliche Leistungsfähigkeit von Kindern und Jugendlichen unter prophylaktischer Substitutionstherapie

Marco Herbsleb

## 12 Ergebnisse des deutschlandweiten Behandlerfragebogens Aggregationshemmung bei Patienten mit Hämophilie

Rosa Sonja Alesci

## 12 Impressum

# Präventive Behandlung der Hyperfibrinolyse nach herzchirurgischen Operationen Niedrigdosierte Gabe von Tranexamsäure ist effektiv, sicher und ausreichend

Thomas Waldow, Dresden

Ein erhöhter Blutverlust nach herzchirurgischen Operationen stellt ein signifikantes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko für Patienten im postoperativen Verlauf dar. Wichtige Faktoren, die zu diesem Risiko beitragen, sind z. B. ein gesteigerter Transfusions- bzw. Anwendungsbedarf von Blut und Blutprodukten, eine erhöhte Rate an chirurgischen Re-Explorationen und eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Entwickeln einer schwerwiegenden Wundheilungsstörung mit Sternumbeteiligung.



Priv.-Doz. Dr. Thomas Waldow

Es sind zahlreiche Pathomechanismen bekannt, die einen gesteigerten postoperativen Blutverlust begünstigen. Dazu zählt die Thrombozytenfunktionsstörung, die medikamentös induziert ist und durch den Kontakt mit den Fremdoberflächen der Herz-Lungen-Maschine (HLM) aggraviert wird. Weiterhin kommt es auch zur Aktivierung und damit zum Verbrauch unterschiedlicher Gerinnungsfaktoren sowie zur Induktion der Fibrinolyse, die im Klinikalltag in ihrem Ausmaß und ihren Auswirkungen nur unvollständig bzw. mit einem erheblichen logistischen Aufwand abzubilden ist. In der Herzchirurgie ist bereits seit Jahrzehnten ein Präventivkonzept durch die Gabe von antihyperfibrinolytisch wirksamen Pharmaka in der Anwendung. Nachdem seit dem Jahr 2008 der bis dahin weltweit verbreitete, natürliche Proteaseinhibitor Aprotinin nicht mehr zur Verfügung steht, ist die Strategie der Wahl der Gebrauch von Lysin-Analoga wie  $\epsilon$ -Aminocapronsäure (die in den meisten europäischen Ländern nicht zugelassen ist) oder Tranexamsäure.

### Hyperfibrinolyse

Die Fibrinolyse reguliert unter physiologischen Bedingungen das notwendige Gleichgewicht zwischen Auf- und Abbau von Thromben. Dabei wird in die Generierung von Plasmin aus Plasminogen eingegriffen, im Effekt führt das zur Bildung von Fibrin- und Fibrinogenspaltprodukten. Der Begriff Hyperfibrinolyse beschreibt das unphysiologische Ungleichgewicht zwischen Aktivator- und Inhibitoren der Fibrinolyse

mit Konsequenzen nicht nur für die Stabilität von Thromben, sondern auch für die Thrombozytenfunktion und zahlreiche Gerinnungsfaktoren. Die unkontrollierte bzw. nicht therapierbare Hyperfibrinolyse stellt ein potenziell tödliches Krankheitsbild dar.

Es ist erstaunlich, dass zur Inzidenz und zu den Auswirkungen der Hyperfibrinolyse in der Herzchirurgie keine belastbaren Daten existieren. Lediglich die Tatsache, dass eine Reihe von vergleichenden, placebo-kontrollierten Studien einen Benefit für die Anwendung eines beliebigen Antihyperfibrinolytikums, z. B. für die Reduktion der postoperativen Blutungsmenge, gezeigt hat, kann als indirekter Beweis für die Relevanz dieses Präventivansatzes im Nachoperationsverlauf angesehen werden.

### Tranexamsäure

Tranexamsäure (TxA) ist ein synthetisches Struktur analogon von Lysin, das dosisabhängig als kompetitiver oder nichtkompetitiver Inhibitor die Lysinbindungsstelle am Plasmin besetzt, wodurch die Fibrinbindung verhindert wird.

Die Dosierungsempfehlung des Herstellers deckt auch die präventive Anwendung in der Herzchirurgie ab. Dennoch hat eine im Jahr 2010 von Ngaage et al. publizierte Meta-Analyse nicht nur gezeigt, dass generell in der Herzchirurgie ein unsystematischer Einsatz von Tranexamsäure bezogen auf Dosierung, Anwendungsart und -dauer usw. anzunehmen ist, sondern dass auch eine unkritische Dosissteigerung, zum Teil um den Faktor 15 über die Her-

stellerempfehlung hinaus, zu keiner Outcome-Verbesserung führt.

Da häufig die Ergebnisse von randomisierten Multicenterstudien in High-Volume-Centern mit klar definierten Patienten-Management-Vorgaben nicht nachzuvollziehen sind, haben wir in unserer Einrichtung anhand einer prospektiven Registerstudie unter praxisnahen Bedingungen die kleinstmögliche Dosierung von Tranexamsäure unter den Gesichtspunkten Reduktion der postoperativen Blutungsmenge, Sicherheit und Gesamtergebnis zu ermitteln versucht.

### Methoden

Dazu haben wir die Daten von insgesamt 1182 elektiv und dringlich operierten Patienten aus dem gesamten Spektrum der Erwachsenen-Herzchirurgie (ohne Transplantationen) in drei Registern erhoben und ausgewertet:

**Register 1:** TxA-Dosierung 1 Gramm im Priming-Volumen der HLM als Einzeldosis (415 Pat.)

**Register 2:** TxA-Dosierung 3 Gramm im Priming-Volumen der HLM plus 15 ml/kg KG/h für die Zeit der HLM-Anwendung, Mittelwert 4,23 Gramm (367 Pat.)

**Register 3:** TxA-Dosierung 5 Gramm i.v. als Bolus vor der HLM (400 Pat.). Der primäre Endpunkt der Untersuchung ist die Reduktion der postoperativen Blutungsmenge, sekundäre Endpunkte sind der Transfusionsbedarf, die Häufigkeiten von perioperativen Myokardinfarkten und klinisch manifesten neurologischen Ereignissen, De-novo-Anwendung der Dialyse, Überleben, ITS-Aufenthalts-

dauer, Krankenhausverweildauer, 30-Tage-Mortalität und die Inzidenz von Wundheilungsstörungen mit Sternumbeteiligung.

### Ergebnisse

Für keinen der untersuchten Parameter konnten signifikanten Differenzen zwischen den Registern ermittelt werden, dabei war für die Wundheilungsstörungen eine tendenziell erhöhte Inzidenz knapp unterhalb des Signifikanzniveaus im Register 3 zu erkennen.

### Schlussfolgerung

Aus unserer Sicht und unter unseren zentrumspezifischen Vorgaben zum medizinischen Patienten-Management ist die TxA-Dosis von 1 Gramm als Single-Shot über das Priming-Volumen der Herz-Lungen-Maschine für die Prävention der postoperativen Hyperfibrinolyse als effektiv, sicher und ausreichend anzusehen.

### KORRESPONDENZADRESSE

Priv.-Doz. Dr. med. Thomas Waldow  
Klinik für Herzchirurgie  
Herzzentrum Dresden Universitätsklinik  
Fetscherstraße 76, 01307 Dresden  
t.waldow@herzzentrum-dresden.com

### PROGRAMMHINWEIS

Donnerstag, 2. Februar 2012  
13:45–15:45 Uhr  
Workshopraum 2.1

**Research into peri-interventional and traumatic coagulopathy**  
Vorsitz: Ranucci M. (San Donato Milanese), Innerhofer Petra (Innsbruck)

# Einsatz neuer Antikoagulanzen bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung

Martin Moser und Christoph Bode, Freiburg im Breisgau

Antikoagulanzen verschieben das Gleichgewicht der Blutgerinnung zugunsten verminderter Thrombusbildung auf Kosten einer erhöhten Blutungsneigung. Der klinische Nettonutzen einer solchen Behandlung hängt vom Verhältnis ihrer Effektivität die Thrombusbildung zu verhindern zur blutungsinduzierenden Wirkung ab.

Dieses Nutzen/Risiko-Verhältnis wird dabei nicht nur von der eingesetzten Substanz, sondern auch vom thrombotischen Risiko der zugrunde liegenden Erkrankung bedingt. In diesem Zusammenhang ist es wichtig,

die unterschiedlichen Aspekte der Thrombusbildung zwischen venösen und arteriellen Erkrankungen sowie nach intraarteriellen Interventionen zu beachten.

Die aktuellen Leitlinien empfehlen

nach akutem Koronarsyndrom (ACS) und/oder nach Koronarintervention eine duale Plättchenhemmende Therapie mit ASS und einem P2Y<sub>12</sub>-Antagonisten. In der Vergangenheit wurden Vitamin-K-Antago-

nisten alleine oder in Kombination mit ASS auf Ihre Wirksamkeit in der Sekundärprävention ischämischer Ereignisse untersucht. Diese Strategie war in der Tat effektiv – vorausgesetzt der Ziel-INR lag bei 2 oder höher – allerdings um den Preis einer erhöhten Blutungsneigung ohne Einfluss auf die Gesamtsterblichkeit. Daher hat sich diese Strategie nicht durchgesetzt. Allerdings werden Vitamin-K-Antagonisten bei Patienten mit Vorhofflimmern, die eine Koronarintervention erhalten hatten, gemeinsam mit doppelter Plättchenhemmung eingesetzt (Triple-Therapie), führen so allerdings zu einer weiter gesteigerten Blutungsneigung.

Mit dem Erscheinen der neuen direkten Faktor-Xa- und -IIa-Antagonisten Dabigatran, Apixaban und Rivaroxaban muss die Frage, ob eine

antithrombotische Behandlung nach akutem Koronarsyndrom vorteilhaft ist, neu untersucht werden.

### Dabigatran

Der F-IIa (Thrombin-)Antagonist Dabigatran (Pradaxa®) wurde Patienten nach akutem Koronarsyndrom in einer Phase-II-Dosisfindungsstudie (RE-DEEM) zweimal täglich zusammen mit der doppelten Plättchenhemmung verabreicht. Die sechsmo-natige Therapie führte zu einer dosisabhängigen Steigerung des Blutungsrisikos um den Faktor 2–4. Auf der anderen Seite gab es keine Anzeichen für eine Reduktion klinischer ischämischer Endpunkte, obwohl die Gerinnungsaktivität als Surrogatparameter für die Dabigatran-Wirkung reduziert war. Der klinische Nutzen einer Behandlung mit Dabigatran für

FORTSETZUNG AUF SEITE 3



Prof. Dr. Martin Moser



Prof. Dr. Christoph Bode



FORTSETZUNG VON SEITE 2

**Einsatz neuer Antikoagulanzen bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung**

diese Indikation kann zwar mit Sicherheit erst in einer entsprechend geplanten Phase-III-Studie endgültig beurteilt werden, aus den Phase-II-Studien ist ein klinischer Nettonutzen aber nicht extrapolierbar!

**Apixaban**

Der Faktor-Xa-Antagonist Apixaban (Eliquis®) wurde ebenfalls in der Sekundärprävention nach akutem Koronarsyndrom untersucht. Nach der Dosisfindungsstudie APPRAISE I sollten in APPRAISE II mehr als 10.000 Patienten randomisiert mit 2x 5 mg Apixaban in Kombination mit Plättchen-hemmender Therapie untersucht werden. Diese Studie musste aufgrund erhöhter Blutungsneigung in der Apixaban-Gruppe vorzeitig abgebrochen werden.

**Rivaroxaban**

Eine andere Strategie wurde für den Faktor-Xa-Antagonisten Rivaroxaban (Xarelto®) in der Dosisfindungsstudie ATLAS-ACS-I-TIMI 46 und der Phase-III-Studie ATLAS-ACS-II-TIMI 51 verfolgt. Während Apixaban in APPRAISE II in der gleichen Dosis wie in den Vorhofflimmerstudien (AVERROES und ARISTOTLE) eingesetzt wurde, lag die Rivaroxabandosis in ATLAS-ACS-II-TIMI 51 bei der Hälfte in der „Niedrig-Dosis“-Gruppe und bei einem Viertel der Vorhofflimmerdosis von 20 mg in der „Sehr-niedrig-Dosis“-Gruppe. Beide Gruppen wurden im Vergleich zu Placebo untersucht. In der „Sehr-

niedrig-Dosis“-Gruppe kam es unter Rivaroxaban zwar zu einer noch leicht erhöhten Blutungsneigung, die allerdings durch eine effektive Reduktion ischämischer Ereignisse mehr als kompensiert wurde und schließlich zu einer Reduktion der Gesamtmortalität führte. Ob dieser Effekt primär substanzabhängig oder dosisabhängig ist, lässt sich nach der derzeitigen Datenlage nicht sicher sagen, er wurde aber mit Rivaroxaban 2x 2,5 mg/die erreicht.

**Fazit**

Diese Daten sprechen also für eine neue Form der Triple-Therapie bestehend aus ASS und Clopidogrel

zusammen mit 2x 2,5 mg Rivaroxaban in der Sekundärprävention des Myokardinfarktes. Weitere Studien müssen zeigen, ob die Kombination mit moderneren P2Y12-Antagonisten zu einer weiteren Reduktion der Sterblichkeit führen wird.

**KORRESPONDENZADRESSE**

Prof. Dr. med. Martin Moser  
Prof. Dr. med. Christoph Bode  
Innere Medizin III – Kardiologie/Angiologie  
Universitätsklinikum Freiburg  
Hugstetterstraße 55  
79106 Freiburg  
martin.moser@uniklinik-freiburg.de

**PROGRAMMHINWEIS**

Donnerstag, 2. Februar 2012  
13:45–15:45 Uhr  
Halle 9.1.2

**Hämostase-Update in der Kardiologie**

Vorsitz: Bode C. (Freiburg), Lüscher T. (Zürich)

## Thrombose bei Tumorpatienten

Tumorwachstum und Gerinnungsaktivierung sind eng miteinander verbunden. Venöse Thrombembolien (VTE) sind darum eine häufige Komplikation bei Krebspatienten. Zu diesem Thema entstand in interdisziplinärer Zusammenarbeit die neue Leitlinie „Venöse Thrombembolien bei Tumorpatienten“.

Tumorpatienten sind etwa 4–7fach öfter von einer VTE betroffen als andere Patienten. Im Einzelfall hängt das Risiko von der Art des Tumors und dessen Stadium ab sowie von der Art und Intensität der Therapien.

Eine VTE ist zwar ein prognostisch ungünstiges Zeichen, kann aber gut behandelt und bei vielen Krebspatienten verhindert werden. Der Arzt muss dabei die Möglichkeiten einer medikamentösen Prophylaxe bzw. Therapie gegen das Blutungsrisiko abwägen. Bei dieser Entscheidung hilft die neue Leitlinie mit ihren Schwerpunkten auf Diagnostik, Indikationen zur Prophylaxe in Abhängigkeit von individuellen Risikofaktoren und Differenzialtherapie. Die Leitlinie entstand im Rahmen des Onkopedia-Projektes in interdisziplinärer Kooperation der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH), der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin, der Österreichischen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie und der Schweizerischen Gesellschaft für Hämatologie (SGH+SSH) unter der Leitung von GTH-Mitglied Professorin Ingrid Pabinger, Wien, und DGHO-Mitglied Professor Bernhard Wörmann, Berlin. Die Leitlinie ist in der Ausgabe 4/2011 der Hämostaseologie veröffentlicht ([www.haemostaseologie-online.com](http://www.haemostaseologie-online.com)) und auf der Internetplattform Onkopedia ([www.dghoonkopedia.de/onkopedia/leitlinien/venoese-thrombembolien-vte-beitumorpatienten](http://www.dghoonkopedia.de/onkopedia/leitlinien/venoese-thrombembolien-vte-beitumorpatienten)).

Quelle: GTH

## MEDINFO

## Implantate unter Generalverdacht?

Die Deutsche Gesellschaft für Chirurgie fordert europaweite Transparenz und patientenorientierte Aufklärung. Die Chirurgie ist auf sichere Medizinprodukte angewiesen, ohne deren Einsatz auch medizinischer Fortschritt nicht möglich ist. Patientensicherheit hat dabei absoluten Vorrang. Bezugnehmend auf den jüngsten Skandal um minderwertige Brustimplantate spricht sich die Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH) wiederholt dafür aus, den Weg eines Medizinprodukts vom Hersteller bis zum Patienten transparenter zu gestalten. Als Vorbild dafür könnten etwa Register dienen, wie sie chirurgische Fachgesellschaften in Deutschland für Gelenkprothesen oder Kunststoffnetze bei Bruchoperationen erfolgreich einführen.

Qualitativ mangelhafte Implantate sind sicherlich die Ausnahme. Die DGCH warnt daher davor, alle Implantate unter Generalverdacht zu stellen und Patienten unnötig zu verunsichern. Jedes Jahr werden in Deutschland tausendfach künstliche Gelenke, Gefäßstützen wie Stents, Herzschrittmacher oder Kunststoffnetze – etwa bei Leistenbrüchen – implantiert. In den meisten Fällen ermöglichen sie den Patienten einen Gewinn an Behandlungssicherheit, Mobilität und Lebensqualität. Der Ende Dezember 2011 bekannt gewordene Skandal um fehlerhafte Brustimplantate hat eine öffentliche Diskussion über die Sicherheit von Medizinprodukten und die erforderlichen Prüf- und Zulassungskriterien entfacht. „Hinter der Herstellung und Verbreitung dieser gefährlichen

Silikonkissen steckt kriminelle Energie. Das ist empörend und darf nicht passieren“, betont Professor Dr. med. Hartwig Bauer, Generalsekretär der DGCH. Die Dachgesellschaft der verschiedenen chirurgischen Fächer fordert schon seit Jahren, die Kontrollen für Medizinprodukte insbesondere auch auf europäischer Ebene zu verschärfen.

Herstellung und Zulassung von Medizinprodukten müssten laut DGCH in einer engen Zusammenarbeit von Politik, Behörden und Fachgesellschaften von A bis Z nachvollziehbar gestaltet werden. Ein gutes Beispiel ist das Endoprothesenregister Deutschland ERPD: Das von der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie (DGOU) initiierte Gemeinschaftsprojekt von Ärzten, Kliniken, Krankenkassen und Industrie soll in den kommenden Jahren die Qualität der Versorgung mit künstlichen Hüft- und Kniegelenken spürbar verbessern. Es verknüpft Routinedaten der Kassen mit Informationen über den Einbau der Kunstgelenke. Auch die Register der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV) für den Einsatz von Kunststoffnetzen bei Eingeweidebrüchen oder von neuen Instrumenten und Techniken im Rahmen der sogenannten Schlüssellochchirurgie sind wirksame Initiativen. „Mit solchen Dokumentationen lässt sich ein Frühwarnsystem umsetzen, das Risikopotenziale in der Anwendung am Patienten erkennen lässt und weitere Schäden vermeiden hilft“, sagt DGCH-Generalsekretär Bauer.

Notwendig seien aber auch mehr Transparenz und schärfere Kontrollen bei den Herstellern. Qualitäts- und Prüfberichte sowie Studien der Hersteller über deren Produkte müssten fachlich bewertet und frei zugänglich sein. Die DGCH warnt jedoch davor, aufgrund einzelner „schwarzer Schafe die Industrie unter Generalverdacht“, und sämtliche Produkte in Frage zu stellen. Diese Verunsicherung könnte den Patienten schaden, die dringend ein Implantat benötigen und aus Verunsicherung davon Abstand nehmen. Die meisten Unternehmen liefern ausgezeichnete Medizinprodukte, die höchsten Qualitätsansprüchen genügen. Dennoch müssten unabhängige Gremien die Erzeugnisse dieser unter großem Wettbewerbsdruck arbeitenden Unternehmen systematisch prüfen.

Die DGCH begrüßt deshalb auch das Ziel der Europäischen Kommission, Kontrollinstanzen für Medizinprodukte sorgfältiger auszuwählen und Informationen zu Implantaten zentral zu sammeln und auszuwerten. Zulassungen dürften nur bei evidenzbasierter, wissenschaftlich belegter Qualität, Sicherheit und Nut-

zen für den Patienten erteilt werden. Dies gilt insbesondere für Produkte, die im Körper verbleiben oder in Körperfunktionen eingreifen – also etwa Gelenkprothesen oder Herzschrittmacher. Dem vom Gesetzgeber vorgesehenen Bewertungsverfahren für

Innovationen steht die DGCH offen gegenüber und hat mit ihrem eigenen Studienzentrum und Studiennetzwerk dafür die erforderlichen Strukturen geschaffen.

Quelle: DGCH

## Internistenkongress 2012

## Genetische und umweltbedingte Einflüsse auf innere Erkrankungen

Etwa acht Millionen der heute in Deutschland lebenden Menschen werden voraussichtlich mehr als 100 Jahre alt. Jeder fünfte Bundesbürger ist stark und damit gesundheitsgefährdend übergewichtig. Jeder vierte Todesfall hierzulande ist durch Krebs verursacht. „Diesen beeindruckenden Fakten liegt ein faszinierendes Zusammenspiel von angeborenen, erworbenen und umweltbedingten Eigenschaften zugrunde, dem wir uns auf dem 118. Internistenkongress nähern möchten“, sagt Professor Dr. med. Joachim Mössner, Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) und Kon-

gresspräsident aus Leipzig. Die bevorstehende Jahrestagung der DGIM hat Mössner deshalb unter das Leitthema „Krankheit, Gene und Umwelt“ gestellt. Zu den Hauptthemen gehören genetische Diagnostik, Adipositas, Herzinsuffizienz, Multimorbidität im Alter und die Onkologie des Verdauungstraktes. Dabei stehen neueste Erkenntnisse über die Entwicklung einer Erkrankung, deren Prophylaxe, Diagnostik und Therapie im Fokus.

**Die Internisten tagen vom 14. bis 17. April 2012 in den Rhein-Main-Hallen in Wiesbaden.**

## AKTUELLES AUS DER INDUSTRIE

## Längerfristige Therapie bei Tumorpatienten

## Tinzaparin zeigt Vorteile

**Tumorpatienten können von den besonderen Eigenschaften des niedermolekularen Heparins Tinzaparin profitieren: Wie eine Studie von Hull et al. (Main-LITE Cancer)\* zeigt, halbiert längerfristig s. c. appliziertes Tinzaparin das Rezidivrisiko für eine venöse Thromboembolie gegenüber der Standardtherapie, und das ohne die Blutungsrate zu erhöhen [1].**

Gemäß den aktuellen Leitlinien [2, 3] sollen Tumorpatienten mit venösen Thromboembolien (VTE) in den ersten drei bis sechs Monaten mit niedermolekularen Heparinen (NMH) behandelt werden. Grundlage für diese Empfehlung sind Studiendaten zu verschiedenen niedermolekularen Heparinen. Umfangreiche Ergebnisse zur längerfristigen VTE-Therapie liegen dabei für das NMH Tinzaparin vor.

## Klinische Studie von Hull [1]: weniger VTE-Rezidive unter Tinzaparin

In einer multizentrischen, randomisierten Studie wurden 200 Patienten mit proximaler Beinvenenthrombose und aktiver Krebserkrankung nach dreimonatiger Tinzaparin-Therapie und einjähriger Nachbeobachtungszeit auf das Auftreten von Rezidiven und Blutungen sowie Tod untersucht. Tinzaparin wurde dabei subkutan in volltherapeutischer Dosis (175 Anti-Xa I.E./kg Körpergewicht) gegeben. Die Standardvergleichstherapie war initial unfraktioniertes Heparin i.v. und nachfolgend eine längerfristige Gabe des Vitamin-K-Antagonisten Warfarin. Nach einem Jahr hatten 16 Prozent der Tumorpatienten unter der Standardtherapie ein VTE-Rezidiv, unter Tin-

zaparin hingegen waren es nur sieben Prozent. Das Blutungsrisiko war dabei nicht erhöht: Bei Patienten mit niedrigem Blutungsrisiko war das Auftreten von schweren Blutungen im Tinzaparin-Arm sogar signifikant geringer. Ein Überlebensvorteil konnte in der Studie – vermutlich aufgrund der hohen Anzahl von Patienten mit metastasierten und fortgeschrittenen Krebserkrankungen – nicht gezeigt werden.

## Vorteile von Tinzaparin bei Tumorpatienten

Aufgrund dieser Studie von Hull [1] und anderen werden orale Vitamin-K-Antagonisten für Tumorpatienten nur in Ausnahmefällen empfohlen. NMH haben ein günstigeres Nebenwirkungsprofil und erfordern darüber hinaus keine Laborkontrollen zur optimalen Dosierung. Tinzaparin, das mit 6500 Dalton das höchste durchschnittliche Molekulargewicht

## VERANSTALTUNGSHINWEIS

Donnerstag, 2. Februar 2012  
16:00–17:30 Uhr  
Halle 9.2/C

## SATELLITENSYMPOSIUM

## Längerfristige Antikoagulation mit NMH – Gegenwart und Zukunft

Vorsitz: Prof. Dr. Frank Gieseler, Lübeck

16.00 Uhr

**Sichere Langzeittherapie – auch in der Onkologie**  
Priv.-Doz. Dr. Christoph Sucker, Berlin

16.30 Uhr

**Wirken niedermolekulare Heparine auch anti-metastatisch?**  
Prof. Dr. Stefan W. Schneider, Mannheim/Heidelberg

17.00 Uhr

**Behandlung der Thrombose bei Krebspatienten mit besonderen Herausforderungen**  
Prof. Dr. Frank Gieseler, Lübeck



Mit freundlicher Unterstützung der LEO Pharma GmbH

## Weniger VTE-Rezidive bei Krebspatienten

## Inzidenz von VTE-Rezidiven vs. OAK\*



\*OAK: Orale Antikoagulation mit Warfarin

Hull RD et al. Am J Med. 2006; 119(12): 1062-72

## BUCHTIPP

**POCT – Patientennahe Labordiagnostik**

POCT (Point of care testing) – Patientennahe Labordiagnostik. Dabei handelt es sich um Laboruntersuchungen, die nicht in einem Zentrallabor, sondern direkt am Patienten, z. B. im Operationssaal, in einer Ambulanz oder am Notfallort durchgeführt werden. Die Untersuchungen erfolgen mittels einfacher Messsysteme und liefern ein schnelles Ergebnis. Besondere Bedeutung hat POCT in der Anästhesie, Intensivmedizin und Notfallmedizin, da hier die rasche Verfügbarkeit von Messergebnissen und damit die schnelle adäquate und zielgerichtete Behandlung des Patienten besonders wichtig ist.

Mit den verschiedenen Verfahren können z. B. die Blutgerinnung, Thrombozytenfunktion, Blutglucose, Elektrolyte, Herzinfarktmarker und Liquorbestandteile bestimmt werden. Das Werk gibt einen Überblick über die wichtigsten Analyseverfahren und deren klinische Anwendung sowie Informationen, u.a. zu medizinischer und wirtschaftlicher Bedeutung von POCT, Methodik, Organisation und Trends für die Zukunft. Die Inhalte orientieren sich

an den Richtlinien der Bundesärztekammer.

Die 2. Auflage wurde komplett aktualisiert und wichtige Themen, wie Kosten und Erlöse noch stärker berücksichtigt.

Das Buch richtet sich an alle, die POCT bereits durchführen oder

zukünftig einführen möchten: Ärzte aller Fachbereiche in Klinik oder Praxis, Assistenzpersonal, Verantwortungsträger in Kliniken, Krankenhausverwaltungen.

P.B. Lippa, TU München; H. Schlebusch, Universität Bonn (Eds.)

**POCT – Patientennahe Labordiagnostik**

Springer-Verlag GmbH, Heidelberg

2. aktualisierte u. erw. Aufl.,

2012, XVIII, 386

S. 56 Abb.

39,95 € (D)



aller NMH hat, kumuliert außerdem nicht bei Niereninsuffizienz, so dass bis zu einer Kreatinin-Clearance von 20 ml/min keine Dosisanpassung notwendig ist [4].

#### Neue Studie mit Krebspatienten initiiert

Weil sich die Tumorthherapie in den letzten Jahren stark verändert hat, wird in der CATCH-Studie\*\* aktuell die Behandlung von Tumorpatienten mit Tinzaparin unter den Bedingungen der derzeitigen Tumorthherapie untersucht. Tinzaparin wird dabei in voller therapeutischer Dosis über sechs Monate im Vergleich zu Warfarin gegeben.

#### Thema auf dem GTH

Die verschiedenen Aspekte des Thrombosemanagements bei Krebspatienten sind das Thema eines Satellitensymposiums der LEO Pharma GmbH auf der Jahrestagung der Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung (GTH). Dabei wird auch eine potenzielle antimetastatische Wirkung von Tinzaparin diskutiert.

\* LITE: Abkürzung für engl. Long-Term Innohep Treatment Evaluation

\*\* CATCH: Abkürzung für engl. Comparison of Acute Treatments in Cancer Haemostasis

#### REFERENZEN

1. Hull RD et al. Am J Med. 2006; 119: 1062-72.
2. AWMF-Registernummer 065-002, 2010.
3. Pabinger I et al. Hämostaseologie 2011; 31: 281-90.
4. Siguret V et al. J Thromb Haemost. 2011; 9: 1966-72.



# Krebs, Thrombose und Mortalität

## Welche Rolle spielt die Mikropartikel-assoziierte Tissue-Faktor Aktivität?

Cihan Ay, Wien

**Patienten mit einer Krebserkrankung haben ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von venösen Thromboembolien (VTE). Eine VTE führt zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität dieser Patienten. Bisher konnten verschiedene klinische Risikofaktoren und prädiktive Biomarker, die mit dem Auftreten einer Krebs-assoziierten VTE vergesellschaftet sind, beschrieben werden. Das individuelle VTE-Risiko eines Krebspatienten kann heute mit Hilfe von Risiko-Scoring-Modellen relativ genau eingeschätzt werden. Dennoch sind die pathophysiologischen Mechanismen, die der starken Assoziation zwischen Krebserkrankungen und Thrombosen zugrunde liegen, weitgehend noch ungeklärt.**

In diesem Zusammenhang haben im vergangenen Jahrzehnt der „Tissue-Faktor“ und im Plasma zirkulierende Mikropartikel besonderes Interesse erlangt. Mikropartikel sind subzelluläre und heterogene Membranvesikel, die durch eine Größe von 0,1–1,0 µm und eine Phosphatidylserinreiche Oberfläche definiert sind. Sie werden nach Aktivierung oder im Rahmen der Apoptose von verschiedenen Zellen (z. B. Thrombozyten, Endothelzellen, Leukozyten, Erythrozyten, Tumorzellen etc.) freigesetzt und tragen Membranantigene an ihrer Oberfläche, die charakteristisch für ihre Ursprungszelle sind. Daneben kann auch Tissue-Faktor von der Mutterzelle auf die

Oberfläche der Mikropartikel übertragen werden.

### MP-TF-Aktivität und VTE-Risiko

Da klinische Daten aus größeren prospektiven Studien bislang fehlen, die eine Assoziation zwischen der Mikropartikel-assoziierten Tissue-Faktor (MP-TF) Aktivität und dem Auftreten von VTE bei Krebspatienten belegen, haben wir (Arbeitsgruppe: Prof. Dr. I. Pabinger, Wien) im Rahmen einer prospektiven Kohortenstudie, der „Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS)“, und in Kooperation mit Prof. N. Mackman von der University of North Carolina in Chapel Hill die prädiktive Rolle der MP-TF Aktivität für das

Auftreten einer VTE bei Tumorentitäten mit einem besonders hohen VTE-Risiko untersucht.

Die höchste MP-TF-Aktivität konnte bei Patienten mit einem Karzinom des Pankreas und Magens gefunden werden, während Patienten mit einem primären Hirntumor die niedrigste Aktivität aufwiesen. Überraschenderweise gab es keine Assoziation zwischen einer erhöhten MP-TF-Aktivität und dem Risiko für



Priv.-Doz. Dr. Cihan Ay

das Auftreten einer VTE im Krankheitsverlauf. Lediglich beim Pankreaskarzinom war eine erhöhte MP-TF-Aktivität nur tendenziell mit einem erhöhten VTE-Risiko assoziiert. Dieser Zusammenhang war jedoch statistisch sehr schwach ausgeprägt. Hingegen war eine vermehrte MP-TF-Aktivität mit einem signifikant erhöhten Mortalitätsrisiko beim Pankreas- und Magenkarzinom verbunden, jedoch nicht bei den übrigen in der Studie untersuchten Tumorentitäten. So betrug bei Pankreaskarzinompatienten mit einer erhöhten MP-TF-Aktivität die kumulative Überlebenschance nach 6 Monaten nur 30 %, während sie im selben Zeitraum bei jenen mit einer niedrigeren MP-TF-Aktivität bei immerhin 82 % lag.

### Fazit

Zusammenfassend konnten wir in unserer aktuellen Studie – entgegen unseren Erwartungen – keine eindeutige Assoziation zwischen der MP-TF-Aktivität und dem VTE-Risiko zeigen. Die prädiktive Bedeutung der MP-TF-Aktivität als ein klinisch nützlicher Biomarker für die Einschätzung des VTE-Risikos sollte

daher in weiteren klinischen Studien geklärt werden. Es stellte sich jedoch eine klare Assoziation einer erhöhten MP-TF-Aktivität und einer ungünstigen Prognose beim Pankreas- und Magenkarzinom heraus, die interessant wäre, in zukünftigen Studien näher untersucht zu werden.

### KORRESPONDENZADRESSE

Priv.-Doz. Dr. med. Cihan Ay  
Klinische Abteilung für Hämatologie und Hämostaseologie  
Universitätsklinik für Innere Medizin I  
Medizinische Universität Wien  
Währinger Gürtel 18–20  
1090 Wien, Österreich  
cihan.ay@meduniwien.ac.at

### PROGRAMMHINWEIS

Donnerstag, 2. Februar 2012  
13:45–15:45 Uhr  
Halle 9.2/B

### Neoplasia and haemostatic disturbances

Vorsitz: Budde U. (Hamburg),  
Gisslinger H. (Wien)

### MEDINFO

#### Sekundärprävention nach akutem Koronarsyndrom

## Zulassungsantrag für weitere Indikation eingereicht

**Der Kooperationspartner von Bayer HealthCare, Janssen Research & Development, L.L.C., hat bei der Food and Drug Administration (FDA) die Zulassung des oralen Gerinnungshemmers Rivaroxaban (Xarelto®) in Kombination mit Standard-Plättchenaggregationshemmung zur Sekundärprävention nach einem akuten Koronarsyndrom (ACS) beantragt. Die FDA hat, aufgrund der Schwere der Erkrankung ACS und des potenziellen klinischen Vorteils von Rivaroxaban, in dieser Indikation die Möglichkeit eines vereinfachten Zulassungsverfahrens eingeräumt.**

Rivaroxaban ist ein oral wirksamer, direkter Hemmer des Blutgerinnungsfaktors Xa. Die Substanz wird gemeinsam von Bayer HealthCare und Janssen Research & Development, L.L.C. entwickelt. Rivaroxaban ist der einzige neue Gerinnungshemmer, der in dieser Indikation zur Zulassung eingereicht ist.

Die Einreichung in der Indikation „Sekundärprävention nach akutem Koronarsyndrom“ stützt sich auf die Ergebnisse der zulassungsrelevanten, weltweit durchgeführten Phase-III-Studie ATLAS ACS 2-TIMI 51. Die Ergebnisse der Studie wurden 2011 auf dem Jahreskongress der American Heart Association präsentiert und gleichzeitig im New England Journal of Medicine veröffentlicht (10.1056/NEJMoa1112277). In der Studie konnte 2,5 mg Rivaroxaban als zweimal täglich einzunehmende Tablette in Kombination mit einer Standardtherapie aus plättchenaggregationshemmenden Medikamenten den kombinierten primären Wirksamkeitseffekt (kardiovaskuläre Sterblichkeit, Herzinfarkt und Schlaganfall) bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom signifikant stärker senken als die plättchenaggregationshemmende Medikation allein. Zusätzlich konnte Rivaroxaban 2,5 mg zweimal täglich in Kombination mit der Standardtherapie im Vergleich zur Standardtherapie

allein die Rate an kardiovaskulärer Sterblichkeit sowie die Rate an Todesfällen allgemein um mehr als 30 % vermindern.

In der Studie zeigte sich unter Rivaroxaban 2,5 mg zweimal täglich in Kombination mit der Standardtherapie eine höhere Rate an schweren Blutungen (ohne Berücksichtigung von Blutungen im Zusammenhang mit Bypass-Operationen). Wichtig ist hierbei allerdings, dass die Rate an tödlichen Blutungen unter Rivaroxaban nicht erhöht war.

In der ATLAS ACS 2-TIMI 51-Studie (Anti-Xa Therapy to Lower cardiovascular events in Addition to aspirin with/without thienopyridine therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome) wurde die Wirksamkeit von Rivaroxaban im Vergleich zu Placebo bei der Vermeidung von Herz-Kreislauf-Todesfällen, Herzinfarkten oder Schlaganfällen bei Patienten mit ACS untersucht. Die Patienten erhielten eine Therapie mit Plättchenaggregationshemmern in Kombination mit 2,5 mg oder 5 mg Rivaroxaban oder Placebo. Von den insgesamt 15.526 Patienten, die in diese randomisierte Studie aufgenommen wurden, erhielten 93 % Aspirin plus Thienopyridin in Kombination mit Rivaroxaban oder Placebo, die restlichen 7 % wurden nur mit Aspirin plus Rivaroxaban oder Placebo behandelt. Die doppelblind durchgeführte, ran-

domisierte und placebokontrollierte Studie wurde von der TIMI-Studien-gruppe, dem Brigham and Women's Hospital in Boston und der Harvard Medical School koordiniert. Finanziert und geleitet wurde die Studie von Bayer HealthCare und Janssen Research & Development, L.L.C. Rivaroxaban ist ein als Tablette einzunehmender Gerinnungshemmer. In klinischen Studien hat Rivaroxaban einen raschen Wirkungseintritt mit klarer Dosis-Wirkungsbeziehung sowie eine gute Bioverfügbarkeit gezeigt. Eine Gerinnungsüberwachung ist nicht notwendig und es bestehen nur wenige Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten oder Nahrungsmitteln. Rivaroxaban wird unter dem Markennamen Xarelto® bereits zur Prophylaxe von venösen Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven (geplanten) Hüft- oder Kniegelenkersatz-Operationen vermarktet. Am 19. Dezember 2011 wurde Xarelto® zudem in der EU für die Schlaganfallprophylaxe bei Patienten mit Vorhofflimmern und für die Behandlung von tiefen Venenthrombosen (DVT) sowie die Prävention wiederkehrender DVT und Lungenembolien nach einer akuten tiefen Venenthrombose bei Erwachsenen zugelassen.

Quelle: Bayer HealthCare

### VERANSTALTUNGSHINWEIS

Thursday, February 2, 2012  
16:00–17:30  
Room Rosso

#### NOVO NORDISK SYMPOSIUM

## Unmet needs in the management of rare bleeding disorders

Chair: Hans-Peter Kohler, Bern, Switzerland

### Epidemiology and management of rare bleeding disorders

Flora Peyvandi, Milan, Italy

- Registry databases as a means of collecting data on rare medical conditions
- Challenges and features specific to RBDs
- Epidemiology of some RBDs based on a European database

### Challenges in the diagnosis and monitoring of rare bleeding disorders

Hans-Peter Kohler, Bern, Switzerland

- Creating awareness of RBDs
- Assays for diagnosis and monitoring
- Aspirations for the future

### A guide to the clinical management of rare bleeding disorders

Günter Auerswald, Bremen, Germany

- Historical perspective – progress in the clinical management of RBDs
- Life-long management: special features associated with the management of children, adolescents, adults and the elderly
- Challenges for the future



Supported by an educational grant provided by Novo Nordisk Health Care AG.

# Haben sie ausgedient? Cumarine bei kardiovaskulären Risikopatienten

Jan Steffel und Thomas F. Lüscher, Zürich



Priv.-Doz. Dr.  
Jan Steffel

Prof. Dr.  
Thomas F. Lüscher

**Zur Schlaganfallsprophylaxe beim Vorhofflimmern sowie zur Behandlung und Langzeitprophylaxe von venösen Thromboembolien kommen momentan vor allen Dingen Vitamin-K-Antagonisten zum Einsatz. Obwohl unter optimalen Bedingungen effektiv und verhältnismäßig sicher, ist diese Therapie in der klinischen Praxis nicht selten problematisch.**

Dies ist zum einen auf die häufige Interaktion mit Medikamenten und Lebensmitteln zurückzuführen, welche über Beeinflussung der Pharmakokinetik und -dynamik zu teilweise erratischen und unvorhersehbaren Veränderungen in der antikoagulatorischen Wirkung dieser Substanzen führen können. Letzteres ist aufgrund der geringen therapeutischen Breite der Vitamin-K-Antagonisten besonders problematisch. Als Folge ist die Antikoagulation häufig qualitativ suboptimal, weshalb ein lebenslanges Monitoring mittels Quick/INR-Messung erforderlich ist.

## Alternativen

Um diese Limitationen zu überwinden wurden Alternativen zur Gerinnungshemmung entwickelt, von denen die Faktor-Xa-Hemmer sowie die direkten Thrombinhemmer zur Prävention und Behandlung von venösen Thromboembolien sowie zur Schlaganfallsprophylaxe beim Vorhofflimmern am weitesten fortgeschritten sind. In der Re-Ly-Studie traten bei über 18.000 Patienten mit Vorhofflimmern unter Dabigatran (Pradaxa®) 150 mg 2/d verglichen mit Vitamin-K-Antagonisten weniger Schlaganfälle bei gleichzeitig weniger intrakraniellen Blutungen auf. Ähnliches konnte für Rivaroxaban (Xarelto®) in der ROCKET-AF-Studie an über 14.000 Patienten demonstriert werden. In der ARISTOTLE-Studie schließlich zeigte sich ebenfalls sowohl eine Reduktion der Schlaganfälle, als auch der schweren

und intrakraniellen Blutungen bei über 18.000 Patienten. In allen drei Studien zeigte sich darüber hinaus zumindest ein Trend zur Reduktion der Gesamtmortalität. Ebenso konnte bisher die Effektivität und Sicherheit von Rivaroxaban (EINSTEIN-Studien) sowie von Dabigatran (RECOVER-Studien) in der Behandlung und Langzeitprävention von venösen Thromboembolien demonstriert werden.

## Noch zeitgemäß?

In Anbetracht der eindrücklichen Resultate dieser großen Landmark-Studien stellt sich die Fragen, ob die Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten bei Patienten mit venöser Thromboembolie oder Vorhofflimmern noch zeitgemäß ist. In der Tat werden zweifelsohne eine Vielzahl von Patienten aufgrund der einfacheren, sicheren und effektiven Anwendung in Zukunft mit einer der neuen Substanzen behandelt werden. Ein flächendeckender, „undifferenzierter“ Einsatz bei allen Patienten erscheint jedoch nicht ratsam, da in verschiedenen Situationen weiterhin die Behandlung mit einem Vitamin-K-Antagonisten zu bevorzugen sein kann. Beispielsweise zeigten Subgruppenanalysen der Re-Ly-Studie, dass Patienten mit sehr gut eingestelltem INR relativ gesehen wahrscheinlich den geringsten Nutzen von einer Umstellung auf den direkten Thrombinhemmer erfahren würden. Obgleich selbst bei diesen Patienten noch eine Reduktion der

Häufigkeit von Hirnblutungen besteht, sind sicherlich dies nicht die ersten Patienten, die auf eine der neuen Substanzen umgestellt werden müssen. Dies gilt insbesondere für Patienten mit INR-Selbstmessung, welche in der Regel hochmotiviert sind und eine exzellente INR-Kontrolle aufweisen.

Die Therapie von Patienten mit schlechter Medikamentencompliance unter Vitamin-K-Antagonisten wird auch mit den neuen Antikoagulanzen problematisch. Zum optimalen Management wird es daher unerlässlich sein, diese Patienten in die Mitverantwortung für den Erfolg einer wie auch immer gearteten Antikoagulationsbehandlung zu nehmen. Im Zweifelsfall wird hier wahrscheinlich den Vitamin-K-Antagonisten der Vorzug gegeben werden, da mit diesen zumindest ein Feedback der mangelnden Compliance gegeben werden kann. Patienten mit schlecht eingestelltem INR bei gleichzeitig sehr guter Compliance (wie es in der klinischen Praxis häufig auftritt) sind hingegen sehr gute Kandidaten für die neuen Antikoagulanzen.

Auch Patienten, welche eine dreifache gerinnungshemmende Therapie (Aspirin, Clopidogrel und orale Antikoagulation) benötigen, z. B. bei Vorhofflimmern und St. n. akutem Koronarsyndrom, weisen bei jeder Art der oralen Antikoagulation ein erhöhtes Blutungsrisiko auf. Hierbei liegen gegenwärtig noch nicht genügend Daten vor, um eines der neuen

Antikoagulanzen klar empfehlen zu können, so dass auch hier eine Therapie mit Vitamin K durchgeführt werden sollte.

Schließlich werden die oralen Antikoagulanzen sicher in den Situationen erhalten bleiben, in denen die neuen Substanzen bisher nicht untersucht wurden. Dazu gehört vor allem der Einsatz nach mechanischem Herzklappenersatz sowie in Spezial-situationen wie angeborene Thrombophilie und anderen.

nächsten Jahren noch erhalten bleiben werden.

## KORRESPONDENZADRESSE

Priv.-Doz. Dr. med. Jan Steffel  
Prof. Dr. med. Thomas F. Lüscher  
Abteilung für Rhythmologie  
Klinik für Kardiologie  
Universitätsspital Zürich  
Rämistrasse 100, 8091 Zürich  
jan.steffel@usz.ch

## PROGRAMMHINWEIS

Donnerstag, 2. Februar 2012  
13:45–15:45 Uhr  
Halle 9.1.2

## Hämostase-Update in der Kardiologie

Vorsitz: Bode C. (Freiburg), Lüscher T. (Zürich)

## ANKÜNDIGUNG

6. bis 9. Juni 2012

## 44. Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin und der Österreichischen Gesellschaft für Internistische und Allgemeine Intensivmedizin

### TAGUNGSORT

Congress-Centrum Kölnmesse  
Messeplatz 1, 50679 Köln

### TAGUNGSPRÄSIDENT

Prof. Dr. med. Uwe Janssens  
St. Antonius-Hospital, Innere Medizin 1  
Dechant-Deckers-Str. 8, 52249 Eschweiler  
uwe.janssens@sah-eschweiler.de

### VERANSTALTER

Aey Congresse GmbH  
Seumestr. 8, 10245 Berlin  
dgiin2012@aey-congresse.de

## ANKÜNDIGUNG

15. bis 17. März 2012

## Perspectives in Cell- and Gene-Based Medicines

## 18. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Gentherapie e.V.

### VERANSTALTUNGSORT

Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Campus Westend  
Frankfurt am Main

### VERANSTALTER

Klinikum  
Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt am Main

### WISSENSCHAFTLICHE ORGANISATION

Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie Frankfurt am Main  
Deutsche Gesellschaft für Gentherapie e.V.  
LOEWE Zentrum für Zell- und Gentherapie Frankfurt (CGT)  
Georg-Speyer-Haus  
EU Academic GMP

### KONGRESSORGANISATION

Kongress- und Messebüro Lentzsch GmbH  
Gartenstraße 29, 61352 Bad Homburg, Germany  
Tel.: +49-6172-6796-0  
Fax: +49-6172-6796-26  
E-Mail: anja.ohlsen@kmb-lentzsch.de

www.cgm-frankfurt2012.de

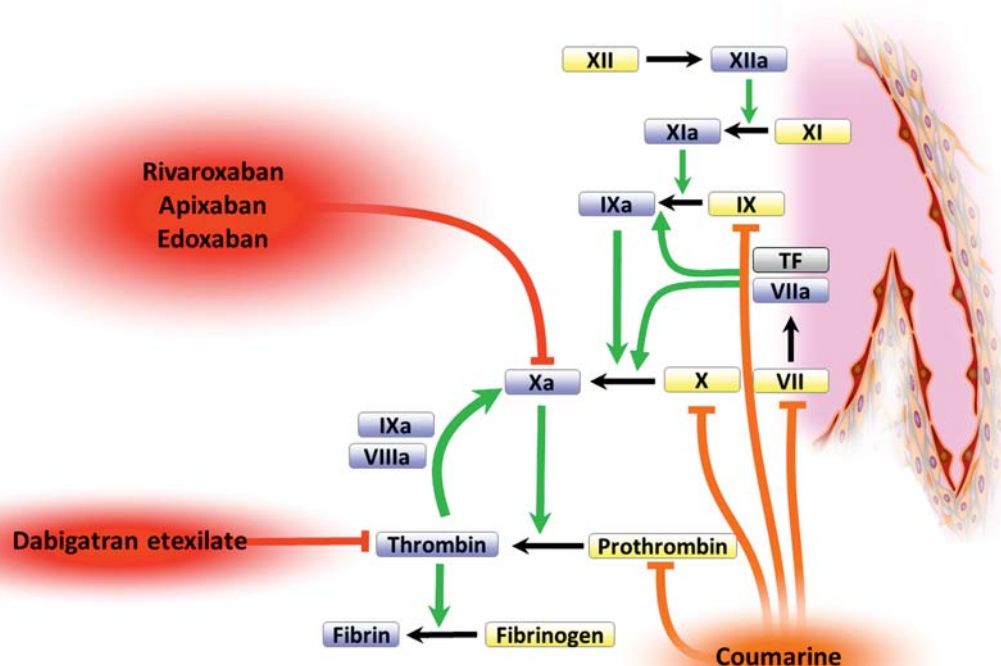


Abb. 1: Gerinnungskaskade und Ansatzpunkte der neuen Antikoagulanzen. Modifiziert nach Steffel und Braunwald, Eur Heart J. 2011 Mar 18. [Epub ahead of print].



# Role of prophylaxis in adults

Brigitte Brand, Zürich

**Prophylactic treatment in patients with severe haemophilia is used in Sweden successfully since 1960s. The aim of a primary prophylaxis is to avoid development of arthropathy.**

In 2007 the efficacy in preventing joint damage was shown in a randomized trial in young boys [1]. Even before this clear evidence there was a wide agreement of the benefits of primary prophylaxis in children. In contrary efficacy data relating to secondary prophylaxis are still limited. The World Federation of Haemophilia recommends a long-term prophylaxis in adults. But in adults the debate if all severe haemophilia patients need a life-long prophylaxis is ongoing. The daily practice is different even among countries in which the financial means are principally avail-

able. It is important to differentiate between those adults who have been on prophylaxis since childhood and therefore qualify to be judged as primary prophylaxis with maintenance of healthy joints and those adults in which for any reason prophylaxis was not established in childhood and therefore would receive secondary prophylaxis. On the other hand data exists that also secondary prophylaxis can improve outcome, even if the already existing joint damage is not reversible. But the number of patients is small.

A recent published open-label study

[2] showed promising results. In 20 patients with a median age of 36.4 y the number of bleeds was significantly reduced during a period of 6 months prophylaxis (20–40 IU/kg BW 3 times a week) compared to the period of 6 months before in which the same patients were treated on demand. The number of bleed was 0 (0–3) compared to 20.5 (14–37). The significant improvement in median Gilbert Score (-5.5 points) was largely accounted by the decrease of 4.2 points in bleeding score. Full-dose prophylaxis is associated clearly with higher usage of factor units and consequently higher costs. This is even more pronounced in adults due to higher body weight. If it could be shown that secondary prophylaxis can delay joint replacement surgeries in already damaged joint, this would justify the higher costs. Haemarthroses cause physical, psychosocial and financial difficulties. Bleeds precludes activity, and this can contribute to less strength and muscles and this again is a risk for bleeds in joints. It is also well known that the phenotypes may differ in severe haemophilic. In adolescence when patients face all the challenges with the professional life adherence declines. There are patients who have experimented in adolescence and

reduced or even stopped prophylaxis and are doing well. But there are no data available if subclinical microbleeds produce ongoing progressive joint damage. There are many factors influencing the bleeding type: activity, specially high-risk activities, half-life of factor VIII, the underlying status of joints, concomitant thrombophilic genetic factors and more. Arguments to reduce or end prophylaxis are often changing phenotype when patients are less active. But it is not known how many bleeds are needed for irreversible joint damages and subclinical bleeds could be undetected until it is too late. Manco-Johnson found in her study that the number of clinically evident haemarthroses correlated weakly with the outcome determined by MRI supporting the suspicion of subclinical bleeds.

In children the possibly lower incidence of inhibitors also favour prophylaxis, but this is not any longer valid in adults. However the risk for intracerebral bleeds could be taken as an argument for prophylaxis in adults. In our centre we observed recently in a 2-year period 3 spontaneous intracerebral haemorrhages in severe haemophilia patients between the age of 41 to 58 years. Only one of the patients had a known hypertension, for the two others beside haemophilia no other risk factors could be identified. After the bleeds all patients were switched from on demand treatment to full prophylaxis. They experienced only very few bleeds since and all report better quality of life and improvement in their

ability to walk longer distances. The same improvements report 3 other younger patients (29–33 y) who are on full prophylaxis in association with an investigational study. Despite these are only anecdotal single centre experiences, they encourage recommending to more adult patient prophylactic regimens. To optimize factor use and cost it is important to individualize the regimens not only according their bleeding pattern and activities, but also pharmacokinetic values. Several authors have reported wide variation in pharmacokinetics in adults with longer half-life than children. This will be important if factors with longer half-life will be available.

## REFERENCES

- 1 Manco-Johnson, N Engl J Med 2007; 357: 535.
- 2 Collins JTH 2010; 8:83.

## CORRESPONDENCE TO

Dr. med. Brigitte Brand  
Klinik für Hämatologie  
Universitätsspital Zürich  
Rämistrasse 100  
8091 Zürich  
brigit.brand@usz.ch

## PROGRAMMHINWEIS

Freitag, 3. Februar 2012  
13:45–15:45 Uhr  
Halle 9.2/B

## Growing with haemophilia

Vorsitz: Kurnik Karin (München),  
Klamroth R. (Berlin)



## MEDNEWS

Expertengruppe „Thromboseprophylaxe“ gegründet

### Mehr Thrombosen durch klarere Empfehlungen verhindern

**Auf dem Interdisziplinären Wundcongress in Köln wurde am 24.11.2011 die Expertengruppe „Thromboseprophylaxe“ gegründet. Das Expertenteam um Prof. Christian Waydhas, Leiter der Intensivstation am Universitätsklinikum Essen, will – angesichts der hohen Thrombose-Inzidenz (0,2 % der Bevölkerung) und bis zu 40.000 Todesfällen pro Jahr – mehr Klarheit über eine effektive Thromboseprophylaxe schaffen. Die Arbeitsgruppe, zu der neben Ärzten und Wissenschaftlern auch Juristen und Gesundheitsökonomien gehören, wird zum Beispiel die Risiko/Nutzenabwägung der therapeutischen Maßnahmen näher differenzieren und klare Empfehlungen aussprechen.**

Der derzeitige Stand der Wissenschaft lasse viele Fragen offen, die aktuelle S3-Leitlinie sei nicht auf alle Patienten anwendbar, betonte Prof. Waydhas, der die S3-Leitlinie mitentwickelt hat. „Bei etwa 20 Prozent der Patienten liegen spezielle Umstände vor, die in den Leitlinienempfehlungen nicht berücksichtigt sind und eine Anpassung an die individuellen Gegebenheiten erfordern. Hier gibt es nicht den einzigen richtigen Weg.“ Aber auch bei allen anderen Patienten sei die medikamentöse Therapie mit Blutverdünnern (Antikoagulation) immer gegen ein individuelles Blutungsrisiko abzuwägen. Die aktuelle Diskussion um Todesfälle durch den Blutverdünner Pradaxa, der auch zur Thromboseprophylaxe eingesetzt werde, zeige, in welchem Spannungsfeld Mediziner entscheiden müssten.

Weitere Probleme sind, dass Thrombosen oftmals unerkannt bleiben oder Patienten nicht leitliniengerecht

behandelt werden. Aus Kostengründen haben zum Beispiel viele Kliniken Thromboseprophylaxestrümpfe komplett aus der postoperativen Behandlung gestrichen – obwohl diese in der S3 Leitlinie ausdrücklich nach bestimmten Eingriffen wie etwa im Bauch- und Beckenbereich oder nach gefäßchirurgischen Eingriffen empfohlen werden.

### Leitlinien haben rechtliche Relevanz, auch wenn es „nur“ Empfehlungen sind

Ob sich eine Klinik an die Leitlinien hält, kann unter Umständen rechtliche Konsequenzen haben. Der auf medizinisches Haftungsrecht spezialisierte Rechtsanwalt Prof. Volker Großkopf sieht einen klaren Rechtsverstoß, wenn ein Klinikum seinen Patienten Thromboseprophylaxestrümpfe generell – etwa aus Kostengründen – vorenthält. Die S3-Leitlinie zur Thromboseprophylaxe sei zwar zunächst nur eine „Empfeh-

lung“, könne aber im Falle einer Patientenklage verbindlichen Charakter erlangen. Laut Großkopf muss die Klinik im Falle eines Falles nachweisen, dass sie ihre Sorgfaltspflicht gegenüber dem Patienten gewahrt und nach dem aktuellen Stand der pflegerischen und medizinischen Stand der Wissenschaft und Forschung gehandelt hat. „Wenn die Klinik bestimmte Empfehlungen der Leitlinie, die den aktuellen Stand der Wissenschaft und Forschung repräsentiert, aus Prinzip ignoriert, kann dies zu einer schuldhaften Sorgfaltspflichtverletzung führen.“ Andererseits gelte auch die Vorgabe, maximal wirtschaftlich zu handeln, räumte Großkopf ein. „Die Medizin steht auch und gerade bei der Thromboseprophylaxe im Spannungsfeld zwischen dem Wirtschaftlichkeitsgebot und ihrer Sorgfaltspflicht – ein Bogen, der nicht immer leicht zu schließen ist.“ Deshalb rät der Jurist, immer dann, wenn von den Behand-

### Über die Thrombose

Bei einer Thrombose handelt es sich um den Verschluss eines Blutgefäßes durch ein Blutgerinnsel, den so genannten Thrombus. Am häufigsten sind die tiefen Bein- und Beckenvenen betroffen. Hier ist das Risiko groß, dass sich das Gerinnsel löst und mit dem Blutstrom in die Lungenarterien gelangt. Es kommt zur gefürchteten Lungenembolie, die aufgrund der plötzlichen Überlastung des Herzens zu einem Herzstillstand führen kann. Rund zehn Prozent der Patienten versterben innerhalb der nächsten drei Monate nach einer Lungenembolie, etwa 15 Prozent der tödlichen Lungenembolien ereignen sich nach Operationen.



lungsvorgaben der S3-Leitlinie aus patientenspezifischen Gründen abgewichen wird, dies entsprechend zu begründen.

Weil hier unter Ärzten und Kliniken noch viel Unsicherheit existiert, will die Expertengruppe besser über die rechtlichen „Grauzonen“ aufklären.

### 1,6 Milliarden für die Behandlung des postthrombotischen Syndroms

Darüber hinaus will die Expertengruppe auch auf die gesundheitsökonomische Relevanz der „Volkskrankheit“ Thrombose aufmerksam machen. Rund fünf Prozent der Bevölkerung sind von einem postthrombotischen Syndrom betroffen (dauerhafter Schaden am tiefen Venensystem nach einer Thrombose). In der Regel sind diese Menschen zwei Monate im Jahr arbeitsunfähig und werden acht Jahre früher berentet, sechs bis acht Prozent entwickeln ein offenes Bein (Ulcus Cruris).

Gesundheitsökonom Prof. Wilfried von Eiff rechnet vor, dass allein die Behandlung der Patienten mit postthrombotischen Symptom das Gesundheitssystem jedes Jahr 1,6 Milliarden Euro kostet. „Die gesundheitsökonomischen Belastungen sind dramatisch und zeigen, dass der Weg nur über eine effektivere Thromboseprophylaxe führt.“

Beatrice Hamberger



# Die Therapie der Hämophilie in der Zukunft

## Perspektiven der Prophylaxe mit neuen verbesserten Gerinnungsfaktorenkonzentraten

Robert Klamroth, Berlin

**Therapeutische Fortschritte vor allem in der Entwicklung sicherer und effektiver Gerinnungsfaktorenkonzentrate haben für Patienten mit Hämophilie zu einer reduzierten Morbidität, verbesserten Lebensqualität und einer annähernd normalen Lebenserwartung in der westlichen Welt geführt. Mit der Einführung der prophylaktischen Substitution im sehr jungen Lebensalter und der Heimselbsttherapie der Patienten können spontane Gelenkblutungen verhindert bzw. deutlich reduziert werden.**

Die klassische, invalidisierende hämophile Arthropathie ist in der jüngeren Patientengeneration und im jungen Erwachsenenalter deutlich seltener geworden. Trotz der allgemein verbreiteten prophylaktischen Behandlung für Patienten mit schwerer Hämophilie im Kindesalter, gibt es auch heute noch Hindernisse für den einzelnen Patienten. Viele Patienten außerhalb der entwickelten Länder dieser Welt sind aufgrund der hohen Kosten der Gerinnungsfaktorenkonzentrate ohne Therapie. Die Entwicklung von Inhibitoren gegen das zugeführte Gerinnungsfaktorenkonzentrat ist vor allem bei der schweren Hämophilie A bei etwa einem Drittel der Patienten eine ernsthafte Komplikation und führt bei jedem zehnten Patienten zu relevanten Erschwernissen einer kontinuierlichen Prophylaxe. Ein weiteres Problem ist die intravenöse Applikation der Gerinnungsfaktoren, die aufgrund der Halbwertszeit 3x pro Woche bzw. jeden 2. Tag bei der Hämophilie A und 2–3x pro Woche bei der Hämophilie B erfolgen muss, um eine relevante Konzentration des fehlenden Gerinnungsfaktors zu gewährleisten und spontane Blutungen zu verhindern. Eine tägliche Faktor-VIII-Gabe in reduzierter Dosis wäre aufgrund der Pharmakokinetik der aktuellen Faktorenkonzentrate die wahrscheinlich günstigste Therapie. Dagegen spricht bei vielen

Patienten und vor allem bei kleinen Kindern die dauerhafte Realisierung eines venösen Zugangs. Portsysteme sind aufgrund der Komplikationen (Infektion und Thrombose) dazu nur vorübergehend geeignet und werden nur bei sehr schlechten venösen Verhältnissen eingesetzt.

### Modifikationen der Gerinnungsfaktoren

In den letzten Jahrzehnten wurden hochreine und sichere Faktorenkonzentrate entwickelt. Für die Therapie der Hämophilie A und B stehen uns verschiedene rekombinante und aus Blutplasma gewonnene Konzentrate zur Verfügung. Um die prophylaktische Therapie weiter zu verbessern und zu erleichtern, gibt es jetzt verschiedene Ansätze um die Halbwertszeit der Gerinnungsfaktoren VIII und IX zu verlängern. Eine verlängerte Halbwertszeit würde die Möglichkeit einer verminderten intravenösen Injektionsfrequenz beinhalten oder bei gleicher Injektionsfrequenz über gleichmäßigere Faktorenspiegel die Therapiequalität verbessern.

Um dieses Ziel zu erreichen, sind verschiedene Ansätze einer Modifikation der Gerinnungsfaktoren VIII und IX möglich. In der klinischen Entwicklung bereits am Menschen befinden sich pegylierte bzw. glykopolymerisierte Gerinnungsfaktorenkonzentrate, bei denen Polyethylenglycol (PEG) kovalent an den Gerinnungs-

faktor gebunden wird, sowie Fusionsproteine, bei denen der Gerinnungsfaktor an ein Plasmaprotein mit einer längeren Halbwertszeit gekoppelt wird (Albumin oder das Fc-Fragment des Immunglobulin G). Sowohl die Pegylierung als auch die Fusion mit anderen Plasmaproteinen haben sich bereits bei anderen Medikamenten bewährt. In den bisher publizierten Studien für den Faktor IX ist sowohl mit der Glykopolymerisierung als auch mit der Fc-Fusion eine Verlängerung der Halbwertszeit auf das bis zu 5fache des normalen Faktor IX zu erreichen.

Aus den vorliegenden präklinischen und ersten klinischen Daten für den Faktor VIII geht hervor, dass die Halbwertszeit nicht über das 2fache hinaus mit diesen Ansätzen verlängert werden kann. Das liegt möglicherweise an der Komplexität und der Größe des Faktor-VIII-Moleküls oder an der Bindung an den Von-Willebrand-Faktor im Plasma.

Inwieweit die bisher nur moderate Halbwertszeitverlängerung des Faktor VIII zu klinisch relevanten Verbesserungen führen kann, wird sich erst mit den Ergebnissen der Zulassungsstudien zeigen.

### Neue therapeutische Ansätze

Neben dem klassischen Ansatz die Gerinnungsfaktoren VIII und IX zu modifizieren und in ihrer Halbwertszeit zu verlängern, sind auch neue



Dr. Robert Klamroth

therapeutische Ansätze in der Entwicklung. Bei diesen Ansätzen kommt es zu einer Verbesserung bzw. einem erhöhten Aktivitätsniveau der Gerinnung insgesamt. In der klinischen Prüfung sind Medikamente die bei der Initiation der Hämostase einsetzen. Eine Hemmung des TFPI (Tissue-Factor-Pathway-Inhibitor) führt zu einer verbesserten Hämostase im Tierversuch. Dafür verwendet werden Antikörper, Aptamere und nichtantikoagulierende sulfatierte Polysaccharide (NASP, auch als Fucoidan bezeichnet). Ob diese Medikamente zu einem reduzierten Einsatz der Gerinnungsfaktorenkonzentrate führen oder sogar partiell die prophylaktische Substitution ersetzen können, bleibt abzuwarten. Phase-I-Studien mit Hämophiliepatienten sind zu diesen neuen therapeutischen Ansätzen begonnen worden, bisher aber noch ohne publizierte Ergebnisse.

### Fazit

Zusammenfassend ist in der nahen Zukunft von einer weiteren Verbesserung der Hämophiliebehandlung

durch veränderte Faktorenkonzentrate bzw. neue Therapieansätze auszugehen. Im klinischen Alltag muss sich zeigen, dass diese Konzentrate neben der möglicherweise verbesserten Blutungsprophylaxe auch in der Therapie der akuten Blutung gleich wirksam sind wie die bisherigen Gerinnungsfaktorenkonzentrate.

### KORRESPONDENZADRESSE

Dr. med. Robert Klamroth  
Klinik für Innere Medizin – Angiologie, Hämostaseologie und Pneumologie  
Vivantes Klinikum im Friedrichshain  
Landsberger Allee 49  
10249 Berlin  
robert.klamroth@vivantes.de

### PROGRAMMHINWEIS

Freitag, 3. Februar 2012  
13:45–15:45 Uhr  
Halle 9.2/B

### Growing with haemophilia

Vorsitz: Kurnik Karin (München),  
Klamroth R. (Berlin)

### ANKÜNDIGUNG

11. bis 14. April 2012

## 78. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie



### TAGUNGSORT

Congress Center Rosengarten Mannheim (CCM)

### TAGUNGSPRÄSIDENTIN

Prof. Dr. Ellen Hoffmann  
Städt. Klinikum München GmbH  
ellen.hoffmann@klinikum-muenchen.de

### KONGRESSORGANISATION DER GESELLSCHAFT

Frau Vasilescu, Frau Wieland, Frau Hamm  
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie  
– Herz- und Kreislaufforschung e.V.  
kongress@dgk.org

### KONGRESS-ORGANISATION

m:con – mannheim:congress GmbH  
Daniela Ruckriegel  
daniela.ruckriegel@mcon-mannheim.de

## AKTUELLES AUS DER INDUSTRIE

### Oligobind Thrombin

## Neuartiger Test zur direkten Messung aktiven Thrombins in Plasma-Proben

**Der Oligobind Thrombin-Assay ist ein neuartiger diagnostischer Test, der eine schnelle (< 4 h) und sensitive Bestimmung der Thrombin-Konzentration in humanen Plasmaproben erlaubt. Der Test beruht auf einem Thrombin-spezifischen Oligonukleotid (Aptamer) und wird im Mikrotiterplatten-Format durchgeführt. Der quantitative Thrombin-Nachweis erfolgt über ein fluorogenes Thrombin-Substrat. Die untere Bestimmungsgrenze liegt bei 32 pg Thrombin/ml.**

**“Oligobind Thrombin” – a novel oligonucleotide-based enzyme capture assay for measurement of free thrombin in human plasma now available from American Diagnostica GmbH**

The serine protease thrombin is the key player of haemostasis. Due to rapid inhibition kinetics resulting in short half life, thrombin has not been directly quantified in blood samples so far. The Oligobind Thrombin Assay has been developed for direct

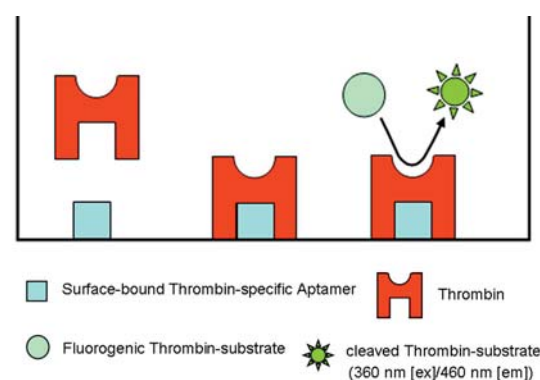


Fig. 1: Principle of the Oligobind Thrombin Assay.

quantification of free thrombin in plasma samples in a fast and reproducible manner.

The Oligobind Thrombin Assay is performed in 96-well microtiter plate format. Immobilized HD1-22, a bivalent and high-affinity thrombin-binding DNA aptamer, is used to capture thrombin from plasma samples. Since HD1-22 binds thrombin through both anionic exosites the active centre is not occupied. This allows quantification of aptamer-bound thrombin through hydrolysis rates of a fluorogenic peptide substrate. To prevent inactivation of thrombin prior to analysis, special blood collection tubes are needed for blood drawing. Total assay time is less than four hours, allowing the utilisation of the Oligobind Thrombin in daily routine practice.

The lower limit of quantification of the Oligobind Thrombin assay is

~ 32 pg/ml. Thrombin levels in healthy individuals were found to be lower than this limit. Thrombin levels in plasma were found to be elevated up to 11 ng/ml during major surgery. The amount of thrombin formation correlated with the surgical trauma. Taken together, the Oligobind Thrombin assay is a powerful diagnostic tool that allows sensitive measurement of free thrombin in human plasma.

The Oligobind Thrombin assay (order no. ADG844) and special Thrombin blood collection tubes (order no. ADG844T) are available from American Diagnostica GmbH.

More info:

[www.americandiagnostica.de](http://www.americandiagnostica.de)

**american diagnostica**  
SEKISUI

## Bei ITP-Patienten

## Einfluss von Thrombopoietin-Rezeptor-Agonisten auf die Plättchenfunktion

Mario von Depka Prondzinski, Hannover\*

Die Immunthrombozytopenie (ITP) ist eine Autoimmunerkrankung infolge einer verminderten Thrombozytenproduktion sowie erhöhten -abbaus. Ihre Ursache ist u. a. ein relativer Mangel an Thrombopoietin, das die Bildung und Differenzierung von Megakaryozyten bzw. Thrombozyten stimuliert.

Behandlungsansätze fokussierten auf eine Verlängerung der Thrombozyten-Überlebenszeit durch Gabe von Kortikosteroiden, anderen Immunsuppressiva, intravenöser Immunglobuline, Splenektomie oder Thrombozytentransfusionen (Abb. 1). Allerdings bleibt ein Teil der Patienten refraktär bzw. wird nur teilweise

## Methoden

Wir haben daher eine monozentrische, prospektive Studie mit dem Ziel, einen möglichen Einfluss einer TPO-RA-Gabe auf die Aktivierbarkeit von Thrombozyten, d. h. Hypersensitivität, und Voraktivierung, d. h. Hyperaktivität, zu untersuchen, mittels Analysen der Plättchenmor-

wurden durchflusszytometrische Analysen zur Bestimmung der thrombozytären Glykoproteinrezeptoren Ib (CD42), -IIb (CD41), -IIIa (CD61), -IV (CD36) und -IX sowie des thrombozytären Aktivierungsmarkers p-Selektin nativ, nach TRAP- sowie ADP-Stimulation und der Expression von PAC-1 (aktivier-

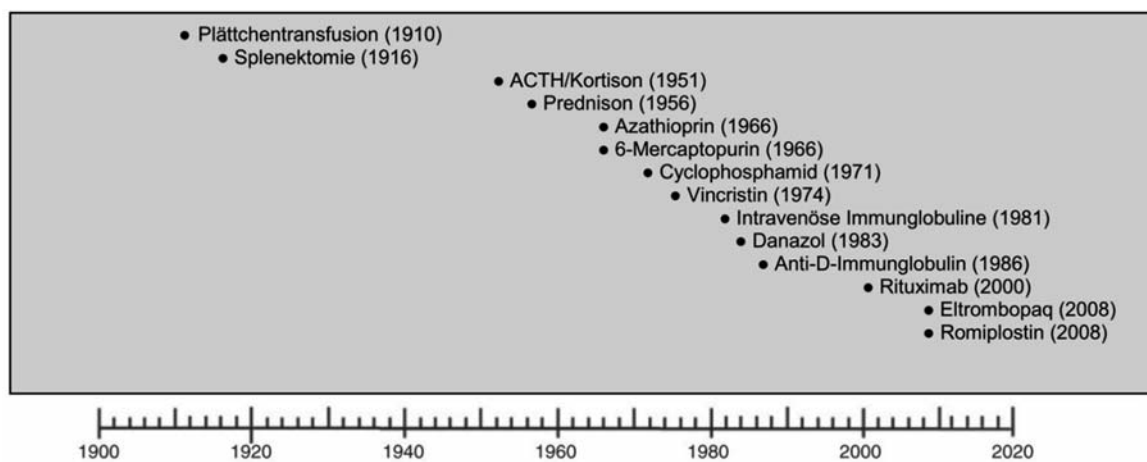


Abb. 1: Entwicklungen in der ITP-Therapie [mod. nach Collier, J Thromb Haemost 2011].

eine langfristige Heilung erreicht. Daher sind Thrombopoietin-Rezeptor-Agonisten (TPO-RA) entwickelt und zwischenzeitlich zugelassen worden, welche pathogenetisch nicht am Thrombozytenabbau, sondern an der eingeschränkten Thrombozytenproduktion ansetzen.

Indes ist nicht systematisch untersucht worden, ob Thrombozyten unter TPO-RA-Stimulation morphologisch oder funktionelle Unterschiede zu den durch native Stimulation generierten Thrombozyten aufweisen. Dies gilt insbesondere angesichts 3–6 % thromboembolischer Ereignisse unter TPO-RA-Gabe, was durch eine thrombozytäre Hypersensitivität und/oder Hyperaktivität (mit-)verursacht sein könnte.

phologie und -funktion durchgeführt.

Insgesamt konnten 91 Patienten, davon 50 Frauen (55 %) und 41 Männer (45 %), in die Studie eingeschlossen werden. Bei 22 Patienten unter TPO-RA-Behandlung (24,2 %, davon erhielten 20 Eltrombopag und 2 Romiplostin) und 69 unbehandelten Patienten (75,8 %) wurden 1100 Blutentnahmen (235 unter, 865 ohne TPO-RA-Behandlung) vorgenommen.

Die Analyse der Plättchenfunktion erfolgte mittels PFA 100<sup>®</sup> unter Verwendung der Messzellen Kollagen/Epinephrin (Koll/Epi) und Kollagen/ADP (Koll/ADP) sowie anhand der turbidimetrischen Methode nach BORN unter Verwendung der Agonisten Epinephrin, Kollagen und Ristocetin. Darüber hinaus

ter gp IIb/IIIa-Komplex) vor und nach Stimulation mit TRAP durchgeführt. Die statistische Auswertung erfolgte mittels des Chi-Quadrat-Test, Varianzanalyse sowie Mann-Whitney- und T-Test bei unabhängigen Stichproben.

## Ergebnisse

Die Thrombozytenzahl war bei Patienten unter TPO-RA-Gabe mit  $77.030 \pm 82.440$  Thrombozyten/ $\mu\text{L}$  signifikant höher als bei Patienten ohne Therapie ( $57.800 \pm 66.700$   $\mu\text{L}$ ,  $p < 0,005$ ). Darüber hinaus zeigte sich eine hochsignifikante Korrelation zwischen der Plättchenzahl und der Plättchenfunktionsanalyse mittels PFA 100<sup>®</sup> (Abb. 2). Die Verschlusszeit war jedoch unabhängig von einer TPO-RA-Behandlung (Koll/Epi ohne Therapie  $198 \pm 62$  vs.  $180 \pm 60$  sec,

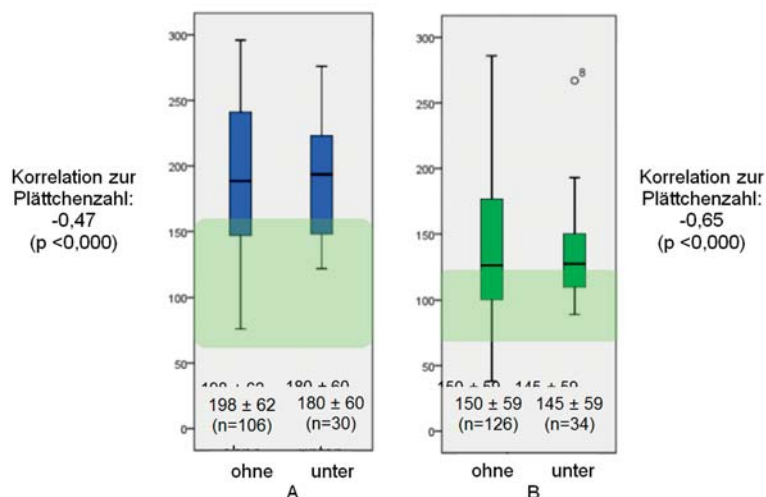


Abb. 2: Ergebnisse der Plättchenfunktionsanalyse PFA 100 Koll/Epi (A) und Koll/ADP (B), ohne und unter TPO-RA-Behandlung (Normbereich grün unterlegt).

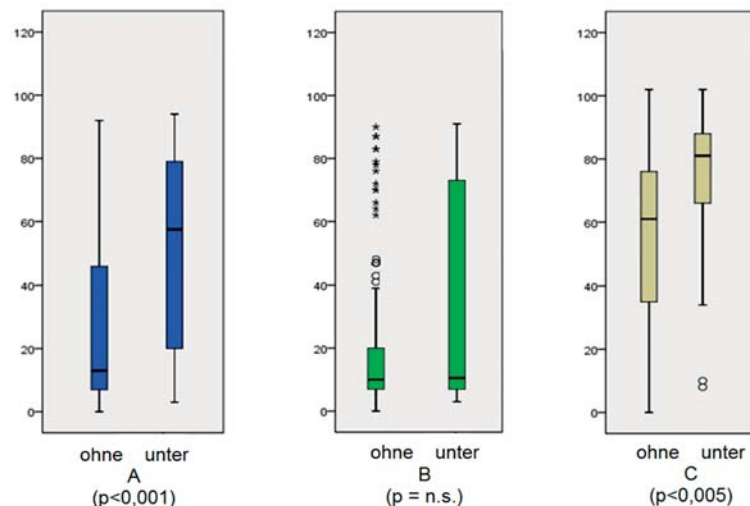


Abb. 3: Ergebnisse der Plättchenfunktionsanalyse nach BORN (Kollagen=A, Adrenalin=B und Ristocetin=C), ohne und unter TPO-RA-Behandlung.



Priv.-Doz. Dr. Mario von Depka Prondzinski

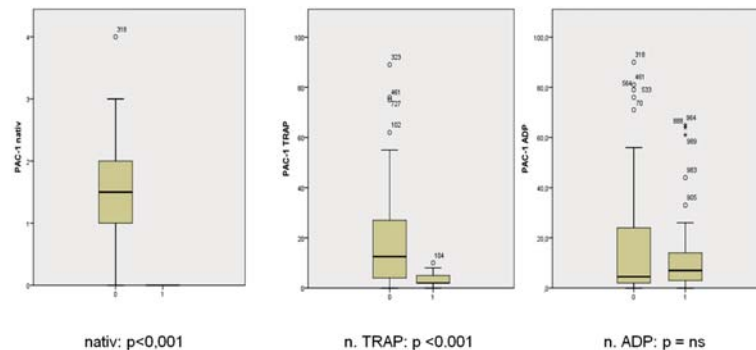


Abb. 4: Resultate der PAC-1-Expression nativ, nach TRAP bzw. ADP-Stimulation; ohne und unter TPO-RA-Behandlung.

$p = \text{n.s.}$  sowie Koll/ADP  $150 \pm 59$  vs.  $145 \pm 59$  sec,  $p = \text{n.s.}$ ). Dies gilt auch, wenn nach Thrombozytenzahl (mind.  $100.000/\mu\text{L}$ ) sowie Hämoglobin (mind.  $10 \text{ g/L}$ ) korrigiert wurde. Die Plättchenfunktionsanalyse nach BORN an Kollagen und Ristocetin ergab bei Patienten unter Behandlung ein hochsignifikant bzw. ein signifikant besseres Ergebnis (52 % bzw. 74 %) als bei Patienten ohne Behandlung (42 %,  $p < 0,001$  bzw. 58 %,  $p < 0,001$ ). Dabei wurden nur Analysen bei einer Thrombozytenzahl von mind.  $50.000/\mu\text{L}$  als Mindestwert unserer Messmethode, der noch ein normales Ergebnis erwarten lässt, einbezogen. Hinsichtlich der Analyse mit ADP zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen (Abb. 3).

Die durchflusszytometrische Analyse ergab für die Expression von gpIIb  $68 \pm 24$  % ohne Therapie vs.  $76 \pm 17$  % unter Therapie ( $p < 0,01$ ), von gpIIIa  $64 \pm 26$  vs.  $72 \pm 22$  %, von gpIV  $55 \pm 25$  vs.  $62 \pm 21$  % und gpIX  $58 \pm 24$  vs.  $67 \pm 19$  %, während die Expression von gpIIb nicht signifikant unterschiedlich war.

Hinsichtlich der Expression von PAC-1 wurden hochsignifikante niedrigere Expressionen nativ sowie nach Stimulation mit TRAP unter Therapie gemessen ( $1,6$  vs.  $0,1$ ,  $p < 0,01$  bzw.  $18$  vs.  $7$ ,  $p < 0,001$ , Abb. 4), während p-Selektin nativ ohne Therapie höher ( $23 \pm 22$  vs.  $10 \pm 10$ ,  $p = 0,01$ ), nach TRAP-Stimulation jedoch geringfügig niedriger exprimiert war als unter Therapie ( $75 \pm 25$  vs.  $85 \pm 18$ ,  $p = 0,01$ ). P-Selektin nach ADP-Stimulation war dagegen nicht signifikant unterschiedlich.

## Diskussion

Wir präsentieren die bislang umfangreichste Untersuchung zur Plättchensensitivität und -aktivität unter TPO-RA-Therapie. Unsere Ergebnisse zeigen, dass PFA-100<sup>®</sup> zwar

signifikant mit der Plättchenzahl korreliert, nicht jedoch mit der Therapie. Auch zeigten sich unter TPO-RA-Gabe keine verkürzten, unternormwertige Verschlusszeiten als Hinweis auf eine Hyperaktivität. Auch in der Aggregometrie nach Born zeigten sich teilweise Verbesserungen der Aggregationsmasse, allerdings stets innerhalb des Normbereichs, keine Unterschiede jedoch bei ADP.

Die Expression verschiedener gp-Rezeptoren war ebenfalls uneinheitlich, gemessene Unterschiede lagen im Bereich klinischer Irrelevanz. Auch die Expression von Aktivierungsmarkern (p-Selektin bzw. PAC-1) war uneinheitlich bzw. nicht signifikant unterschiedlich.

## Schlussfolgerungen

Somit konnten wir anhand von Untersuchungen zur Plättchenaktivierung und -aktivierbarkeit kein erhöhtes Thromboserisiko unter einer TPO-RA-Therapie aufzeigen. Die unter dieser Therapie beobachteten Thromboembolien scheinen daher nicht durch abberante Plättchenaktivierung oder -aktivierbarkeit, mithin abberante Thrombozyten verursacht zu sein.

\*Weitere Autoren: C. Detering, H.-C. Walldow, A. Henkel-Klene, M. Ekhlasi-Hundrieser

## KORRESPONDENZADRESSE

Priv.-Doz. Dr. med. Mario von Depka Prondzinski  
Werlhof-Institut GmbH  
Schillerstraße 23  
30159 Hannover  
mail@werlhof-institut.de

## PROGRAMMHINWEIS

Donnerstag, 2. Februar 2012  
09:15–11:15 Uhr  
Halle 9.2/D

## Thrombocytopenia

Vorsitz: Alberio L. (Bern), Stasi R. (London)

## INFO

Das umfangreiche  
MedReport-Archiv  
im Internet:

www.medreports.de



# Schwere und mittelschwere Hämophilie Körperliche Leistungsfähigkeit von Kindern und Jugendlichen unter prophylaktischer Substitutionstherapie



Marco Herbsleb

Marco Herbsleb, Jena

Eine zielgerichtete Trainingsplanung bedarf einer individuellen Diagnostik und Bewertung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Dies betrifft sowohl das Halte- und Stützsystem als auch die Leistungsfähigkeit des kardiopulmonalen Systems als wichtigste Voraussetzungen der körperlichen Aktivität.

Bislang liegen nur unzureichende, wissenschaftlich gesicherte Informationen darüber vor, wie körperlich leistungsfähig Kinder und Jugendliche mit Hämophilie unter prophylaktisch medikamentöser Substitution gegenwärtig sind. Daher wurde im Rahmen der vorliegenden Studie die körperliche Leistungsfähigkeit anhand verschiedener leistungsphysiologischer Parameter in den motorischen Grundbeanspruchungsformen Kraft, Ausdauer und Koordination untersucht und mit einer parallelisierten Kontrollgruppe verglichen. Besondere Aufmerksamkeit erfuhr hierbei die maximale und erstmals auch die submaximale aerobe Ausdauerleistungsfähigkeit.

## Methoden

Von insgesamt 36 initial eingeschlossenen männlichen Probanden wurden 14 Patienten mit Hämophilie (8 schwer und 6 mittelschwer; 11,7 ± 2,8 Jahre) und 14 hinsichtlich Alter, Körpermasse und Aktivitätsverhalten parallelisierte Kontrollprobanden (11,5 ± 2,7 Jahre) leistungsdiagnostisch untersucht.

Die Probanden unterzogen sich im Rahmen der Querschnittsstudie an zwei aufeinanderfolgenden Tagen einer posturographischen Untersuchung, einem 30-Sekunden-Einbeinstandtest, einer Erfassung der maximalen Flexions- und Extensionsmomente in den Kniegelenken sowie einer Beurteilung der aeroben Ausdauerleistungsfähigkeit mittels Spiroergometrie. Zusätzlich erfolgte eine Einschätzung der Gelenksituation anhand des Haemophilia Joint Health Scores.

## Ergebnisse

Die Patienten zeigten nur geringe Auffälligkeiten in den Sprung-, Knie- und Ellenbogengelenken, unterschieden sich aber dennoch im Gesamtscore von den Kontrollpersonen (Abb. 1;  $p < 0,01$ ). Die während des maximalen fahrradergometrischen Stufentests ermittelte, auf die fettfreie Körpermasse [ $\text{kg}^{0,67}$ ] bezogene Sauerstoffaufnahme der untersuchten Kinder und Jugendlichen mit Hämophilie zum Zeitpunkt des Belastungsabbruchs wie auch zu den Zeitpunkten des Auftretens der ventilatorischen Schwelle 1 und des respiratorischen Kompensationspunktes lagen signifikant unter den Werten der Kontrollgruppe ( $p < 0,01$ ). Die Patienten zeigten zudem eine verminderte Sauerstoff-

aufnahmeeffizienz als Ausdruck einer flacheren Oxygen Uptake Efficiency wie auch Oxygen Uptake to Work Rate Slope im Vergleich zu den Kontrollpersonen ( $p < 0,05$ ). Die fahrradergometrische Leistung an den respiratorischen Schwellen wie auch die maximal erreichte Leistung unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen.

Bei konstanten Belastungen im submaximalen Intensitätsbereich wurden auf allen Belastungsstufen signifikant höhere Werte des respiratorischen Quotienten (Abb. 2;  $p < 0,001$ ) und des Atemäquivalents für Sauerstoff ( $p < 0,001$ ) sowie niedrigere Werte des Sauerstoffpulses ( $p < 0,01$ ) in der Hämophiliegruppe beobachtet.

In der vorliegenden Studie konnten keine signifikanten gruppenspezifischen Unterschiede der maximal im Kniegelenk erzielten Flexions- und Extensionsmomente (Abb. 3 A, B) sowie deren Ratios gefunden werden. Auch hinsichtlich des Gleichgewichtsverhaltens und der Standregulation unterschieden sich beide Gruppen nicht signifikant.

## Diskussion

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass Kinder und Jugendliche mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie auch unter prophylaktischer Substitutionstherapie eine verminderte aerobe Kapazität und Sauerstoffaufnahmeeffizienz aufweisen und frühzeitig in eine verstärkte Nutzung des anaeroben Stoffwechsels übergehen. Andere motorische Hauptbeanspruchungsformen sind von vergleichbaren signifikanten Auffälligkeiten nicht betroffen. Die Gelenksituation der in dieser Studie untersuchten Patienten ist im Literaturvergleich als gut zu bewerten. Die Werte des Gelenkscores erreichen jedoch nicht diejenigen der gesunden Vergleichspersonen.

Aus den in diesen Untersuchungen gewonnenen Erkenntnissen wird Folgendes abgeleitet: Wegen ihrer verminderten aeroben Leistungsfähigkeit wird für Kinder und Jugendliche mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie eine frühzeitige Förderung der körperlichen Aktivität im moderaten Intensitätsbereich, einem Grundlagentraining

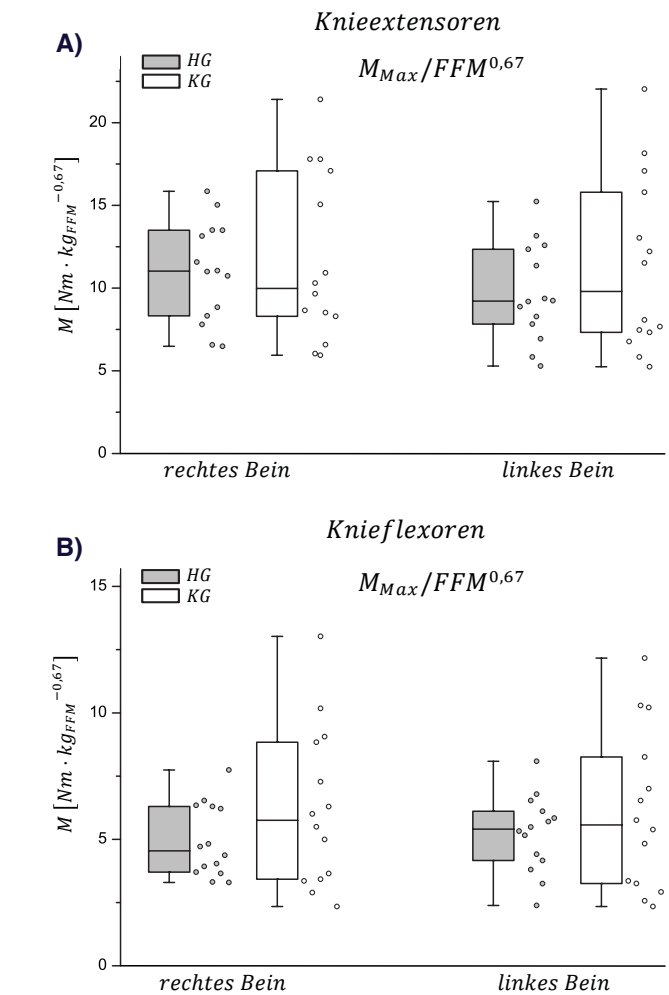


Abb. 3: Box- und Whisker-Plots der maximalen Drehmomente ( $M_{Max}$ ) der Knieextensoren (Abb. A) und Knieflexoren (Abb. B) für die Hämophilie- (HG) und Kontrollgruppe (KG). Die Daten sind dargestellt in Relation zur fettfreien Körpermasse (FFM) mittels allometrischer Skalierung (Exponent 0,67).

entsprechend, besonders empfohlen. Darüber hinaus sind auch die präventiven Trainingsempfehlungen für das Halte-, Stütz- und Bewegungssystem umzusetzen.

## KORRESPONDENZADRESSE

Marco Herbsleb  
Friedrich-Schiller-Universität Jena  
Lehrstuhl für Sportmedizin und Gesundheitsförderung  
Wöllnitzer Straße 42, 07749 Jena  
marco.herbsleb@uni-jena.de

## PROGRAMMHINWEIS

Mittwoch, 1. Februar 2012  
13:00–15:15 Uhr  
Halle 9.1.2

### The role of physical therapy in haemophilia

Vorsitz: Albisetti Manuela (Zürich), Raddatz Müller P. (Luzern)

## VERANSTALTUNGSHINWEIS

Donnerstag, 2. Februar 2012  
11:30–13:00 Uhr  
Workshop Room 2.1

## SATELLITENSYMPOSIUM

### Tumor und Thrombose – ein unterschätztes Problem

Vorsitz:  
Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Beer, Baden (CH)  
Prof. Dr. med. Meinolf Karthaus, München (D)

### Trousseau's Syndrom – pathophysiologische Grundlagen und Epidemiologie

Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Beer, Baden (CH)

### Thromboembolien bei Tumorpatienten – Risikoabschätzung und Leitlinienempfehlungen

Prof. Dr. med. Ingrid Pabinger-Fasching, Wien (A)

### Thromboseprophylaxe bei Tumorpatienten – heute und in Zukunft

Prof. Dr. med. Meinolf Karthaus, München (D)

Mit freundlicher Unterstützung der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

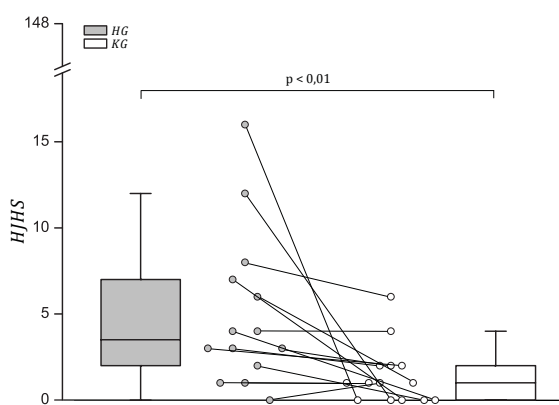


Abb. 1: Box- und Whisker-Plots des Haemophilia Joint Health Scores (HJHS – Version 1.0 mit einem Maximalscore von 148) der Hämophilie- (HG) und Kontrollgruppe (KG). Mit einem Strich verbundene Punkte kennzeichnen zugeordnete Paare.

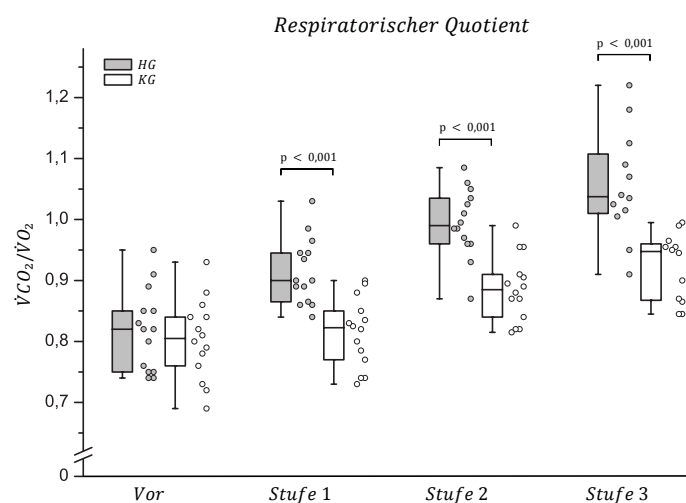


Abb. 2: Box- und Whisker-Plots des respiratorischen Quotienten ( $VCO_2/VO_2$ ) der Hämophilie- (HG) und Kontrollgruppe (KG) vor Belastungsbeginn sowie während der drei Stufen des submaximalen Tests. Vor Stufe 1 und Stufe 2:  $n=14$  je Gruppe; Stufe 3:  $n=12$  je Gruppe.

# Ergebnisse des deutschlandweiten Behandlerfragebogens Aggregationshemmung bei Patienten mit Hämophilie

Rosa Sonja Alesci, Frankfurt am Main\*



Dr. Rosa Sonja Alesci

**Die Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen wird bei der älter werdenden Hämophilie-Population eine zunehmende Herausforderung. Bei der durch die Hämophilie bestehenden Blutungsneigung stellt sich die Frage der adäquaten Thrombozytenaggregationshemmung und Antikoagulation bei diesen Patienten.**

Empfehlungen zur antithrombotischen Behandlung und Faktorsubstitution bei Patienten mit Hämophilie und kardiovaskulären Erkrankungen wurden 2009 [1–3] publiziert, randomisierte klinische Studien zu dieser Problematik bei Hämophiliepatienten existieren nicht.

## Methoden

Die Arbeitsgruppe „Hämophilie kontrovers“ führte eine Umfrage unter Hämophiliebehandlern in Deutschland durch mit dem Ziel, das Vorgehen zur Therapie bei Vorhofflimmern und koronarer Herzerkrankung anhand von 4 typischen Fallbeispielen abzufragen. Der Fragebogen wurde an mehr als 70 Hämophilie-Behandlungszentren verteilt. Die Daten wurden mit Hilfe des Programms „SurveyMonkey“ deskriptiv ausgewertet.

## Ergebnisse

38 Hämophiliebehandler haben an der Umfrage teilgenommen. Folgende Fachrichtungen waren vertreten: Innere Medizin mit z. T. Hämatologie (27), Transfusionsmedizin

(7), Labormedizin (3), Pädiatrie (1). Bei Patienten mit Vorhofflimmern, einem CHADS2-Score von 3 und mittelschwerer Hämophilie B würden 4 der Behandler ASS und eine Faktor-IX-Prophylaxe, 2 würden keine Antikoagulation empfehlen. 12 empfahlen ASS ohne Prophylaxe, 3 ASS und niedermolekulares Heparin bei höherer Faktor-Substitution. Dagegen würde bei einem Patienten mit milder Hämophilie A und einem CHADS2-Score von 1 von 4 Behandlern keine Antikoagulation durchgeführt werden; 13 würden ähnlich wie bei der Hämophilie B ASS 100 mg ohne dauerhafte Prophylaxe verordnen. Bei einem Patienten mit schwerer Hämophilie A, bei dem im Zusammenhang mit einer Substitution wegen Einblutung in das rechte Kniegelenk ein Nicht-ST-Hebungsmyokardinfarkt auftrat, würde eine Aufsättigung mit ASS und Clopidogrel ohne Katheterintervention und ohne Faktor-Substitution von keinem Behandler empfohlen. 3 Behandler empfahlen das gleiche Vorgehen mit Substitution von Faktor VIII. 35 wählten zur doppelten Thrombo-

zytenaggregationshemmung die Katheterintervention nach Gabe von Faktor-Konzentrat.

Bei einem 60-jährigen Patienten mit schwerer Hämophilie A mit ST-Hebungs-Myokardinfarkt (STEMI), Stent-Implantation und Aufsättigung mit ASS und Clopidogrel würden bei einer dualen Plättchenhemmung für 4 Wochen 3 Behandler eine Faktor-VIII-Prophylaxe mit einem Talspiegel von >1 %, 9 von >5 %, 7 von >30 % anstreben.

## Fallbeispiel

Ein 60-jähriger Patient mit schwerer Hämophilie A ohne Inhibitor führt eine Bedarfstherapie mit Faktor VIII durch. Er hat keine erkennbaren kardiovaskulären Risikofaktoren, aber erleidet einen STEMI. Unmittelbar nach Aufnahme ins Krankenhaus erhält er eine Therapie mit ASS 500 mg, Clopidogrel 600 mg und unfraktioniertem Heparin. Zusätzlich wurde ein FVIII-Präparat (50 IE/kg) gegeben. Im Anschluss daran erfolgt eine komplikationslose PTCA mit Stent-Implantation. Wie geht es am Morgen danach weiter?

- ASS 100 mg/d, Clopidogrel 75 mg/d, NMH in therapeutischer Dosierung (100 IE/kg KG 2x tgl.), Faktor-VIII-Konzentrat 20 IE/kg KG 2x tgl.: n=9
- ASS 100 mg/d, Clopidogrel 75 mg/d, kein NMH, Start Faktor-VIII-Prophylaxe (2000–3000 IE/kg KG 3x Woche): n=9
- ASS 100 mg/d, Clopidogrel 75 mg/d,

kein NMH, Faktor-VIII-Konzentrat 20 IE/kg KG 2x tgl.: n=3

- ASS 100 mg/d, kein Clopidogrel (trotz Stent-Implantation), kein NMH, Bedarfsbehandlung mit Faktor VIII wie zuvor auch: n=0

## Diskussion

Das Spektrum der Antworten war breit, die größte Übereinstimmung war bei der Akut-Intervention, die geringste Übereinstimmung bei der Behandlung des Vorhofflimmerns zu erkennen. Zum Teil entsprachen die Behandlungsvorschläge den Therapieempfehlungen, die in den letzten Jahren international publiziert wurden [1–3]. Eine deutschlandweite Registerstudie würde helfen, Standards für diese Patienten zu definieren.

Danksagung: Wir danken allen Hämophiliebehandlern für ihre Teilnahme an der Befragung. Der Workshop „Hämophilie kontrovers“ wird von Bayer Vital unterstützt.

\*Weitere Autoren: Andreas Tiede, MMH Hannover; Robert Klamroth, Vivantes Klinik Berlin; Katharina Holstein, Universitätsklinikum Hamburg; Manuela Krause, DKD Wiesbaden; Ronald Fischer, Universitätsklinikum Gießen; Sabine Struve, Universitätsklinikum Ulm; Ute Scholz, Praxis für Blutgerinnungsstörungen; Peter Staritz, SRH Hämophiliezentrum Heidelberg; Silvia Horneff, Universitätsklinikum Bonn; Johannes Oldenburg, Universitätsklinikum Bonn. Für die Arbeitsgruppe „Hämophilie kontrovers“

## LITERATUR

- 1 Mannucci PM et al. How I treat age-related morbidities in elderly persons with haemophilia. *Blood* 2009; 114 (26): 5256–63.
- 2 Schutgens R et al. Treatment of ischaemic heart disease in haemophilia patients: an institutional guideline. *Haemophilia* 2009; 15 (4): 952–8.
- 3 Mauser-Bunschoten E et al. Co-morbidity in the ageing haemophilia patient: the down side of increased life-expectancy. *Haemophilia* 2009; 15: 853–63.

## KORRESPONDENZADRESSE

Dr. med. Rosa Sonja Alesci  
JWG-Universität-Frankfurt  
Hämophiliezentrum Frankfurt  
Zentrum der Inneren Medizin III/  
Institut für Transfusionsmedizin  
Theodor-Stern-Kai 7  
60590 Frankfurt a. M.  
rosa.alesci@kgu.de

## PROGRAMMHINWEIS

Donnerstag, 2. Februar 2012  
13:45–15:45 Uhr  
Halle 9.2/D

**Ageing in haemophilia**  
Vorsitz: Dolan G. (Nottingham)

## IMPRESSUM

**HERAUSGEBER UND VERLAG**  
WILEY-BLACKWELL  
Blackwell Verlag GmbH  
A company of John Wiley & Sons, Inc.  
Rotherstraße 21, 10245 Berlin  
Tel.: 030 / 47 0 31-432  
Fax: 030 / 47 0 31-444  
medreports@wiley.com  
www.blackwell.de

**CHEFREDAKTION**  
Alexandra Pearl (-432)  
apearl@wiley.com

**REDAKTION**  
Rüdiger Zart (-431)  
ruediger.zart@wiley.com

**ANZEIGENLEITUNG**  
Rita Mattutat (-430)  
rita.mattutat@wiley.com

**SONDERDRUCKE**  
Barbara Beyer (-467)  
barbara.beyer@wiley.com

**VERLAGSREPRÄSENTANZ**  
Kerstin Kaminsky  
Bornfelsgasse 13  
65589 Hadamar  
Tel.: 06433 / 94 90 935  
Fax: 06433 / 94 90 936  
kerstin.kaminsky@t-online.de

**PRODUKTION**  
Schröders Agentur, Berlin  
www.schroeders-agentur.de

z.Zt. gültige  
Anzeigenpreisliste 25/2011

Einzelpreis: € 7,- zzgl. MwSt.  
Abonnement: € 238,- zzgl. MwSt.  
(45 Ausgaben jährlich)

Die Beiträge unter der Rubrik „Aktuelles aus der Industrie“ gehören nicht zum wissenschaftlichen Programm der Veranstaltung. Für ihren Inhalt sind die jeweiligen Autoren, Institutionen oder Unternehmen verantwortlich.

Angaben über Dosierungen und Applikationen sind im Beipackzettel auf ihre Richtigkeit zu überprüfen. Der Verlag übernimmt keine Gewähr.

Nr. 2/36. Jahrgang  
Berlin, im Januar 2012

ISSN 0934-3148 (Printversion)  
ISSN 1439-0493 (Onlineversion)

ZKZ 30371

www.medreports.de

WILEY-BLACKWELL

## ANKÜNDIGUNG

31. August bis 1. September 2012

### 3. Frankfurter Gerinnungssymposium

#### VERANSTALTUNGSORT

Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Campus Westend, Casino  
Theodor-Stern-Kai 7, Frankfurt am Main

#### TAGUNGSPRÄSIDENTEN

Prof. Dr. Viola Hach-Wunderle  
Leiterin der Sektion Angiologie  
Krankenhaus Nordwest, Frankfurt

Prof. Dr. Edelgard Lindhoff-Last  
Leiterin des Schwerpunktes Angiologie/Hämostaseologie  
Johann-Wolfgang-Goethe-Universitätsklinik Frankfurt

Prof. Dr. Rupert Bauersachs  
Direktor der Medizinischen Klinik IV – Angiologie  
Klinikum Darmstadt

#### VERANSTALTER

Schwerpunkt Angiologie/Hämostaseologie  
Johann-Wolfgang-Goethe-Universitätsklinik Frankfurt  
Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt  
Tel.: +49-69-6301-5096, Fax: +49-69-6301-7219  
www.gefaesszentrum-frankfurt.de

#### KONGRESSORGANISATION

Kongress- und MesseBüro Lentzsch GmbH  
Gartenstraße 29, 61352 Bad Homburg, Germany  
Tel.: +49-6172-6796-0, Fax: +49-6172-6796-26  
E-Mail: anja.ohlsen@kmb-lentzsch.de

www.gerinnungssymposium-frankfurt.de

## ANKÜNDIGUNG

20. bis 23. Februar 2013

### 57. Jahrestagung der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostase- forschung (GTH)



#### TAGUNGSORT:

Internationales Congress Center München (ICM)

#### TAGUNGSPRÄSIDENT

Prof. Dr. Michael Spannagl  
Klinikum der Universität München  
Max-Lebsche-Platz 32, 81377 München

#### WISSENSCHAFTLICHES PROGRAMM

Prof. Dr. Bernd Engelmann  
Universitätsklinikum Großhadern  
Marchioninistraße 15, 81377 München  
bernd.engelmann@med.uni-muenchen.de

#### TAGUNGSORGANISATION / CONGRESS ORGANISATION (PCO)

MCI Deutschland GmbH  
MCI – Berlin Office  
Markgrafenstraße 56  
10117 Berlin  
Tel.: +49-30-20-45 922, Fax: +49-30-20-45 950