

Technische Universität München
Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen
am Deutschen Herzzentrum München

Fakultät für Medizin

**Einfluss von Dabigatran im Vergleich zu Phenprocoumon auf die
ADP induzierte Thrombozytenfunktion bei Patienten mit
Vorhofflimmern (Dabi-ADP-1)**

Janina Ludwig

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Julinda Mehilli
2. Prof. Dr. Karl-Ludwig Laugwitz

Die Dissertation wurde am 06.06.2018 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 24.05.2019 angenommen.

Inhalt

Inhalt	1
Abkürzungsverzeichnis	3
1 Einleitung	6
1.1 Vorhofflimmern	6
1.2 Thromboembolische Komplikationen des Vorhofflimmerns	10
1.3 Antithrombotische Therapie von Vorhofflimmern	10
1.4 Vitamin K Antagonisten	14
1.5 Non Vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs)	16
1.6 Orale Antikoagulation und Thrombozytenaggregation	19
2 Zielsetzung der Arbeit	22
3 Methoden	23
3.1 Studiendesign	23
3.2 Studienpopulation	23
3.2.1 Einschlusskriterien	23
3.2.2 Ausschlusskriterien	23
3.3 Studienprotokoll	24
3.4 Laborverfahren	25
3.5 Studienendpunkte	26
3.6 Definitionen	26
3.7 Patientennachsorge – Follow Up	30
3.8 Statistische Auswertung	30
4 Ergebnisse	32
4.1 Basischarakteristika der Studienpopulation	32
4.2 Primärer Endpunkt	34

4.3 Sekundäre Endpunkte	35
5 Diskussion	39
6 Schlussfolgerung	45
7 Zusammenfassung	46
Literaturverzeichnis.....	47
Abbildungsverzeichnis	60
Tabellenverzeichnis	61
Danksagung.....	62

Abkürzungsverzeichnis

ABC = Age, biomarkers, clinical history

ADP = Adenosindiphosphat

ASS = Acetylsalicylsäure

ATRIA = Anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation

AUC = Area under the curve

BARC= Bleeding Academic Research Consortium

CABG= Coronary artery bypass graft

CHA₂DS₂-VASc = Congestive Heart Failure, Hypertension, Age (>75 Jahre), Diabetes Mellitus, Stroke/TIA, Vascular disease, Age (65-74 Jahre), Sex category

CHADS₂ = Congestive Heart Failure, Hypertension, Age (>75 Jahre), Diabetes mellitus, TIA/Stroke

CI = Konfidenzintervall

COPD = Chronisch obstruktive Lungenerkrankung

CV = Kardioversion

CYP450 = Cytochrom-P450-System

DAT = Duale antithrombozytäre Therapie

EHRA= European Heart Rhythm Association

EKG = Elektrokardiogramm

EMA = European Medicines Agency

FDA = Food and Drug Administration

GI = Gastrointestinal

HAS-BLED = Hypertonie, Abnormale Nierenfunktion, Schlaganfall, Blutung, labile INR-Einstellung, Alter >65 Jahre, Medikamente/Alkohol

HEMORR₂HAGES = Hepatic or renal disease, ethanol abuse, malignancy, older (age >75), reduced platelet count or function, rebleeding risk, hypertension, anaemia, genetic factors, excessive fall risk, stroke

INR = International normalized ratio

KHK = Koronare Herzkrankheit

LMWH = low molecular weight heparin = niedermolekulares Heparin

MEA = Multiple Electrode Aggregation

MI = Myokardinfarkt

NOACs = Non Vitamin K antagonist oral anticoagulants

NSAR = Nichtsteroidales Antirheumatikum

NSTEMI = Nicht-ST-Hebungsinfarkt

NYHA = New York Heart Association

OAK = Orale Antikoagulation

ORBIT = Outcomes registry for better informed treatment of atrial fibrillation

PTT = Partielle Thromboplastinzeit

PAR = Protease-aktivierter Rezeptor

RAAS-Kaskade = Renin-Angiotensin-Aldosteron-Kaskade

SD = Standardabweichung

STEMI = ST-Hebungsinfarkt

TIA = Transitorische ischämische Attacke

TXA₂ = Thromboxan A₂

VKA = Vitamin K Antagonisten

VKORC = Vitamin-K-Epoxid-Reduktase-Komplex

1 Einleitung

1.1 Vorhofflimmern

Vorhofflimmern ist die häufigste Form der supraventrikulären Arrhythmien mit einer Prävalenz von ca. 1 - 2 % in der Allgemeinbevölkerung. Mit dem Auftreten von Vorhofflimmern geht ein 5fach erhöhtes Schlaganfallrisiko sowie ein 3fach erhöhtes Risiko an einer Herzinsuffizienz zu erkranken, einher. Ebenso ist eine erhöhte Mortalität zu beobachten. Es tritt häufiger bei Männern als bei Frauen auf (Camm, Lip et al. 2012). Große epidemiologischen Studien, wie die Framingham Studie in den USA oder die Paisley Studie in Schottland konnten zeigen, dass die Prävalenz mit zunehmendem Alter ansteigt (Kannel, Abbott et al. 1982, Stewart, Hart et al. 2001, Camm, Kirchhof et al. 2010). Unter 55 Jahren tritt bei 0,1% Vorhofflimmern auf und steigt bei den über 80-jährigen auf 10% an. Es kann mit einem Anstieg der Prävalenz um den Faktor 2,5 in den nächsten 50 Jahren auf Grund der steigenden Lebenserwartung gerechnet werden (Go, Hylek et al. 2001, Camm, Kirchhof et al. 2010). Das Auftreten von Vorhofflimmern wird durch ein höheres Alter und kardiale Erkrankungen begünstigt. Das Lebenszeitrisko an Vorhofflimmern zu erkranken wird auf 25% geschätzt (Ball, Carrington et al. 2013). In Deutschland zählte 2015 Vorhofflimmern zu den vier häufigsten Hauptdiagnosen in den Krankenhäusern (Bundesamt 2015) und hat somit auch eine sozioökonomische Bedeutung. Einige Erkrankungen begünstigen das Auftreten von Vorhofflimmern und fördern die Progredienz. Diabetes mellitus gilt als eigenständiger Risikofaktor für das Auftreten von Vorhofflimmern. Ebenso zählen arterielle Hypertonie, Herzklappenerkrankungen, Vorhofseptumdefekte, angeborene Herzfehler, Adipositas, chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) und chronische Niereninsuffizienz zu den häufigen Begleiterkrankungen (Camm, Kirchhof et al. 2010). Weitere nicht-kardiale Auslöser für Vorhofflimmern kann übermäßiger Alkoholkonsum („Holiday-Heart-Syndrom“) (Ettinger, Wu et al. 1978) oder eine Hyperthyreose sein (Frost, Vestergaard et al. 2004, Camm, Kirchhof et al. 2010, Camm, Lip et al. 2012, Kirchhof, Benussi et al. 2016). Eine Normalisierung der Schilddrüsenparameter senkt das Risiko an Vorhofflimmern zu erkranken (Chaker, Heeringa et al. 2015). Ebenso wird eine

genetische Komponente diskutiert, die vor allem bei jüngeren Patienten eine Rolle spielt (Kirchhof, Benussi et al. 2016).

Die häufigsten Risikofaktoren für das Auftreten von Vorhofflimmern sind steigendes Alter, männliches Geschlecht, arterielle Hypertonie, Myokardinfarkt, Diabetes mellitus und Herzinsuffizienz (Benjamin, Levy et al. 1994).

Durch oben genannte Erkrankungen kommt es zu Umbauprozessen im Bereich des Vorhofs, die wiederum das Auftreten von Vorhofflimmern begünstigen (Camm, Lip et al. 2012, Kirchhof, Benussi et al. 2016). Ein Überblick über das Zusammenspiel von Risikofaktoren und begünstigender Umbauprozesse sind in Abbildung 1 dargestellt.

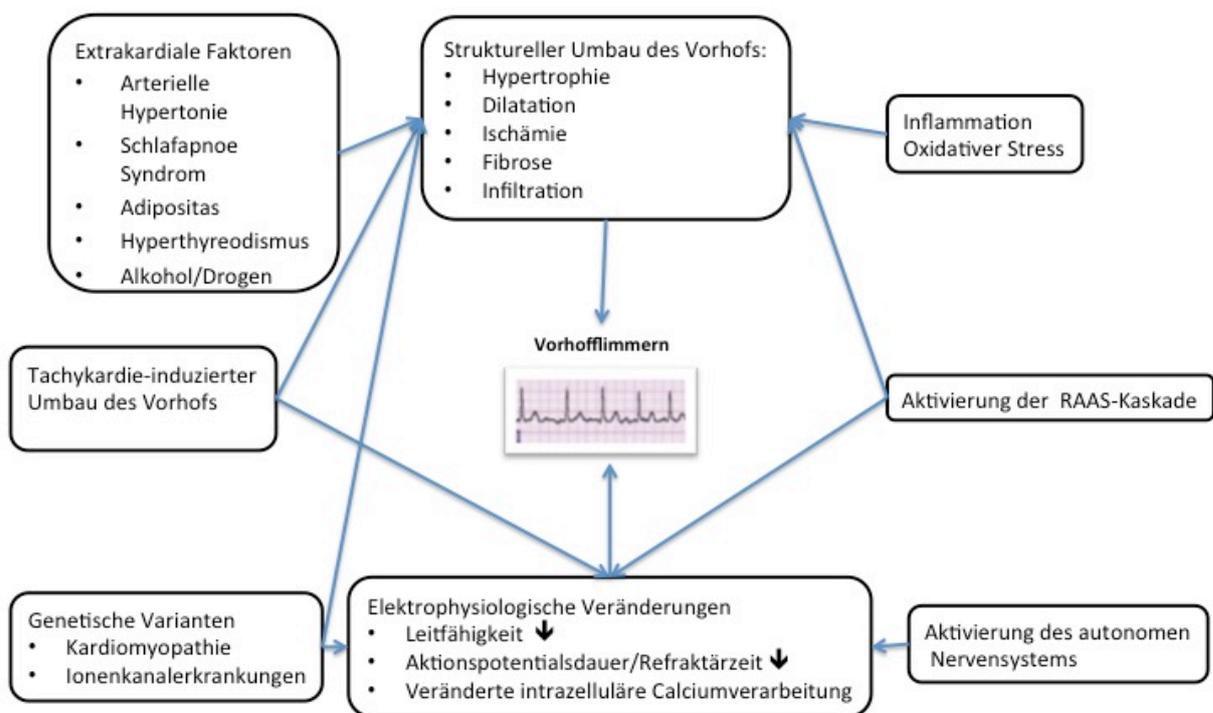


Abbildung 1: Risikofaktoren und Umbauprozesse im Rahmen von Vorhofflimmern adaptiert nach AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients with atrial fibrillation (January, Wann et al. 2014)

Die oben genannten Umbauprozesse fördern das Auftreten von Mikro-Reentry-Störungen. Unkoordinierte Vorhoferregungen in hoher Frequenz führen zu einem

Verlust der Vorhofpumpfunktion, das wiederum das Herzzeitvolumen reduziert (Wann, Curtis et al. 2011).

Es wird zwischen erstmals diagnostiziertem, paroxysmalem, persistierendem, lang anhaltend persistierend und permanentem Vorhofflimmern unterschieden. Paroxysmales Vorhofflimmern ist selbstlimitierend, meist innerhalb von 48 Stunden. Persistierendes Vorhofflimmern dauert meist länger als sieben Tage und kann aber medikamentös oder mittels elektrischer Kardioversion (CV) beendet werden. Dauert das Vorhofflimmern ein Jahr oder länger bis eine Therapieentscheidung zur Rhythmus-erhaltenden Behandlung feststeht, wird dies als lang anhaltend persistierendes Vorhofflimmern bezeichnet. Falls keine therapeutische Intervention erfolgreich ist, spricht man von permanenten Vorhofflimmern. Eine Übersicht der verschiedenen Typen von Vorhofflimmern zeigt Abbildung 2.

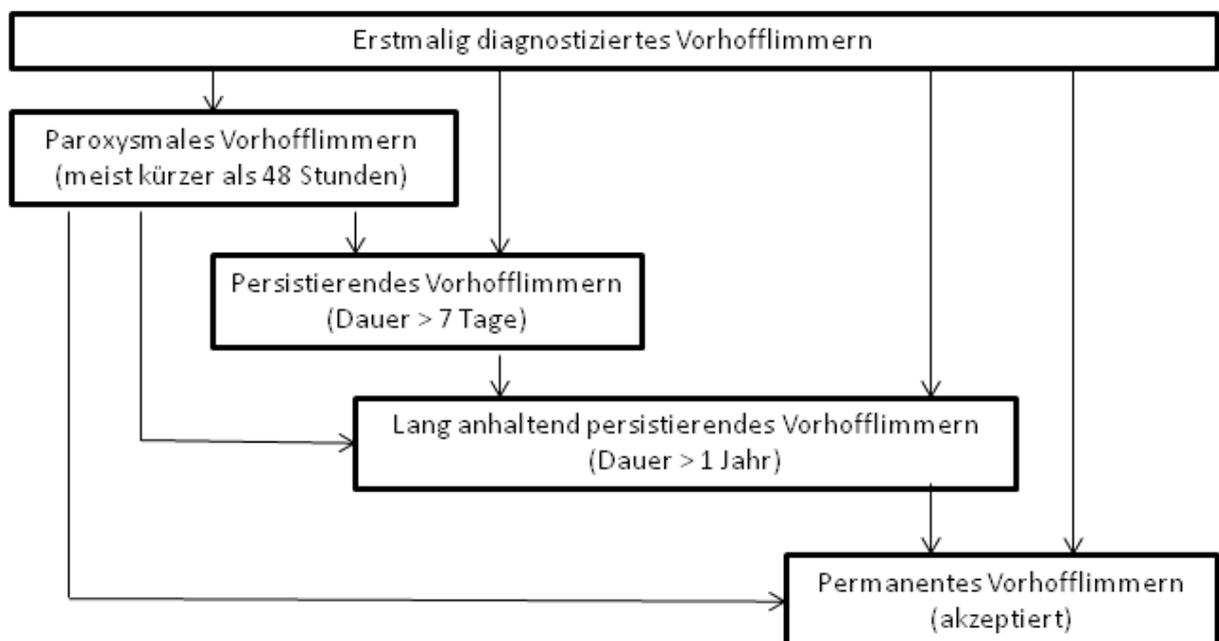


Abbildung 2: Typen von Vorhofflimmern adaptiert nach 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation (Kirchhof, Benussi et al. 2016)

Bei Vorhofflimmern können unterschiedliche Symptome auftreten. Manche Patienten haben gar keine Symptome, andere klagen über Palpitationen, Arrhythmien, Schwindelgefühl, Synkopen, Dyspnoe und eingeschränkte körperliche Belastbarkeit. Im Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung besteht eine eingeschränkte Lebensqualität (van den Berg, Hassink et al. 2001). Die Schwere der Symptome

kann mit dem modifizierten EHRA (European Heart Rhythm Association) Score klassifiziert werden, der in Tabelle 1 dargestellt ist. Die Schwere der Symptome, die durch Vorhofflimmern bedingt sind, werden beurteilt und in EHRA I bis IV eingeteilt. EHRA I bedeutet keine Symptome, EHRA IV schwerste Symptome mit stärkster Alltagseinschränkung.

EHRA-Klasse	Symptome
EHRA I	Keine Symptome
EHRA IIa	Leichte Symptome, normale Alltagstätigkeiten nicht beeinflusst
EHRA IIb	Mittelschwere Symptome, Alltagstätigkeiten nicht beeinflusst, Patient durch Symptome beunruhigt
EHRA III	Schwere Symptome, Alltagstätigkeiten beeinträchtigt
EHRA IV	Behindernde Symptome, Alltagstätigkeiten nicht mehr durchführbar

Tabelle 1: Modifizierte *EHRA Klassifikation* (Kirchhof, Benussi et al. 2016)

Für die Diagnosesicherung ist die Dokumentation im Elektrokardiogramm (EKG) notwendig:

- keine eindeutigen P-Wellen
- absolute Arrhythmie, das heißt irreguläre RR-Abstände
- Episode dauert mindestens 30 Sekunden (Kirchhof, Benussi et al. 2016).

Die Herzfrequenz ist bradykard, normofrequent oder tachykard (Camm, Lip et al. 2012). Vorhofflimmern geht mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einher. In der Framingham Studie konnte eine Verdopplung der Mortalität beobachtet werden (Benjamin, Wolf et al. 1998). Komplikationen sind Linksherzinsuffizienz, ausgelöst durch Tachyarrhythmie oder Bradyarrhythmie (Stewart, Hart et al. 2002), wobei es große Unterschiede in der Patientenpopulation gibt. Bei manchen liegt eine akute Tachykardiomyopathie vor, bei anderen kommt es zu keiner Beeinträchtigung der linksventrikulären Funktion (Camm, Kirchhof et al. 2010). Vorhofflimmern ist mit thromboembolischen Komplikationen bis hin zum Schlaganfall assoziiert (Wolf, Abbott et al. 1991).

1.2 Thromboembolische Komplikationen des Vorhofflimmerns

Durch Veränderung der Strömung und Fließgeschwindigkeit des Blutes auf Grund fehlender Vorhofkontraktion kann es zur Bildung von Vorhoffthromben bevorzugt im linken Herzhohr (> 90% bei nonvalvulärem Vorhofflimmern) kommen (Watson, Shantsila et al. 2009). Diese können zu systemischen Embolien oder Schlaganfällen führen. Vorhofflimmern ist ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten von ischämischen Schlaganfällen. Ungefähr 20% der Schlaganfälle werden durch Vorhofflimmern verursacht. Die Wahrscheinlichkeit einen Schlaganfall zu erleiden ist bei Patienten mit Vorhofflimmern 5mal höher als bei Patienten mit Sinusrhythmus (Hart, Benavente et al. 1999). Um diese gefürchtete Komplikation zu verhindern, ist bei Vorhandensein von Risikofaktoren, eine Antikoagulation notwendig.

1.3 Antithrombotische Therapie von Vorhofflimmern

Wichtige Säulen der Therapie von Vorhofflimmern ist die Herzfrequenzkontrolle, die rhythmuserhaltende Therapie sowie die antithrombotische Therapie (Kirchhof, Benussi et al. 2016). Nachfolgend wird auf die antithrombotische Therapie zur Schlaganfallprophylaxe näher eingegangen.

Bei Patienten mit Vorhofflimmern ist nach Risikoabschätzung eine orale Antikoagulation zur Schlaganfallprophylaxe erforderlich. Das Risiko einen Schlaganfall zu erleiden ist ungleichmäßig verteilt (Lip, Frison et al. 2010). Ein Schema zur Schlaganfall-Risikoabschätzung stellte der CHADS₂-Score dar: Beurteilt werden das Vorliegen von chronischer Herzinsuffizienz, arterieller Hypertonie, Alter, Diabetes mellitus, Schlaganfall (zweifach gewertet) (Camm, Kirchhof et al. 2010). Aktuell wird der CHADS₂-Score nicht mehr empfohlen (Kirchhof, Benussi et al. 2016). Ein ausführlicheres Schema ist der CHA₂DS₂-VASc-Score, der vor allem Patienten mit einem hohen Risiko einen Schlaganfall zu erleiden, identifiziert (Lip, Frison et al. 2010). In diesem Schema werden folgende Risikofaktoren beurteilt: Chronische Herzinsuffizienz (1 Punkt), Hypertonie (1 Punkt), Alter ≥75 Jahre (2 Punkte), Diabetes mellitus (1 Punkt), Schlaganfall/TIA (2 Punkte), vaskuläre Erkrankung (1 Punkt), Alter 65 bis 74 Jahre (1 Punkt), weibliches Geschlecht (1 Punkt). In Tabelle 2 ist der CHA₂DS₂-VASc-Score dargestellt.

Risikofaktor	Punktzahl
Herzinsuffizienz (Congestive heart failure/LV-dysfunction)	1
Hypertonie	1
Alter >75 Jahre	2
Diabetes mellitus	1
Schlaganfall/TIA	2
Gefäßerkrankungen (Vascular disease)	1
Alter 65-75 Jahre	1
Geschlecht weiblich (Sex category)	1

Tabelle 2: *CHA₂DS₂-VASc Score (Kirchhof, Benussi et al. 2016)*

Die maximale Punktzahl beträgt 9 Punkte. Das Schlaganfallrisiko steigt mit zunehmender Punktzahl, bei einem CHA₂DS₂-VASc-Score von 1 beträgt das Schlaganfallrisiko 1,3 % pro Jahr, mit maximaler Punktzahl von 9, liegt das Risiko bei 15,2 % pro Jahr. Das jährliche Schlaganfallrisiko anhand des CHA₂DS_s-VASc-Scores ist in Tabelle 3 dargestellt.

CHA₂DS₂-VASc-Score	Schlaganfallrisiko pro Jahr
1	1,3%
2	2,2%
3	3,2%
4	4,0%
5	6,7%
6	9,8%
7	9,6%
8	6,7%
9	15,2%

Tabelle 3: *Schlaganfallrisiko in Abhängigkeit des CHA₂DS₂-VASc Scores (Camm, Kirchhof et al. 2010)*

Bei einer Punktzahl von ≥ 1 bei Männern und ≥ 2 bei Frauen besteht die Indikation zur oralen Antikoagulation (Kirchhof, Benussi et al. 2016). Es konnte gezeigt werden, dass die relative Risikoreduktion durch einen Vitamin K Antagonisten im Vergleich zu ASS 39% beträgt (Hart, Benavente et al. 1999). Eine Therapie mit Thrombozyteninhibitoren (Acetylsalicylsäure und Clopidogrel) sollte nur in Ausnahmefällen angewendet werden. Zum Beispiel bei Medikamenten-unverträglichkeiten oder Ablehnung durch den Patienten (Camm, Lip et al. 2012). Die Thromboembolieprophylaxe wird unabhängig von der Art des Vorhofflimmerns empfohlen (Kirchhof, Benussi et al. 2016). Jede Therapie mit Antikoagulanzen birgt das Risiko für Blutungen. Es wurden verschiedene Blutungsrisiko – Scores entwickelt. Für die Einschätzung des Blutungsrisikos bei Patienten unter Therapie mit Vitamin K Antagonisten wird der HAS-BLED-Score angewendet. In diesen Risiko-Score fließen folgende klinische Variablen ein: arterielle Hypertonie, abnormale Leberfunktion, abnormale Nierenfunktion, Schlaganfall in der Anamnese, stattgehabte Blutung, labile INR-Werte, Alter >65 Jahre, Komedikation mit Thrombozytenaggregationshemmer/Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) und Alkoholabusus (Pisters, Lane et al. 2010). Nach Einschätzung des Blutungsrisikos kann beurteilt werden, wie häufig und intensiv die orale Antikoagulation überwacht werden sollte (Camm, Kirchhof et al. 2010). Weitere Blutungsrisiko-Scores sind der HEMORR₂-Score (Leber-bzw. Nierenerkrankung, Alkoholabusus, Malignom, Alter >75 Jahre, Thrombozytopenie oder Thrombozytopathie, Zustand nach stattgehabter Blutung, arterielle Hypertonie, Anämie, genetische Polymorphismen im CYP-System, ausgeprägte Sturzneigung und Schlaganfall) (Gage, Yan et al. 2006), der ATRIA-Score (Antikoagulation und Risiko-Faktoren) (Fang, Go et al. 2011), der ORBIT-Score (Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation) und der ABC-Bleeding Score (Alter, Biomarker, klinische Geschichte) (Hijazi, Oldgren et al. 2016). Basierend auf den verschiedenen Risiko-Scores können beeinflussbare und nicht beeinflussbare Blutungsrisikofaktoren unterschieden werden (Kirchhof, Benussi et al. 2016). Diese sind in Tabelle 4 aufgezeigt.

Beeinflussbare Blutungs-Risikofaktoren
Arterielle Hypertonie (vor allem bei systolischem Blutdruck >160 mmHg) ^{a,b,c}
Labile INR ^a oder INR < 60% der Zeit innerhalb des therapeutischen Bereichs
Für Blutungen prädisponierende Medikamente wie Thrombozytenaggregationshemmer und NSAR ^{a,d}
Alkoholabusus ^{a,b}
Möglicherweise beeinflussbare Blutungs-Risikofaktoren
Anämie ^{b,c,d}
Eingeschränkte Nierenfunktion ^{a,b,c,d}
Eingeschränkte Leberfunktion ^{a,b}
Reduzierte Thrombozytenzahl oder –funktion ^b
Nicht beeinflussbare Blutungs-Risikofaktoren
Alter (>65 Jahre ^a bzw. ≥75 Jahre ^{b,c,d})
Größere Blutungen in der Anamnese ^{a,b,c,d}
Früherer Schlaganfall ^{a,b}
Dialysepflichtige Niereninsuffizienz oder Z.n. Nierentransplantation ^{a,c}
Leberzirrhose ^a
Malignom ^b
Genetische Faktoren ^b
Biomarker-basierte Risikofaktoren
Hoch empfindliches Troponin ^e
Growth differentiation factor 15 ^e
Serum-Kreatinin/geschätzte Kreatin-Clearance ^e

Tabelle 4: *Beeinflussbare und nicht beeinflussbare Blutungsrisikofaktoren bei antikoagulierten Patienten auf Basis von Blutungs-Risikoscores*

^a abgeleitet aus dem HAS-BLED-Score, ^b abgeleitet aus dem HEMORR₂HAGES-Score, ^c abgeleitet aus dem ATRIA-Score, ^d abgeleitet aus dem ORBIT-Score, ^e abgeleitet aus dem ABC-Bleeding Score (Kirchhof, Benussi et al. 2016)

Bei der oralen Antikoagulation wurden häufig Vitamin K Antagonisten (VKA) eingesetzt, seit einiger Zeit gewinnen Non Vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) an Bedeutung (Armaganijan, Eikelboom et al. 2009, Olesen, Sorensen et al. 2015). Zu den NOACs zählen: Dabigatran, ein direkter Thrombininhibitor, Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban als Faktor Xa-Inhibitoren. Bei vielen Patienten wird die Therapie mit NOACs gegenüber Vitamin K Antagonisten favorisiert (Kirchhof, Benussi et al. 2016).

1.4 Vitamin K Antagonisten

Seit Jahrzehnten spielen Kumarine wie Warfarin, Acenocoumarol und Phenprocoumon eine wichtige Rolle bei der oralen Antikoagulation (Ansell, Hirsh et al. 2004). Alle VKAs haben ein Kumaringerüst, sie unterscheiden sich anhand der Substituenten. Die Strukturformel von Phenprocoumon ist in Abbildung 3 dargestellt.

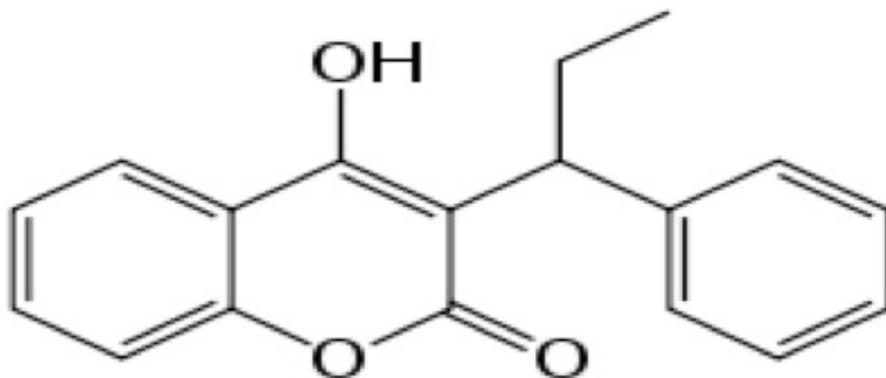


Abbildung 3: Strukturformel von Phenprocoumon adaptiert (Lin, Shen et al. 2013)

Das Schlaganfallrisiko wird durch eine Therapie mit Vitamin K Antagonisten um circa 62% bei Patienten mit Vorhofflimmern reduziert (Hart, Benavente et al. 1999).

Vitamin K Antagonisten hemmen kompetitiv den Vitamin-K-Epoxid-Reduktase-Komplex (VKORC), der die Regeneration von Vitamin K katalysiert. Als Kofaktor wird Vitamin K für die Gamma-Carboxylierung der Blutgerinnungsfaktoren II, VII, IX, und X, sowie für Protein C und S benötigt (Ansell, Hirsh et al. 2004). Diese Modifikation

der Blutgerinnungsfaktoren macht die Bindung mit Calcium-Ionen und die anschließende Bindung an negative geladene Phospholipide der Oberfläche möglich (Nelsestuen, Broderius et al. 1975). Ohne diese Reaktion ist keine effektive Hämostase möglich. Einen Überblick über die Gerinnungskaskade mit den Vitamin K abhängigen Faktoren, die rot dargestellt sind, ist in Abbildung 4 gezeigt.

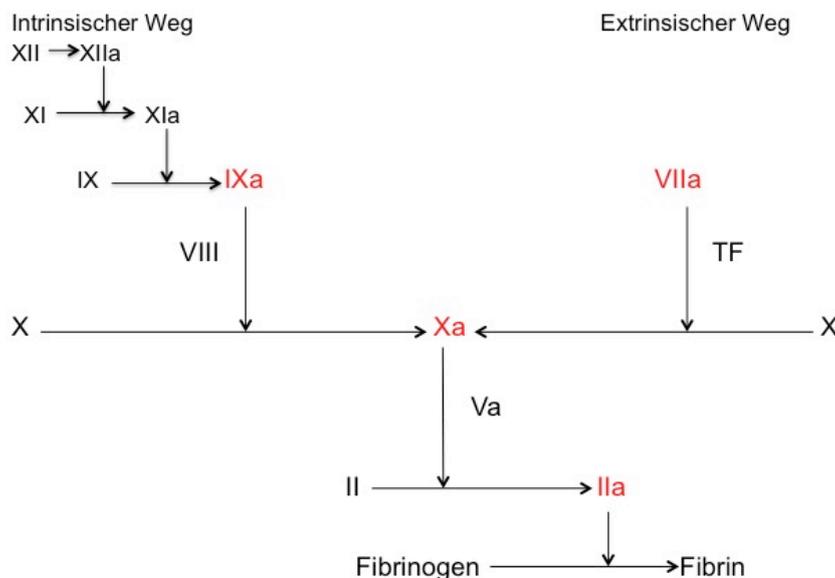


Abbildung 4: Überblick Gerinnungskaskade adaptiert (Iyer, Singh et al. 2012)

Der aktivierte Faktor Xa aktiviert Faktor V zu Faktor Va. Dieser wiederum überführt zusammen mit Faktor Xa, Calcium-Ionen und Phospholipiden Prothrombin (Faktor II) in das aktive Thrombin (Faktor IIa). Als nächster Schritt spaltet Thrombin Fibrinogen, wodurch Fibrinmonomere entstehen, die sich zu einem Fibrinnetz zusammenlagern (Di Nisio, Middeldorp et al. 2005).

Warfarin hat eine Halbwertszeit von 40 Stunden, Phenprocoumon von circa 144 Stunden. Beide Kumarin-Derivate werden über verschiedene Enzyme des CYP450 Systems metabolisiert. VKAs haben eine geringe therapeutische Breite und es bedarf einer regelmäßigen Kontrolle der Antikoagulation. Ein wichtiger Parameter stellt die International Normalized Ratio (INR) dar, eine standardisierte Form der

Thromboplastinzeit (Ansell, Hirsh et al. 2004). Der Zielbereich des INR- Wertes liegt bei Patienten mit Vorhofflimmern zwischen 2.0 und 3.0. Um innerhalb diesen Bereiches zu liegen, ist eine regelmäßige Kontrolle und Dosisanpassung der Medikation notwendig (Camm, Kirchhof et al. 2010). Ein Wert oberhalb dieses Zielbereiches erhöht das Blutungsrisiko, ein Wert darunter führt zu einer insuffizienten Antikoagulation und erhöhten Schlaganfallrisiko (Mitka 2012). Als Antidot kann Vitamin K verwendet werden (Armaganijan, Eikelboom et al. 2009). Zahlreiche Interaktionen mit Lebensmitteln oder anderen Medikamenten und der Einfluss von VKORC-Polymorphismen wurden beschrieben (Franco, Polanczyk et al. 2004, Rost, Fregin et al. 2004, Holbrook, Pereira et al. 2005). Dies führt dazu, dass bei den meisten Patienten in nur 60% der Zeit ein INR-Wert innerhalb des therapeutischen Bereiches liegt (Mitka 2012). Auf Grund der inter- und intraindividuellen Unterschiede, Medikamenten- und Lebensmittelinteraktionen, der häufigen Kontrollen und darauffolgenden Dosisanpassungen ist die Anwendung von VKAs aufwendig und führte zur Entwicklung neuer Substanzen zur Antikoagulation.

1.5 Non Vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs)

In den letzten Jahren wurden immer wieder neue zielgerichtete Antikoagulanzen zur Schlaganfallprophylaxe bei Patienten mit Vorhofflimmern erforscht und zugelassen (Heidbuchel, Verhamme et al. 2015). Als Beispiele für die neuen Antikoagulanzen sind Dabigatran, ein direkter Thrombininhibitor, Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban, Faktor Xa Inhibitoren zu nennen.

Im Weiteren soll auf Dabigatran (Pradaxa® Boehringer Ingelheim) näher eingegangen werden. Es handelt sich um einen direkten selektiven Thrombininhibitor mit einer Molekülgröße von 472 Da. Die Strukturformel ist in Abbildung 5 dargestellt.

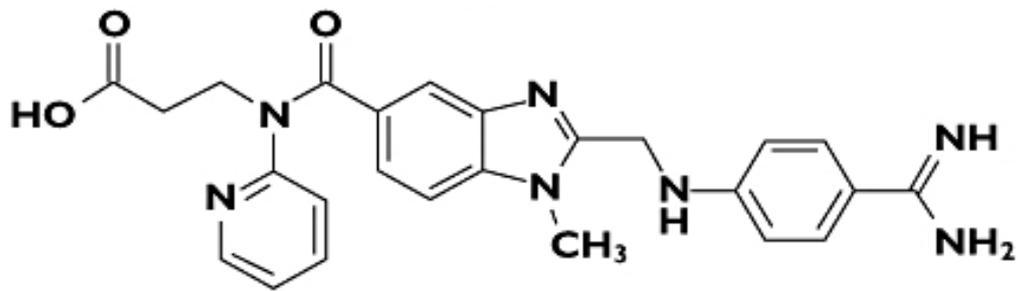


Abbildung 5: Strukturformel von Dabigatran adaptiert (Redondo, Martínez et al. 2011)

Substrate können an 3 verschiedenen Domänen an Thrombin binden: im aktiven Zentrum und in 2 weiteren Stellen, der Exosite 1 und Exosite 2 Region (Tulinsky 1996). Dabigatran bindet reversibel an das aktive Zentrum des Thrombins. Thrombin und seine Bindungsstellen sind in Abbildung 6 dargestellt.

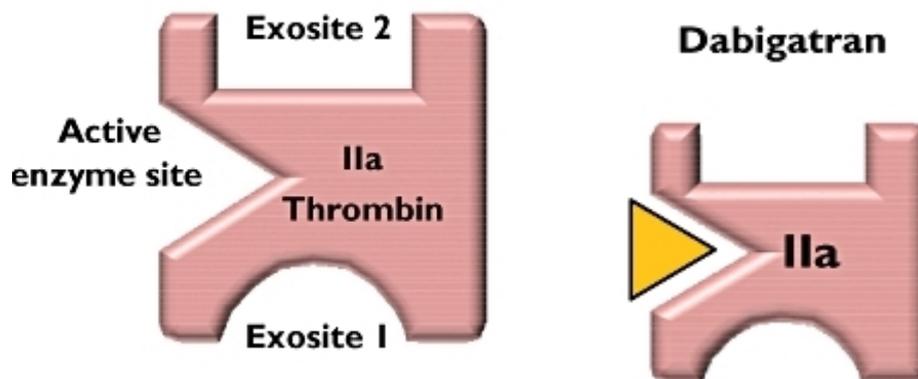


Abbildung 6: Bindungsstellen von Thrombin und Bindung von Dabigatran an Thrombin (Lee and Ansell 2011)

Thrombin (Faktor II) spielt eine zentrale Rolle in der Hämostase und wird schrittweise mit Hilfe einer Reihe von Proenzymen aktiviert. Die Gerinnungskaskade ist in Abbildung 4 [siehe oben] dargestellt. Aktiviertes Thrombin wandelt Fibrinogen zu Fibrin um, das für die Stabilisierung von Blutgerinnseln notwendig ist (Coughlin 2000). Zudem werden die Faktoren V, VIII und XI aktiviert, die wiederum die Bildung von Thrombin fördern. Faktor XIII, ebenfalls aktiviert von Thrombin, fördert die Quervernetzung des Fibrinnetzes, was zu einer Stabilisierung des Fibrinthrombus

führt (Di Nisio, Middeldorp et al. 2005). Thrombin hat eine direkte Wirkung auf Zellen (Coughlin 1998) und Einfluss auf die Permeabilität des Gefäßendothels und führt zu Thrombozytenaktivierung und – aggregation (Coughlin 2000). Dabigatran hemmt sowohl freies als auch fibrin gebundenes Thrombin (Lee and Ansell 2011).

Das orale inaktive Prodrug Dabigatran etexilate wird nach Resorption über zwei Zwischenstufen durch Esterasen in Leber und im Plasma in die aktive Form umgewandelt. Die orale Bioverfügbarkeit liegt bei 6-7% (Blech, Ebner et al. 2008), die Plasmahalbwertszeit bei 12 – 17 Stunden mit einem Peak zwei Stunden nach Einnahme. Die Elimination erfolgt zu 80% renal (Stangier and Clemens 2009), unabhängig vom Cytochrom P450 System (Blech, Ebner et al. 2008). Bei Komedikation mit starken P-Glykoproteinhemmern wie zum Beispiel Amiodaron, Chinidin oder Verapamil und P-Glykoproteininduktoren (Rifampicin, Johanniskraut, Carbamazepin und weitere) ist mit veränderten Plasmaspiegeln zu rechnen (Walenga and Adiguzel 2010). Ein regelmäßiges Monitoring wie bei den Vitamin K Antagonisten ist nicht notwendig. In der RE-LY- Studie (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) wurden Patienten mit nicht-valvulären Vorhofflimmern mit zwei Dosierungen Dabigatrans im Vergleich zu Warfarin untersucht. In dieser Studie wurden 18 113 Patienten über zwei Jahre beobachtet. Die Patienten wurden in drei Gruppen randomisiert. Eine Gruppe erhielt 110mg Dabigatran zweimal pro Tag, die andere 150mg Dabigatran zweimal am Tag und eine Warfarin-Gruppe. Schlaganfälle und Thromboembolien wurden bei Warfarin in 1,69% pro Jahr beobachtet, in der Gruppe, die 110mg Dabigatran erhielt 1,53%, in der Gruppe mit 150mg Dabigatran 1,11%. Beide Dabigatran-Dosierungen sind in der Schlaganfallreduktion nicht unterlegen ($p < 0,001$). Die 150mg Dosierung war Warfarin überlegen ($p < 0,001$). Hämorrhagische Schlaganfälle wurden in 0,38% im Jahr unter Warfarin-Therapie beobachtet, unter der Therapie mit 110mg Dabigatran in 0,12% pro Jahr ($p < 0,001$) und unter der Therapie mit 150mg Dabigatran in 0,10% pro Jahr ($p < 0,001$). Schwere Blutungen traten bei 3,36% pro Jahr in der Warfarin-Gruppe auf, 2,71% in der 110mg Dabigatran-Gruppe und 3,11% bei den Patienten mit 150mg Dabigatran. Schwere gastrointestinale Blutungen treten signifikant häufiger unter Therapie mit 150mg Dabigatran auf als mit Warfarin ($p < 0,0001$). Ausgewählte Studienendpunkte sind in Tabelle 5 dargestellt.

	Warfarin	110mg Dabigatran	150mg Dabigatran
Schlaganfall und Thromboembolien	1,69%pro Jahr	1,53% pro Jahr	1,11% pro Jahr
Schwere Blutungen	3,36% pro Jahr	2,71% pro Jahr	3,11 % pro Jahr

Tabelle 5: Studienendpunkte Schlaganfall, Thromboembolien und schwere Blutungen Warfarin im Vergleich zu 110mg Dabigatran und 150mg Dabigatran (Connolly, Ezekowitz et al. 2009)

Die Mortalität lag bei 4,13% pro Jahr in der Warfarin-Gruppe, bei 3,75% pro Jahr in der 110mg Dabigatran-Gruppe und 3,64% pro Jahr in der 150mg Dabigatran-Gruppe. Dyspepsie trat häufiger unter Therapie mit Dabigatran als mit Warfarin auf ($p < 0,001$). Bezüglich der möglichen Nebenwirkungen war eine Erhöhung der Transaminasen im Vergleich zu Warfarin nicht festzustellen (Connolly, Ezekowitz et al. 2009). Dies ist insofern von Bedeutung, da Ximelgatran, die Vorläufersubstanz von Dabigatran, nach vielversprechenden Studien wegen Lebertoxizität im Jahr 2006 vom Markt genommen wurde (Albers, Diener et al. 2005, Kaul, Diamond et al. 2005, Keisu and Andersson 2010).

Dabigatran wurde 2010 in den USA durch die Food and Drug Administration (FDA) für die Schlaganfallprophylaxe bei Patienten mit Vorhofflimmern zugelassen (FDA 2010). In Europa folgte die Zulassung 2011 durch die European Medicines Agency (EMA 2011). In einer großen Registerstudie konnte gezeigt werden, dass Dabigatran auch in diesem Register das Schlaganfallrisiko sowie das Auftreten von intrakraniellen Blutungen im Vergleich zu Warfarin reduziert. (Graham, Reichman et al. 2015).

1.6 Orale Antikoagulation und Thrombozytenaggregation

Thrombozyten können auf verschiedene Arten aktiviert werden. Ein Weg stellt die Exposition von subendothelialen Kollagen dar. Kollagen bindet über Glykoprotein VI auf der Oberfläche der Plättchen oder gebunden mit von Willebrand Faktor über Glykoproteinkomplex Ib-V-IX. Ein anderer Initiator ist Thrombin (Furie and Furie 2008), einer der stärksten Faktoren der Plättchenaktivierung (Davey and Luscher 1967). Thrombin reagiert mit dem Protease-aktivierten-Rezeptor (PAR) an der Thrombozyten-Oberfläche, ein G-Protein gekoppelter Rezeptor (Kahn, Nakanishi-

Matsui et al. 1999), und führt zur Ausschüttung von Adenosindiphosphat (ADP), Serotonin und Thromboxan A₂ (TXA₂), diese Faktoren aktivieren wiederum weitere Thrombozyten (Furie and Furie 2008). ADP bindet an P2Y1 und P2Y12-Rezeptoren, zwei Purin- Rezeptoren, an der Plättchen-Oberfläche. Bindet ADP an den P2Y12-Rezeptor kommt es G_i-vermittelt zur Inhibition der Adenylatzyklase und dadurch zur Aktivierung weiterer intrazellulärer Signalwege, dies führt zu einer Verstärkung der Thrombozytenaggregation. Eine zusätzliche Plättchenaktivierung wird über den P2Y1-Rezeptor G_q-vermittelt induziert (Dorsam and Kunapuli 2004). Der P2Y12 Rezeptor stellt eine wichtige Angriffsstelle für die medikamentöse Thrombozytenaggregationshemmung wie Clopidogrel dar. Die Aktivierung des GP IIb/IIIa-Rezeptors, ermöglicht eine Bindung mit Fibrinogen und induziert somit eine stabile Quervernetzung der Thrombozyten (Davi and Patrono 2007, Kehrel 2008). Eine stark vereinfachte Darstellung von ausgewählten Rezeptoren auf der Oberfläche von Thrombozyten mit dem jeweiligen Thrombozytenaggregationshemmer ist in Abbildung 7 dargestellt.

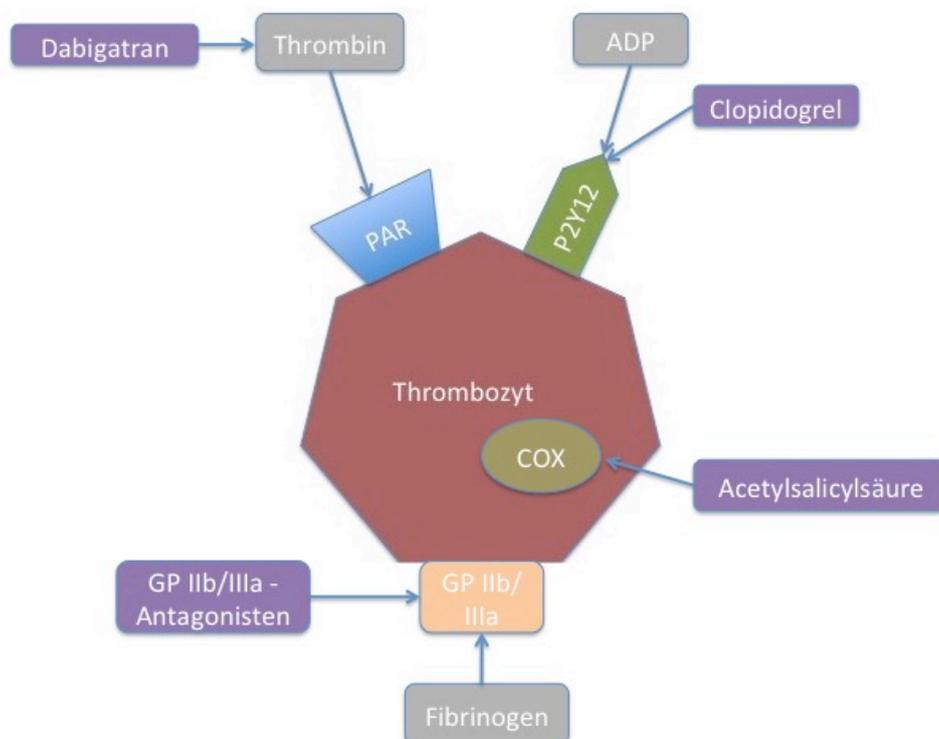


Abbildung 7: Vereinfachte Darstellung von ausgewählten Rezeptoren auf der Oberfläche von Thrombozyten adaptiert (Kehrel 2008)

Durch Dabigatran als Thrombininhibitor sind Signalwege zur Thrombozytenaktivierung und -aggregation blockiert und dadurch könnte es zu einer Beeinträchtigung der Plättchenfunktion kommen (Muller, Massberg et al. 2002). Bislang gibt es nur einige in-vitro Studien bzw. Studien an gesunden Probanden, die den Effekt von Dabigatran auf die Plättchenfunktion untersuchten. Diese zeigten eine Inhibition durch Dabigatran von Thrombin und der von Thrombin induzierter Plättchenaggregation (Wienen, Stassen et al. 2007). Unter subtherapeutischer Dosierung bzw. therapeutischer Dosierung wurden in verschiedenen Plättchenfunktionsmessungen unterschiedliche Ergebnisse in in-vitro Studien gemessen (Eller, Busse et al. 2014). Während Phenprocoumon unter Monotherapie keinen Einfluss auf die ADP induzierte Thrombozytenfunktion hatte, zeigte sich bei Bivalirudin, ein anderer direkter Thrombininhibitor, eine Inhibierung der ADP induzierten Plättchenfunktion (Anand, Kim et al. 2007). Plättchenfunktionsmessungen nehmen zunehmend Einzug in die klinische Routine, da beobachtet wurde, dass unter dualer antithrombozytärer Therapie (DAT) mit Acetylsalicylsäure und Clopidogrel mit zu starker oder zu schwacher Thrombozytenaggregationshemmung unerwünschte klinischen Komplikationen beobachtet wurden (Sibbing, Byrne et al. 2011). Es konnte gezeigt werden, dass die ADP vermittelte Plättchenfunktion, gemessen mit „multiple electrode platelet aggregometry“ (MEA), ein Parameter für die Effektivität der Clopidogreltherapie ist. „Low-Responder“ (>467 AU x min) haben ein höheres Risiko für ischämische Komplikationen wie zum Beispiel einer Stent-Thrombose nach Koronarstent-Implantation (Sibbing, Braun et al. 2009). Auf der anderen Seite stehen die Patienten mit einem verstärkten Ansprechen auf Clopidogrel, das zu höheren Blutungsraten führt (Sibbing, Schulz et al. 2010, Sibbing, Steinhubl et al. 2010). Bei einer zunehmenden Anzahl von Patienten mit DAT ist zusätzlich eine orale Antikoagulation indiziert, um thrombembolische Komplikation zu verhindern. Diese Triple – Therapie führt zu einem Anstieg der Blutungskomplikationen (Hansen, Sorensen et al. 2010).

2 Zielsetzung der Arbeit

In der vorliegenden Studie soll der Einfluss von Dabigatran im Vergleich zu Phenprocoumon auf die ADP vermittelte Thrombozytenaggregation bei Patienten mit Vorhofflimmern untersucht werden.

Zusätzlich soll der Einfluß von Dabigatran im Vergleich zu Phenprocoumon auf weitere Mediatoren wie ADPtest HS-, TRAP-6- und die Kollageninduzierte Thrombozytenfunktion bestimmt werden.

3 Methoden

3.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um einen prospektiven randomisierten open label Vergleich zwischen Dabigatran und Phenprocoumon auf die ADP induzierte Thrombozytenfunktion bei Patienten mit Vorhofflimmern

The “Impact of Dabigatran and phenprocoumon on the ADP induced platelet aggregation in patients with atrial fibrillation” study (Dabi-ADP-1).

Clinical Trials gov identifier: NCT01339819

3.2 Studienpopulation

Zwischen April 2011 und Juni 2012 wurden 70 Patienten im Deutschen Herzzentrum München eingeschlossen.

3.2.1 Einschlusskriterien

Folgende Patienten wurden eingeschlossen:

- Patienten mit Vorhofflimmern und Indikation zur oralen Antikoagulation
- 18 Jahre und älter
- $INR \leq 1,3$
- Eigenhändig unterschriebene Einverständniserklärung oder Unterschrift des rechtlichen Betreuers

Die Ethik-Kommission stimmte dem Studienprotokoll zu. Die Studie wurde gemäß den Vorgaben der Deklaration von Helsinki und der International Conference on Harmonization Good Clinical Practices konzipiert.

3.2.2 Ausschlusskriterien

- Kürzlich vorangegangenes thromboembolisches Ereignis und/oder ein hohes Risiko hierzu (mechanische Herzklappe, Lungenembolie, tiefe Beinvenenthrombose oder ein linksventrikulärer Thrombus), das eine überbrückende Therapie mit unfraktioniertem Heparin oder LMWH notwendig macht

- INR >1.3
- Aktuelle, innerhalb der letzten 2 Wochen, oder in den nächsten 2 Wochen geplante Therapie mit Clopidogrel
- Kontraindikation zur oralen Antikoagulation
- Aktive Blutung oder ein hohes Blutungsrisiko, hämorrhagische Diathese, kürzlich vorangegangenes Trauma oder Operation im letzten Monat, anamnestisch intrakranielle Blutung oder intrakranielle Gefäßmalformationen, V.a. Aortendissektion
- Kardiogener Schock
- Schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30ml/min)
- Leberinsuffizienz (Child Pugh B oder C) oder eine Erhöhung der Transaminasen über dem zweifachen der Norm
- Schwangerschaft (bei Frauen im gebärfähigem Alter ist ein Schwangerschaftstest verpflichtend)
- Allergie bzw. Unverträglichkeit gegenüber der Studienmedikation
- Alter <18 Jahren
- Aktuelle Therapie mit Dabigatran, Ketokonazol, Amiodaron, Chinidin, Rifampicin, Johanniskraut, Verapamil, Carbamazepin
- Geplante Operation in den nächsten 2 Wochen, die eine Pause der Antikoagulation notwendig macht
- Relevante hämatologische Abweichungen: Hämoglobin <10g/dl, Thrombozytenzahl <100x10⁹ oder >600x10⁹
- Vorausgegangene Teilnahme an dieser Studie
- Unmöglichkeit des Patienten dem Protokoll zu folgen

3.3 Studienprotokoll

Randomisiert wurden Patienten die alle Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllten. Die Patienten wurden mit Hilfe eines verschlossenen Umschlages, in dem die Studienmedikation vermerkt war, per Zufall in eine der beiden Behandlungsgruppen eingeteilt. Die Studienmedikation wurde computergesteuert den Randomisierungsnummern vor Beginn der Studie zugewiesen und in dem Umschlag vermerkt. Die eine Gruppe erhielt für zwei

Wochen Phenprocoumon nach Ziel-INR von 2.0-3.0, die andere Gruppe Dabigatran 150mg zweimal pro Tag. Die orale Einnahme von Phenprocoumon oder Dabigatran wurde am Randomisierungstag begonnen. Die Studienmedikation wurde vom Deutschen Herzzentrum zu Verfügung gestellt. Die weitere medikamentöse Therapie (zum Beispiel ASS, Betablocker, ACE-Inhibitoren, Protonenpumpen-Inhibitoren, etc.) legte der behandelnde Arzt fest und wurde weitergeführt.

Die Patienten wurden 14 Tage nach Randomisierung zu einem klinischen Follow-Up mit Blutabnahme in die Ambulanz des Deutschen Herzzentrum Münchens einbestellt. Die Phenprocoumon-Therapie wurde nach Beendigung der Studie fortgesetzt. Patienten mit Dabigatran-Therapie wurden auf Phenprocoumon umgestellt, dabei wurde Dabigatran für zwei bis drei Tage abhängig von der Nierenfunktion überlappend weiter gegeben.

3.4 Laborverfahren

Für die Blutentnahme wurde die Vene in der Ellenbeuge punktiert. Als Probebehältnisse dienten für die Plättchen-Aggregation Plastikröhrchen mit Lepirudin, EDTA- Röhrchen für die Blutbild-Bestimmung und für PTT und INR Citrat-Röhrchen. Die Plättchenaggregation im Vollblut wurde mit einer weiterentwickelten Form der Impedanzaggregometrie, der Methode der „multiple electrode aggregation“ (MEA) im Multiplate®-System (Roche Diagnostics, Basel, Schweiz) analysiert. Durch Anlagerung von Blutplättchen an die Elektroden, kommt es zu einer Veränderung des Widerstandes, der kontinuierlich bestimmt wird. Die Plättchenaggregation wird in Zeit [min] und in „Aggregation Units“ [AU] gemessen. Zusätzlich wird die Velocity (Aggregation pro Zeit) ermittelt. Die Ergebnisse werden als „Area under the curve=AUC“ in der Einheit [AU*min] angegeben (Dynabite , Sibbing, Braun et al. 2008). Die ADP induzierte Thrombozytenfunktion wurde mittels des ADPtests und einer ADP Konzentration von 6,4µmol/l durchgeführt (Sibbing, Braun et al. 2008). Weitere Thrombozytenfunktionsmessungen mit Multiplate®:

- ADPtestHS: 6,4µmol/l ADP und Zugabe von 9,4nmol/l Prostaglandin E1
- TRAPtest: Zugabe von 32µmol/l TRAP-6
- COLtest: Zugabe von 3,2µg/ml Kollagen (Dynabite).

Alle Materialien, die zur Plättchenfunktionsmessung benutzt wurden, stammen vom Hersteller.

Zusätzlich wurden als Koagulationsparameter INR, PTT und Thrombin-Gerinnungszeit bestimmt.

3.5 Studienendpunkte

Der primäre Endpunkt der Studie war die ADP induzierte Thrombozytenaggregation bei Patienten mit Vorhofflimmern, die mit Dabigatran im Vergleich zu Phenprocoumon für einen Zeitraum von 14 Tagen behandelt wurden.

Die sekundären Endpunkte waren Plättchenfunktionstests, wie ADPtest HS-, TRAP-6- und Kollagen-induzierte Thrombozytenfunktion bei Patienten behandelt mit Dabigatran versus Phenprocoumon nach 14 Tagen.

Die randomisierten Patienten wurden innerhalb der zweiwöchigen Studiendauer bezüglich weiterer klinischer Ereignisse wie Tod (unabhängig der Ursache), Schlaganfall, Myokardinfarkt und Blutungen überwacht.

3.6 Definitionen

Schlaganfall

Ein Schlaganfall ist ein akutes neurologisches Geschehen mit einer Dauer von mehr als 24 Stunden und mit fokalen Zeichen ohne Hinweis auf eine andere Genese. Es wird zwischen hämorrhagischem und ischämischem Insult unterschieden. Die Diagnose wird mittels Computertomographie oder Magnetresonanztomographie des Kopfes gestellt.

Transitorisch ischämische Attacke

Transitorische Ischämische Attacke (TIA) ist definiert als fokale neurologische Ausfallerscheinung, die mehr als 30 Sekunden und weniger als 24 Stunden andauert (N.U. 1990).

Myokardinfarkt

Myokardinfarkt wurde anhand der TIMI Kriterien definiert.

Bei einem akuten ST-Hebungsinfarkt (STEMI) müssen die Kriterien 1 und 2 und 3 oder 4 zutreffen:

- 1) Vorhandensein von ischämiespezifischen ST-Streckenhebungen $\geq 0,1\text{mV}$ in zwei oder mehr benachbarten EKG-Ableitungen, die nicht durch andere Erkrankungen wie zum Beispiel einer akuten Perikarditis oder eines ventrikulären Aneurysmas erklärbar wären
- 2) Typische Symptomatik
- 3) Erhöhte Herzenzyme (CK-MB $>$ Normbereich oder CK $>$ 2x Normbereich oder erhöhtes Troponin)
- 4) Neu aufgetretene Q-Zacken

Bei einem akuten Nicht ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) müssen die Punkte 1 und 2 und 3 oder 4 zutreffen:

- (1) keine ST-Streckenhebungen $\geq 0,1\text{mV}$ in 2 oder mehr benachbarten EKG Ableitungen
- (2) klinische Symptomatik entspricht einem Myokardinfarkt
- (3) erhöhte Herzenzyme (CK-MB $>$ Normbereich, bzw. CK-Erhöhung $>2 \times$ über dem Normbereich oder erhöhtes Troponin) über 24 h bei einsetzender Symptomatik
- (4) neu aufgetretene Q-Zacke

Bei einem vorangegangenen Myokardinfarkt muss eines der Kriterien zutreffen:

- 1) In der Krankenakte dokumentierter Myokardinfarkt
- 2) Q-Zacken in 2 benachbarten EKG-Ableitungen
- 3) Der Patient beschreibt typische AP-Symptomatik, die eine einwöchige stationäre Therapie nach sich zog, in der dem Patienten die Diagnose eines Myokardinfarkt mitgeteilt wurde (TIMI 2008).

Blutungen

Blutungen wurden nach den TIMI Kriterien kategorisiert. Leichte Blutungen sind klinisch sichtbare Zeichen einer Blutung mit einem Hämoglobin–Abfall von 3-5 g/dl. Schwere Blutungen sind intrakraniell lokalisiert oder klinisch signifikante Blutungen mit einem Hämoglobin-Abfall von mehr als 5 g/dl (TIMI 2008). Zusätzlich wurden die Blutungen nach den BARC-Kriterien klassifiziert. Bei Typ 0 gibt es keinen Hinweis auf eine Blutung. Typ 1 bezeichnet eine Blutung die keiner medizinischen Therapie bedarf, kann aber zum selbständigen Abbruch der Studienmedikation ohne Konsultation eines Arztes führen. Eine Blutung die eine medizinische Intervention bedarf, zum Absetzen der Studienmedikation führt und nicht den Typen 3,4 oder 5 zugerechnet werden kann, ist Typ 2. Klinisch sichtbare, mit einem Hb-Abfall einhergehende Blutungen, die mit einer spezifischen Therapie einhergehen sind dem Typ 3 zuzurechnen. Beispiele wären Blutungen mit Transfusionsbedarf, Perikardtamponade, Blutungen die zu operativen Intervention führen oder intrakranielle Blutungen. Typ 4 sind CABG- assoziierte Blutungen und Typ 5 bezeichnet Blutungen, die letal enden (Mehran, Rao et al. 2011).

Für die Baseline - Charakterisika werden folgende Definitionen verwendet:

Arterielle Hypertonie

Als Hypertonie wird ein systolischer Blutdruck ≥ 140 mmHg, ein diastolischer Blutdruck ≥ 90 mmHg zu mehreren Zeitpunkten laut den WHO Kriterien (Chalmers, MacMahon et al. 1999) oder die aktuelle Therapie mit antihypertensiven Medikamenten bezeichnet.

Diabetes mellitus

Diabetes mellitus beinhaltet die Therapie mit Insulin oder eines oralen Antidiabetikums. Patienten mit diätischer Therapie wird die Diagnose Diabetes mellitus gestellt bei: einem nüchtern Glucose-Wert von 126 mg/dl im Plasma oder 110 mg/dl im Vollblut oder ein pathologischer Glucose-Toleranztest (N.U. 2017).

Hypercholesterinämie

Eine Hypercholesterinämie lag vor bei einem Gesamt-Cholesterin von mehr als 200mg/dl oder der Therapie mit Cholesterin-Senkern.

CHA₂DS₂-VASc-Score

Der CHA₂DS₂-VASc-Score dient der Einschätzung des Risikos eines Schlaganfalles bei Patienten mit Vorhofflimmern (Lip, Frison et al. 2010). Er beinhaltet folgende Faktoren: Chronische Herzinsuffizienz (1 Punkt), Hypertonie (1 Punkt), Alter ≥ 75 Jahre (2 Punkte), Diabetes mellitus (1 Punkt), Schlaganfall/TIA (2 Punkte), vaskuläre Erkrankung (1 Punkt), Alter 65 bis 74 Jahre (1 Punkt), weibliches Geschlecht (1 Punkt). Auf diesen Risiko-Score wurde bereits in der Einleitung ausführlich eingegangen.

Thrombozytopenie

Ein Abfall der Thrombozytenzahl $\leq 100 \times 10^9$ Zellen/L oder ein Abfall von 25% vom Ursprungswert wird als Thrombozytopenie bezeichnet. Eine Pseudothrombozytopenie sollte ausgeschlossen werden. Eine Pseudothrombozytopenie tritt auf wenn es zu einer verstärkten Aggregation in Anwesenheit von EDTA kommt. Die Untersuchung sollte in einem Citrat-Röhrchen oder mit Hilfe eines Blutausstrichs wiederholt werden. Finden sich Antikörper gegen den Plättchenfaktor 4/Heparin-Komplex und gelingt ein Nachweis einer heparininduzierten Thrombozytenaktivierung kann eine heparininduzierte Thrombozytopenie diagnostiziert werden.

Herzinsuffizienz

Die Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz erfolgt nach subjektiven Beschwerden nach der NYHA-Klassifikation (New York Heart Association). Bei normaler körperlicher Belastbarkeit spricht man von NYHA I. NYHA II sind Beschwerden bei schwerer körperlicher Arbeit, NYHA III beinhaltet Beschwerden bei leichter körperlicher Belastbarkeit. Bestehen Beschwerden bereits in Ruhe spricht man von NYHA IV (McMurray, Adamopoulos et al. 2012).

Nikotinabusus

Als Raucher gilt derjenige, der in den letzten 6 Monaten geraucht hat. Als Nichtraucher gilt derjenige der nicht regelmäßig raucht oder der vor über 10 Jahren aufgehört hat zu rauchen.

3.7 Patientennachsorge – Follow Up

Die Patienten wurden 14 Tage nach Randomisierung zur klinischen Vorstellung in die Studienambulanz des Deutschen Herzzentrum Münchens einbestellt und über die aktuelle Medikation, aktuelle Beschwerden und eventuell aufgetretenen Komplikationen detailliert befragt. Zusätzlich fand eine Blutentnahme mit Laboruntersuchung von Blutbild, Gerinnungsparameter (INR, PTT, Thrombin-Gerinnungszeit) und Plättchenfunktionstests (ADP, ADPtestHS, TRAP, COL) statt. Patienten denen es nicht möglich war persönlich zu erscheinen, wurden ausführlich per Telefon interviewt. Patienten mit kardialen Beschwerden unterliefen einer kompletten klinischen Untersuchung inklusive Elektrokardiogramm und Blutentnahme. Bei Komplikationen, die eine stationäre Behandlung innerhalb der Studiendauer notwendig machten, wurden Befunde und Arztbriefe angefordert. Falls weitere Informationen benötigt wurden, kam es zur Kontaktaufnahme mit Hausärzten, behandelnden Kardiologen oder Angehörigen.

Die erhobenen Daten wurden von speziell geschultem Personal des Intracoronary Stenting and Antithrombotic Research Studienzentrums (ISAR) in eine computergestützte Datenbank eingegeben.

3.8 Statistische Auswertung

Es gibt Hinweise, dass der direkte Thrombin Inhibitor Bivalirudin die ADP induzierte Plättchenfunktion hemmt (Sibbing, Braun et al. 2008), wohingegen Phenprocoumon die Clopidogrel vermittelte ADP induzierte Plättchenaggregation beeinflusst (Sibbing, Morath et al. 2010). Die Stichprobengröße wurde auf Grund der Annahme bestimmt, dass Dabigatran in einer 25%igen Verringerung des maximalen ADP im Vergleich zu Phenprocoumon resultiert. Hierfür müssten 29 Patienten pro Gruppe teilnehmen. Um Studienabbrüche zu kompensieren wurden insgesamt 70 Patienten, das heißt 35 pro

Gruppe eingeschlossen. Eine Teststärke (Power) von 80% und ein zweiseitiges Alpha Signifikanzniveau von 0,05 wurden in der vorliegenden Studie gewählt.

Die Variablen wurden als Prozentwerte angegeben. Ein Vergleich der kategorischen Variablen erfolgte mit dem Fisher-Exakt-Test oder dem Chi-Quadrat-Test. Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung dargestellt. Bei normalverteilten Variablen wurde der unpaarige zweiseitige T-Test verwendet. Nicht-normalverteilte Werte wurden als Median mit 25. und 75. Perzentile angegeben und mit Hilfe des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests ausgewertet.

Als statistisch signifikant wird ein p-Wert $<0,05$ angesehen. Alle statistischen Analysen wurden mit dem Softwarepaket R (Version 2.15.0; The R Foundation for Statistical Computing) durchgeführt.

4 Ergebnisse

4.1 Basischarakteristika der Studienpopulation

70 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen und randomisiert, wovon 35 Patienten Dabigatran und 35 Patienten Phenprocoumon einnahmen. In Tabelle 5 sind die Basischarakteristika der Studienpopulation dargestellt. Die Auswertung der Basischarakteristika bezüglich Alter, Geschlecht, CHA₂DS₂-VASc-Score, arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, vorangegangene Myokardinfarkte, Bypass-Operationen, Schlaganfälle, transitorisch ischämische Attacken und Blutungen zeigten keinen signifikanten Unterschied. Ebenso zeigte sich zum Zeitpunkt der Randomisierung kein signifikanter Unterschied bei der Medikation (ASS, Statine, Protonenpumpen-Inhibitoren).

Charakteristika	Dabigatran n=35 (%)	Phenprocoumon n=35 (%)	P-Wert
Alter in Jahren	69 ± 11	70 ± 13	0,89
Frauen (%)	14 (40,0)	10 (28,6)	0,31
Hypertonie (%)	26 (74,3)	24 (68,6)	0,60
Diabetes mellitus (%)	3 (8,6)	9 (25,7)	0,11
Hypercholesterinämie (%)	23 (65,7)	23 (65,7)	>0,99
Früherer Myokardinfarkt (%)	0 (0)	3 (8,6)	-
Frühere Bypass-OP (%)	1 (2,9)	1 (2,9)	>0,99
CHA ₂ DS ₂ -VASc Score	2,8 ± 1,5	3,2 ± 1,6	0,25
Früherer Schlaganfall (%)	0 (0)	1 (2,9)	-
Frühere TIA (%)	0 (0)	1 (2,9)	-
Frühere Blutung (%)	4 (11,4)	2 (5,7)	0,67
Medikation bei Randomisierung			
ASS (%)	12 (34,3)	13 (37,1)	0,80
Statine (%)	11 (31,4)	18 (51,4)	0,09
PPI (%)	4 (11,4)	7 (20,0)	0,51

Tabelle 6: Basischarakteristika der Studienpopulation

Der primäre und die sekundären Endpunkte konnten bei 30 Patienten mit Dabigatran – Therapie und bei 32 Patienten mit Phenprocoumon – Therapie analysiert werden. Zwei Patienten aus beiden Gruppen haben die Studie abgebrochen. Die Patientennachsorge war bei drei Patienten in der Dabigatran und bei einem in der Phenprocoumon Gruppe nicht möglich. Ein Patient aus der Dabigatran-Gruppe wurde im Verlauf der Studie durch den behandelnden Arzt auf Phenprocoumon umgestellt. Somit wurden bei der Analyse des primären Endpunktes 29 Patienten tatsächlich mit Dabigatran behandelt. In der Phenprocoumon-Gruppe wurde ein Patient auf Rivaroxaban umgestellt und ein Patient auf Enoxaparin. Unter Einberechnung des Patienten der Dabigatran-Gruppe, der auf Phenprocoumon umgestellt wurden, ergeben sich 31 Patienten mit tatsächlicher Phenprocoumon-Therapie. Genaue Angaben zur Studienpopulation sind in Abbildung 8 dargestellt.

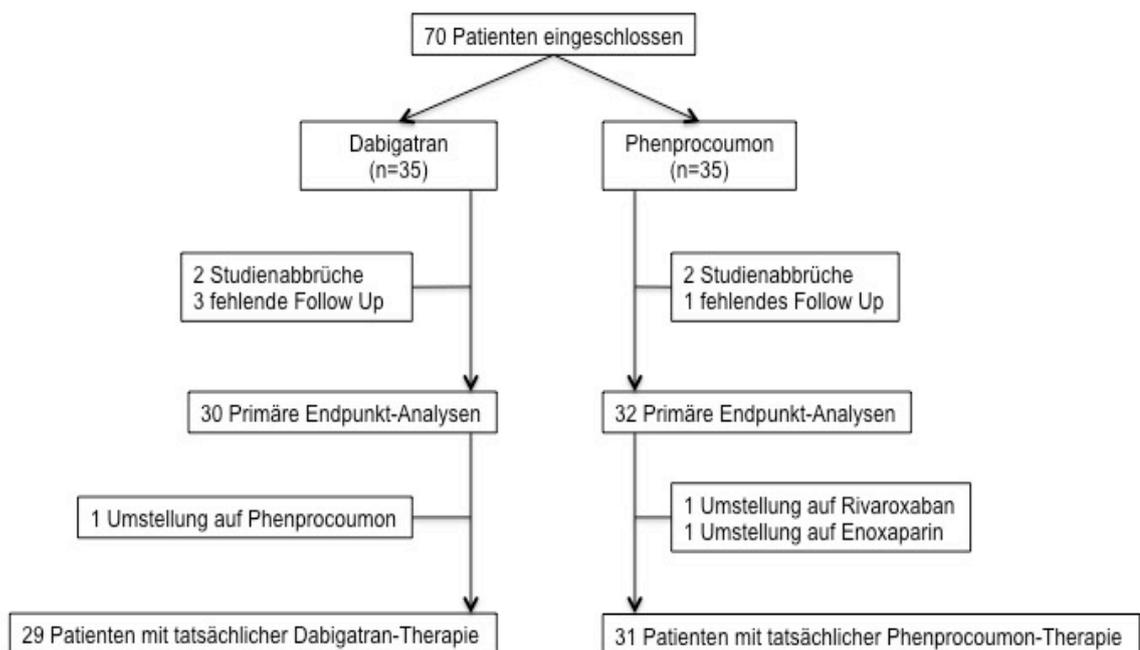


Abbildung 8: Studienpopulation

4.2 Primärer Endpunkt

Der primäre Endpunkt, die ADP-induzierte Blutplättchenfunktion, wurde bei 30 Patienten aus der Dabigatran-Gruppe und bei 32 aus der Phenprocoumon-Gruppe bestimmt. In der gesamten Studienpopulation war die ADP induzierte Plättchenfunktion gemessen mit MEA 843 [650 - 1020] AU x min. Hinsichtlich des primären Endpunktes zeigte sich kein signifikanter Unterschied nach 14 Tagen zwischen den Patienten, die mit Dabigatran (846 [650-983] AU x min) und den Patienten, die mit Phenprocoumon (AUC 839 [666-1039] AU x min, $p=0.90$) behandelt wurden. (Abbildung 9). Auch unter Berücksichtigung der tatsächlichen Therapie (As-treated-Analyse) ist kein signifikanter Unterschied ($p = 0,94$) zwischen den beiden Gruppen zu erkennen. In der Dabigatran-Gruppe ($n = 29$ Patienten) ergab sich ein Wert von 850 [658 – 988] AU x min, in der Phenprocoumon-Gruppe ($n = 31$ Patienten) 842 [653 – 1044] AU x min.

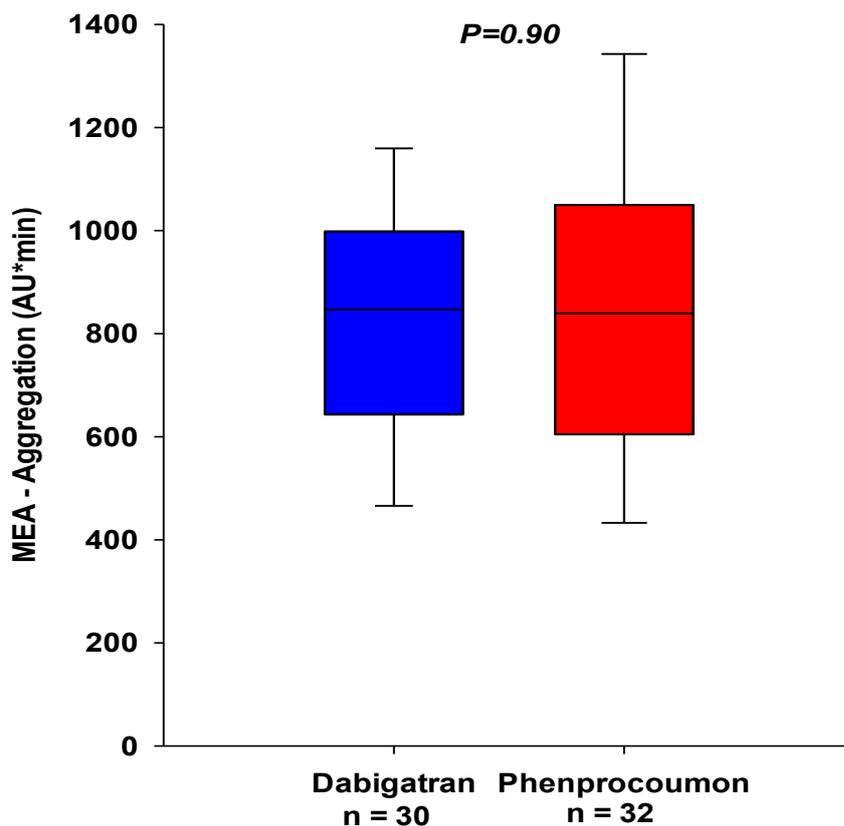


Abbildung 9: Box-Plot Analyse des primären Endpunktes der ADP-induzierte Thrombozytenfunktion nach 14 Tagen

4.3 Sekundäre Endpunkte

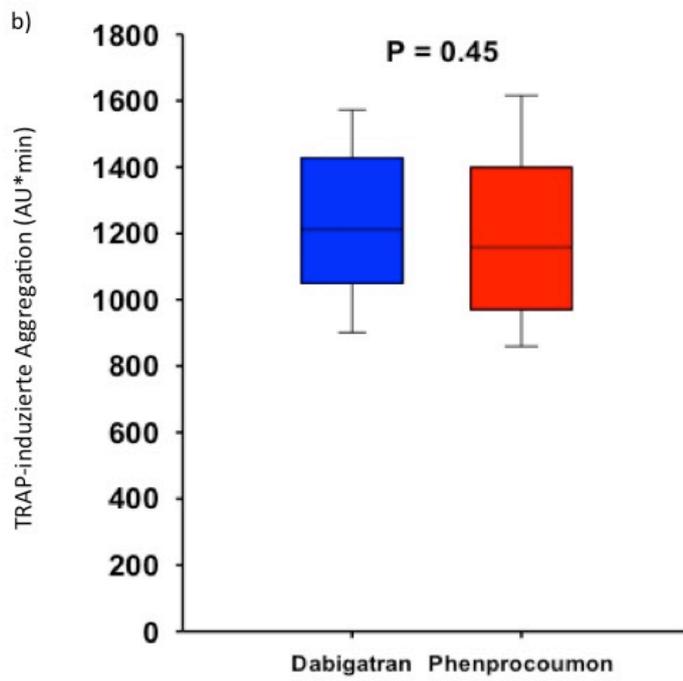
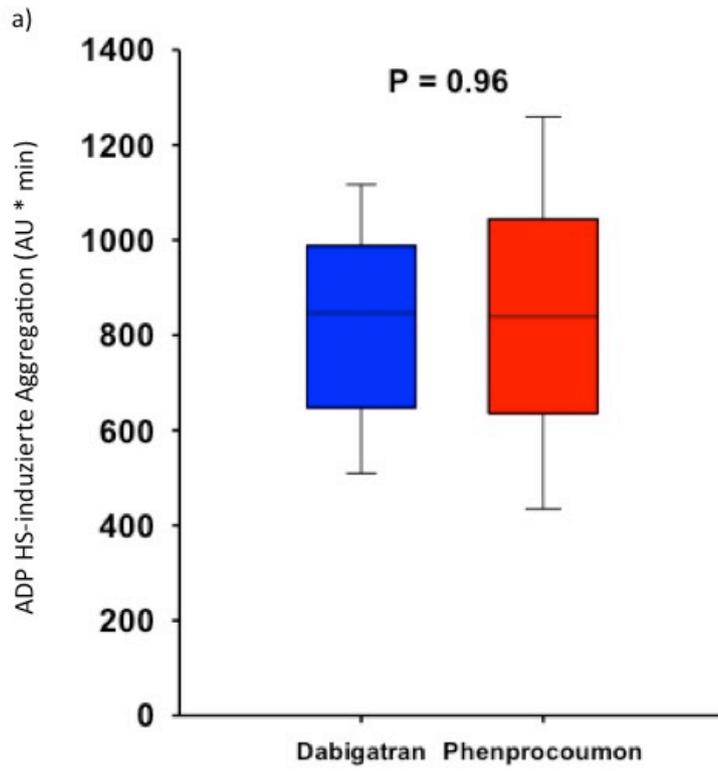
Bei der Betrachtung der sekundären Endpunkte ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen zu erkennen (Tabelle 6 und Abbildung 10). Auch unter Berücksichtigung der tatsächlichen Therapie (As-treated-Analyse) ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen mit tatsächlicher Dabigatran-Therapie (n = 29) und Phenprocoumon-Therapie (n = 31) bzgl. der sekundären Endpunkte zu beobachten. Der ADPtest HS ergab in der Dabigatran-Gruppe 646 [529 – 760] AU x min, in der Phenprocoumon-Gruppe 652 [457 – 855] AU x min, p = 0,96, der TRAPtest 1195 [1049 – 1428] AU x min versus 1192 [1001 – 1399] AU x min, p = 0,57 und der COLtest 804 [682 – 981] AU x min versus 752 [670 – 874] AU x min, p = 0,42.

Der Median der INR-Werte waren zum Einschlusszeitpunkt bei 1.1 (1.0 – 1.1) in der Dabigatran-Gruppe und 1.1 (1.1 - 1.2) in der Phenprocoumon-Gruppe.

Zwischen den INR-Werten der beiden Gruppen nach 14 Tagen besteht ein signifikanter Unterschied (p<0,001). Unter der Therapie mit Dabigatran wurde ein INR von 1,2 (1.1 – 1.3) bestimmt, mit Phenprocoumon 2,6 (1.9 – 3.3). Die PTT zeigte ebenso einen signifikanten Unterschied (Dabigatran: 51,6 sec; Phenprocoumon: 44,1 sec, p=0.01)

	Dabigatran (n =30)	Phenprocoumon (n =32)	p-Wert
Primärer Endpunkt			
ADP [AU x min]	846 [650 – 983]	839 [666 – 1039]	0,90
Sekundäre Endpunkte			
ADP HS [AU x min]	642 [494 – 757]	621 [479 – 845]	0,96
TRAP [AU x min]	1213 [1052 – 1425]	1158 [976 – 1396]	0,45
COL [AU x min]	800 [682-979]	754 [655 – 901]	0,53

Tabelle 7: Primärer (ADP-induzierte Plättchenfunktion) und sekundäre Endpunkte (ADP HS-, TRAPtest und COLtest) nach 14 Tagen. Die Zahlen stellen Medianwerte [25te, 75te Perzentile] dar.



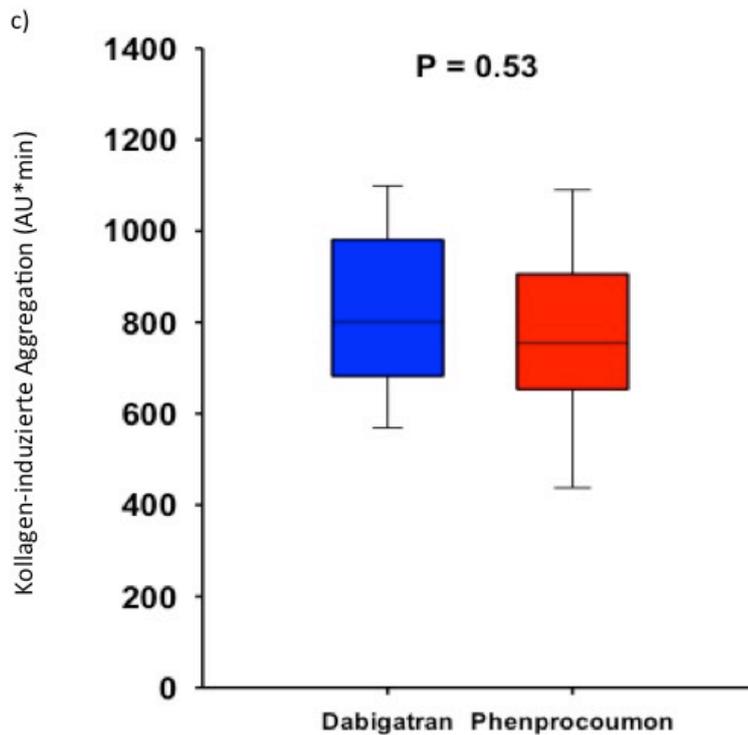


Abbildung 10: Box-Plot-Analysen der sekundären Endpunkte der Dabigatran-Gruppe (n = 30) und der Phenprocoumon-Gruppe (n = 32) nach 14 Tagen a) ADPtest HS-induzierte Thrombozytenaggregation, b) TRAP-induzierte Thrombozytenaggregation, c) Kollagen-induzierte Thrombozytenaggregation

Im Verlauf der Studie verstarb kein Patient, ebenso trat in keiner Gruppe ein Schlaganfall, Myokardinfarkt oder eine Blutung nach den TIMI-Kriterien auf. Die Anzahl der Blutungen der BARC – Kriterien Typen 1 und 2 waren sehr niedrig und traten nur in der Dabigatran-Gruppe auf, wie in Tabelle 7 dargestellt.

	Dabigatran n=33 (%)	Phenprocoumon n=33 (%)
Tod	-	-
Myokardinfarkt	-	-
Schlaganfall	-	-
TIMI Blutung		
Major	-	-
Minor	-	-
BARC Blutung		
Typ 1	1 (0,03)	-
Typ 2	3 (0,09)	-
	-	-
Typ 3		
Bluttransfusion	-	-

Tabelle 8: Sicherheitsendpunkte

5 Diskussion

In der Dabi-ADP-1 Studie zeigte sich kein Unterschied zwischen Dabigatran im Vergleich zu Phenprocoumon auf die ADP vermittelte Thrombozytenaggregation bei Patienten mit Vorhofflimmern. Auch bezüglich der sekundären Endpunkte wie ADPtest HS, COLtest, TRAPtest wurde kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt.

Die Hämostase ist ein dynamischer Vorgang, der durch eine Vielzahl von Faktoren beeinflusst werden kann (Furie and Furie 2008). Antithrombotische Medikamente hemmen die Thrombozytenaggregation oder spezifische Phasen der Blutgerinnungskaskade. In der Vergangenheit gab es einige antithrombotisch wirksame Medikamente, die eine prothrombotische Wirkung hatten und es nachfolgend zu einem Anstieg von klinischen Komplikationen kam. Es wird angenommen, dass diese Ereignisse eine Folge einer Modifikation von Signalwegen der Gerinnungskaskade waren, welche nicht dem primären Angriffspunkt entsprachen (Topol, Easton et al. 2003). Mit der Entwicklung eines neuen Medikaments ist eine mögliche prothrombotische Wirkung sowie Interaktionen mit anderen antithrombotisch wirksamen Medikamenten deswegen sehr gründlich zu untersuchen. Ebenfalls sollte die Verstärkung inhibitorischer Faktoren, die zu einem Anstieg der Blutungsrate führen, beurteilt werden. In der großen multizentrischen Studie, Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY), konnte gezeigt werden, dass der direkte Thrombininhibitor Dabigatran genauso effektiv wie Vitamin K Antagonisten in der Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit Vorhofflimmern ist, ohne einen Anstieg von schweren Blutungen hervorzurufen. Befürchtungen wurden laut, als eine Publikation einen Anstieg von Myokardinfarkten in beiden Dosierungen aufdeckte. Unter Therapie mit Warfarin trat ein Myokardinfarkt in 0,53 % pro Jahr auf, im Vergleich zu 0,72 % pro Jahr in der 110mg Dabigatran-Gruppe (relatives Risiko 1,35; 95% CI [0,98 – 1,87]; p = 0,07) und 0,74% pro Jahr in der 150mg Dabigatran-Gruppe (relatives Risiko 1,38; 95% CI [1,00 – 1,91]; p = 0,048). In einer darauffolgenden Analyse der RE-LY Studie, in der auch stumme Myokardinfarkte (neu aufgetretene Q-Zacke im EKG) beurteilt wurden, kommt man zu dem Schluss, dass es keinen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich der Inzidenz von Myokardinfarkten bei

der Therapie mit dem Thrombin-Inhibitor im Vergleich zu der traditionellen oralen Antikoagulation gibt (Connolly, Ezekowitz et al. 2010, Hohnloser, Oldgren et al. 2012). Im Gegensatz zu diesen Daten steht eine Meta-Analyse, die alle bisherigen randomisierten Studien bezüglich Dabigatran beinhaltet. Diese kam zu dem Ergebnis, dass Dabigatran mit einem erhöhten Risiko für Myokardinfarkte oder dem Akuten Koronarsyndrom behaftet ist. Sieben Studien wurden, mit verschiedenen Indikationen zur oralen Antikoagulation und verschiedenen Kontrollgruppen, darunter Warfarin, Enoxaparin oder Placebo analysiert (Uchino and Hernandez 2012). Es wurde auch berichtet, dass das höhere Risiko bei Verwendung der korrigierten Ergebnisse der RE-LY Studie signifikant bleibt. Ein Erklärungsversuch könnte eine frühere Studie liefern, in der gezeigt wurde, dass Warfarin alleine oder in Komedikation mit Aspirin die ischämischen Ereignisse nach stattgehabten Myokardinfarkt im Vergleich zu Aspirin senkt (Hurlen, Abdelnoor et al. 2002). Jedoch war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem direkten Thrombininhibitor Ximelgatran und Warfarin im Hinblick auf Myokardinfarkte zu sehen (Diener 2006). Im Tierversuch wurde kein Hinweis gefunden, dass Dabigatran die Infarktgröße beeinflusst (Hale and Kloner 2015). Der Einfluss auf die Entstehung von Infarkten ist bisher noch nicht geklärt. In der PETRO-Studie wurde beobachtet, dass die 11-Dehydro-Thromboxan B2 (DTB 2) – Ausscheidung im Urin unter der Medikation von Dabigatran signifikant ansteigt und könnte eventuell einen Hinweis auf die erhöhte Myokardinfarktrate sein (Ezekowitz, Reilly et al. 2007). 11-Dehydro-Thromboxan B2 ist ein Metabolit von TXA2 und ist bei einer verstärkten Plättchenaktivität erhöht und gilt als Risikomarker (Catella and FitzGerald 1987). Eine Erklärung für den Anstieg gibt es bisher nicht (Ezekowitz, Reilly et al. 2007). In einer anderen Studie konnte beobachtet werden, dass es im Vollblut unter Therapie mit NOACs zu einer verstärkten Ristocetin induzierten Blutgerinnung kommt (Petzold, Thienel et al. 2016). Ristocetin führt in Anwesenheit des von Willebrand Faktors zu einer Blutplättchenggregation (Dong, Berndt et al. 2001). Zudem zeigte sich in der Studie eine verstärkte Plättchenaggregation sowie eine verstärkte Thrombusbildung unter ex-vivo Flussbedingungen. Dieser prothrombotische Effekt der Therapie mit NOACs scheint jedoch keine Folge der Thrombin vermittelten Blutgerinnung zu sein. Gegebenenfalls könnte diese milde prothrombotische Wirkung

der NOACs zu der erhöhten Rate von Myokardinfarkten beitragen (Petzold, Thienel et al. 2016).

Ein weiterer Effekt von Dabigatran wurde in den Fachgesellschaften diskutiert, als die FDA eine vermehrte Anzahl von schweren Blutungen bei Patienten im klinischen Alltag beobachten konnte (FDA 2011). Es wurde vor allem ein erhöhter Anstieg von gastrointestinalen Blutungen im Vergleich zu Warfarin beobachtet. Betroffen sind vor allem ältere Patienten und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Hernandez, Baik et al. 2015). Intrakranielle Blutungen treten deutlich seltener bei der Therapie mit Dabigatran im Vergleich zu Warfarin auf (Connolly, Ezekowitz et al. 2009). Blutungen sind eine bekannte Komplikation jeder antithrombozytären Therapie. Die FDA empfiehlt eine Dosisanpassung des Thrombininhibitors bei eingeschränkter Nierenfunktion, um die Gefahr von schweren Blutungen zu minimieren (FDA 2012). Es wird vermutet, dass die große Anzahl der berichteten schweren Blutungen auf ein verstärktes Meldeverhalten der behandelnden Ärzte zurück zu führen ist, da es sich bei Dabigatran um ein neues Medikament handelt und die Meldebereitschaft bei Vitamin K Antagonisten, mit denen jahrzehntelange klinische Erfahrung vorliegt, geringer ist (Ross Southworth, Reichman et al. 2013).

Plättchenfunktionstestungen halten zunehmend Einzug in die klinische Routinediagnostik, um ein verstärktes oder vermindertes Ansprechen der antithrombozytären Therapie zu erkennen und somit schwere klinische Komplikationen zu verhindern. Unter DAT wurde gezeigt, dass die Plättchenhemmung vielen individuellen Variablen innerhalb der Patientenpopulation unterliegt (Gurbel, Blichen et al. 2003, Serebruany, Steinhubl et al. 2005, Sibbing, Morath et al. 2010). Eine Zunahme von kardiovaskulären Ereignissen, wie Myokardinfarkte, konnte bei Patienten mit einer schwachen Plättchenfunktionshemmung unter DAT beobachtet werden. Bei Patienten mit starkem Ansprechen auf die antithrombozytäre Therapie wurden vermehrt Blutungen festgestellt. Die Ursachen für diese Unterschiede sind multifaktoriell und beinhalten genetische Variationen im Clopidogrel-Metabolismus als auch nicht-genetische Unterschiede, wie Komorbidität, Komedikation und individuelle Unterschiede (Sibbing, Byrne et al. 2011). Ein wichtiges Medikament ist das Kumin Derivat Phenprocoumon. Es reduziert die Gerinnungsparameter, hat aber in einer früheren

Studie keinen Einfluss auf die ADP induzierte Thrombozytenfunktion bei Patienten unter Monotherapie mit Phenprocoumon (Muller, Massberg et al. 2002). Eine spätere Studie untersuchte, ob die Komedikation von Phenprocoumon mit DAT einen Einfluss auf den antithrombozytären Effekt von Clopidogrel hat. Hier konnte eine Abschwächung der antithrombozytären Wirkung von Clopidogrel nachgewiesen werden. Die ADP induzierte Thrombozyten-Aggregation, gemessen mit Multiplate®-Analyzer war signifikant größer ($p = 0,002$) bei Komedikation von Phenprocoumon (308 [190 – 493] AU x min) im Vergleich zur alleinigen Therapie mit Clopidogrel (224 [145 – 390] AU x min). Vermittelt wird diese Medikamenten - Interaktion über das hepatische Cytochrom P-System (Sibbing, von Beckerath et al. 2010). Dies führt zu einer Veränderung der Biotransformation in-vivo von Clopidogrel in seinen aktiven Thiol-Metaboliten und zu einer Abschwächung des plättchenhemmenden Effekts von Clopidogrel.

In unseren randomisierten Studie konnten wir zeigen, dass der direkte Thrombininhibitor Dabigatran keinen Einfluss auf die ADP vermittelte Plättchenaggregation bei Patienten mit Vorhofflimmern im Vergleich zu Phenprocoumon hat. Auf ADPtest HS, TRAPtest und COLtest konnte ebenso kein Einfluss im Vergleich zu Phenprocoumon nachgewiesen werden. Ein kleiner Teil der Patienten wurde während der Studie auf ein anderes antithrombozytäres Medikament umgestellt. Wir untersuchten deswegen auch nur die Patienten die tatsächlich die Studienmedikation eingenommen hatten. Auch in dieser "as treated" Population konnten wir keinen signifikanten Unterschied bezüglich der primären und sekundären Endpunkte feststellen. Unsere Ergebnisse stimmen mit denen einer anderen Studie überein, die auch keinen Einfluss von Dabigatran auf die ADP und Kollagen vermittelte Thrombozytenfunktion in plättchenreichem Plasma feststellen konnte (Wienen, Stassen et al. 2007). Die Plättchen-Funktions-Parameter, die wir in unserer Studienpopulation bestimmt haben, stimmen mit dem Normwert Referenzintervall überein, das in einer Studie mit 117 gesunden Individuen ohne orale Antikoagulation etabliert wurde (Rubak, Villadsen et al. 2012). In einer weiteren Studie wurde untersucht, ob die Komedikation von Dabigatran und Clopidogrel einen Einfluss auf die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik beider Medikamente hat. Dafür wurden 12 gesunde Männer ohne orale Antikoagulation randomisiert. Es konnte gezeigt werden, dass weder die ADP induzierte Thrombozytenfunktion noch

die Bioverfügbarkeit eines der beiden Medikamente signifikant unter der kombinierten Therapie verändert wurden (Hartter, Sennewald et al. 2013). Die Dabi-ADP-2 Studie untersuchte eine mögliche Interaktion zwischen Clopidogrel und Dabigatran bei Patienten mit Vorhofflimmern und Indikation zur Triple-Therapie. In dieser Studie wurden 20 Patienten in der Dabigatran- Gruppe und 20 Patienten in der Phenprocoumon-Gruppe mit jeweils zusätzlicher Einnahme von Clopidogrel bezüglich des primären Endpunktes ausgewertet. Der Primäre Endpunkt war die ADP induzierte Thrombozytenaggregation 14 Tage nach Studieneinschluss. Die sekundären Endpunkte waren ADPtest HS-, TRAP-, COL- induzierte Plättchenfunktion. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Phenprocoumon-Gruppe im Vergleich zur Dabigatran-Gruppe. Auch bezüglich der sekundären Endpunkte war kein statistisch signifikanter Unterschied zu erkennen. Die Ergebnisse der Dabi-ADP-2 Studie stimmen mit den Resultaten dieser Arbeit überein (Martischinig, Mehilli et al. 2015).

Ein anderer direkter Thrombininhibitor Bivalirudin, inhibierte in Studien die ADP vermittelte Plättchenaggregation (Anand, Kim et al. 2007, Sibbing, Busch et al. 2008). Es wird angenommen, dass der zusätzliche Effekt Bivalirudins auf die Thrombozyten auf die Blockade der Thrombin Bindung mit den Protease-aktivierten Rezeptoren (PAR-1, PAR-4) zurückzuführen ist (Sibbing, Busch et al. 2008). Bisher wurden 4 Protease-aktivierte Rezeptoren gefunden (PAR 1 – 4), wobei beim Menschen nach aktuellem Wissensstand nur PAR 1 und PAR 4 eine Rolle in der Thrombin vermittelten Plättchenaggregation spielt. Es handelt sich hierbei um einen hochaffinen G-Protein-gekoppelten Rezeptor mit sieben Transmembrandomänen auf der Oberfläche von Thrombozyten. PAR 1 interagiert mit der Exosite 1 Region des Thrombins, (PAR-4 hingegen mit dem katalytischen Zentrum) (Leger, Jacques et al. 2006). Der Protease-aktivierte Rezeptor wird gespalten und es entsteht ein Polypeptid. Die Aminosäuresequenz SFLLRN (thrombin-receptor activating peptide =TRAP) aktiviert wiederum Thrombinrezeptoren auf den Blutplättchen (Kahn, Nakanishi-Matsui et al. 1999). Die über PAR aktivierten Thrombozyten sezernieren ADP und aktivieren autokrin über P2Y12 Rezeptoren weitere Blutplättchen (Sibbing, Busch et al. 2008). Es ist bekannt, dass Bivalirudin die Thrombin vermittelte Thrombozytenaggregation über den Protease-aktivierten Rezeptor 1 hemmt, ebenso die Kollagen vermittelte Thrombozytenaggregation (Kimmelstiel, Zhang et al. 2011).

Über die Interaktion von Dabigatran und den Protease-aktivierten Rezeptoren ist bisher wenig bekannt. Bivalirudin und Dabigatran sind beide direkte Thrombininhibitoren, aber sie reagieren unterschiedlich mit Thrombin. Dabigatran bindet an die aktive Stelle, Bivalirudin an die Exosite 1 Region und zusätzlich an das katalytische Zentrum. Der Einfluss der verschiedenen Thrombin Hemmungen auf die PAR aktivierte Thrombozytenfunktion ist bisher unbekannt. Es kann nur darüber spekuliert werden, ob dies der entscheidende Punkt in der unterschiedlichen Reaktion der Thrombozyten Inhibition darstellt.

Limitierende Faktoren unserer Studie sind zum einen die kleine Studienpopulation sowie eine kurze Studiendauer. Zum anderen wurden weitere Agonisten auf die Thrombozyten hier nicht untersucht wie zum Beispiel die Thrombin induzierte Plättchenaggregation.

Auch wenn in dieser Arbeit kein Einfluss von Dabigatran im Vergleich zu Phenprocoumon auf die ADP induzierte Thrombozytenaggregation bei Patienten mit Vorhofflimmern gefunden werden konnte, sind weitere Studien erforderlich, welche mögliche Einflüsse auf die Hämostase untersuchen.

6 Schlussfolgerung

In der vorliegenden Studie konnte kein Einfluss von Dabigatran im Vergleich zu Phenprocoumon auf die ADP induzierte Thrombozyten Aggregation bei Patienten mit Vorhofflimmern gefunden werden.

Angaben zur Vorveröffentlichung:

Im Rahmen des Dissertationsvorhabens wurden Ergebnisse vorveröffentlicht. Die Vorveröffentlichung wurde dem Studiendekanat der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München in schriftlicher Form angezeigt (Martischnig, Mehilli et al. 2015).

7 Zusammenfassung

Hintergrund: Thrombin spielt eine zentrale Rolle in der Hämostase durch Fibrin Bildung als auch durch Thrombozytenaktivierung und -aggregation. Sowohl eine zu starke als auch eine zu schwache Thrombozyten Reaktion auf die antithrombozytäre Therapie ist mit einem vermehrten Auftreten von klinischen Komplikationen verbunden. Der Einfluss des direkten Thrombininhibitors Dabigatran auf die Plättchenfunktion bei Patienten mit Vorhofflimmern und Indikation zur oralen Antikoagulation ist unbekannt.

Methoden: In der randomisierten Studie „Einfluss von Dabigatran im Vergleich zu Phenprocoumon auf die ADP induzierte Thrombozytenfunktion bei Patienten mit Vorhofflimmern (Dabi ADP 1) wurden Patienten mit Vorhofflimmern und Indikation zur oralen Antikoagulation im Deutschen Herzzentrum München eingeschlossen. Die Komedikation mit P2Y₁₂-Rezeptor Inhibitoren stellt ein Ausschlusskriterium dar. Die Patienten wurden randomisiert und in zwei Gruppen eingeteilt. Der eine Teil erhielt Dabigatran (n = 35), der andere Phenprocoumon (n = 35) für zwei Wochen. Der primäre Endpunkt ist die ADP induzierte Thrombozyten Aggregation gemessen mit Multiplate® in der Einheit AU x min zwei Wochen nach Randomisierung.

Ergebnisse: Zwischen den beiden Gruppen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied nach 14 Tagen beobachtet werden. Der primäre Endpunkt, die ADP vermittelte Plättchen Funktion, liegt in der Dabigatrangruppe bei 846 [650 – 983] AU x min und 839 [666 – 1039] AU x min in der Phenprocoumongruppe (p = 0,90). Auch hinsichtlich der sekundären Endpunkte zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

Schlussfolgerung: Dabigatran hat im Vergleich zu Phenprocoumon keinen Einfluss auf die ex-vivo gemessene Thrombozytenaggregation bei Patienten mit Vorhofflimmern.

Literaturverzeichnis

Albers, G. W., H. C. Diener, L. Frison, M. Grind, M. Nevinson, S. Partridge, J. L. Halperin, J. Horrow, S. B. Olsson, P. Petersen and A. Vahanian (2005).

"Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial." JAMA **293**(6): 690-698.

Anand, S. X., M. C. Kim, M. Kamran, S. K. Sharma, A. S. Kini, J. Fareed, D. A. Hoppensteadt, F. Carbon, E. Cavusoglu, D. Varon, J. F. Viles-Gonzalez, J. J. Badimon and J. D. Marmur (2007). "Comparison of platelet function and morphology in patients undergoing percutaneous coronary intervention receiving bivalirudin versus unfractionated heparin versus clopidogrel pretreatment and bivalirudin." Am J Cardiol **100**(3): 417-424.

Ansell, J., J. Hirsh, L. Poller, H. Bussey, A. Jacobson and E. Hylek (2004). "The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy." Chest **126**(3 Suppl): 204S-233S.

Armaganijan, L., J. Eikelboom, J. S. Healey and C. A. Morillo (2009). "New pharmacotherapy for stroke prevention in atrial fibrillation: update 2010." Adv Ther **26**(12): 1058-1071.

Ball, J., M. J. Carrington, J. J. McMurray and S. Stewart (2013). "Atrial fibrillation: Profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century." Int J Cardiol.

Benjamin, E. J., D. Levy, S. M. Vaziri, R. B. D'Agostino, A. J. Belanger and P. A. Wolf (1994). "Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study." Jama **271**(11): 840-844.

Benjamin, E. J., P. A. Wolf, R. B. D'Agostino, H. Silbershatz, W. B. Kannel and D. Levy (1998). "Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study." Circulation **98**(10): 946-952.

Blech, S., T. Ebner, E. Ludwig-Schwellinger, J. Stangier and W. Roth (2008). "The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans." Drug Metab Dispos **36**(2): 386-399.

Bundesamt, S. (2015). "Die 20 häufigsten Hauptdiagnosen." Retrieved 07.08.2017, from <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Krankenhaeuser/Tabellen/Diagnosen.html>.

Camm, A. J., P. Kirchhof, G. Y. Lip, U. Schotten, I. Savelieva, S. Ernst, I. C. Van Gelder, N. Al-Attar, G. Hindricks, B. Prendergast, H. Heidbuchel, O. Alfieri, A. Angelini, D. Atar, P. Colonna, R. De Caterina, J. De Sutter, A. Goette, B. Gorenek, M. Heldal, S. H. Hohloser, P. Kolh, J. Y. Le Heuzey, P. Ponikowski and F. H. Rutten (2010). "Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)." Eur Heart J **31**(19): 2369-2429.

Camm, A. J., G. Y. Lip, R. De Caterina, I. Savelieva, D. Atar, S. H. Hohloser, G. Hindricks and P. Kirchhof (2012). "2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation--developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association." Europace **14**(10): 1385-1413.

Catella, F. and G. A. FitzGerald (1987). "Paired analysis of urinary thromboxane B2 metabolites in humans." Thromb Res **47**(6): 647-656.

Chaker, L., J. Heeringa, A. Dehghan, M. Medici, W. E. Visser, C. Baumgartner, A. Hofman, N. Rodondi, R. P. Peeters and O. H. Franco (2015). "Normal Thyroid Function and the Risk of Atrial Fibrillation: the Rotterdam Study." J Clin Endocrinol Metab **100**(10): 3718-3724.

Chalmers, J., S. MacMahon, G. Mancia, J. Whitworth, L. Beilin, L. Hansson, B. Neal, A. Rodgers, C. Ni Murchu and T. Clark (1999). "1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension. Guidelines sub-committee of the World Health Organization." Clin Exp Hypertens **21**(5-6): 1009-1060.

Connolly, S. J., M. D. Ezekowitz, S. Yusuf, J. Eikelboom, J. Oldgren, A. Parekh, J. Pogue, P. A. Reilly, E. Themeles, J. Varrone, S. Wang, M. Alings, D. Xavier, J. Zhu, R. Diaz, B. S. Lewis, H. Darius, H. C. Diener, C. D. Joyner, L. Wallentin, R.-L. S. Committee and Investigators (2009). "Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation." N Engl J Med **361**(12): 1139-1151.

Connolly, S. J., M. D. Ezekowitz, S. Yusuf, P. A. Reilly and L. Wallentin (2010). "Newly identified events in the RE-LY trial." N Engl J Med **363**(19): 1875-1876.

Coughlin, S. R. (1998). "Sol Sherry lecture in thrombosis: how thrombin 'talks' to cells: molecular mechanisms and roles in vivo." Arterioscler Thromb Vasc Biol **18**(4): 514-518.

Coughlin, S. R. (2000). "Thrombin signalling and protease-activated receptors." Nature **407**(6801): 258-264.

Davey, M. G. and E. F. Luscher (1967). "Actions of thrombin and other coagulant and proteolytic enzymes on blood platelets." Nature **216**(5118): 857-858.

Davi, G. and C. Patrono (2007). "Platelet activation and atherothrombosis." N Engl J Med **357**(24): 2482-2494.

Di Nisio, M., S. Middeldorp and H. R. Buller (2005). "Direct thrombin inhibitors." N Engl J Med **353**(10): 1028-1040.

Diener, H. C. (2006). "Stroke prevention using the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran in patients with non-valvular atrial fibrillation. Pooled analysis from the SPORTIF III and V studies." Cerebrovasc Dis **21**(4): 279-293.

Dong, J. F., M. C. Berndt, A. Schade, L. V. McIntire, R. K. Andrews and J. A. Lopez (2001). "Ristocetin-dependent, but not botrocetin-dependent, binding of von Willebrand factor to the platelet glycoprotein Ib-IX-V complex correlates with shear-dependent interactions." Blood **97**(1): 162-168.

Dorsam, R. T. and S. P. Kunapuli (2004). "Central role of the P2Y12 receptor in platelet activation." J Clin Invest **113**(3): 340-345.

Dynabite (2008). Retrieved 22.03.2013 from <http://www.multiplate.net>.

Eller, T., J. Busse, M. Dittrich, T. Flieder, S. Alban, C. Knabbe and I. Birschmann (2014). "Dabigatran, rivaroxaban, apixaban, argatroban and fondaparinux and their effects on coagulation POC and platelet function tests." *Clin Chem Lab Med* **52**(6): 835-844.

EMA. (2011). "EPAR summary Pradaxa." Retrieved 06.03.2013 from http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000829/WC500041060.pdf.

Ettinger, P. O., C. F. Wu, C. De La Cruz, Jr., A. B. Weisse, S. S. Ahmed and T. J. Regan (1978). "Arrhythmias and the "Holiday Heart": alcohol-associated cardiac rhythm disorders." *Am Heart J* **95**(5): 555-562.

Ezekowitz, M. D., P. A. Reilly, G. Nehmiz, T. A. Simmers, R. Nagarakanti, K. Parcham-Azad, K. E. Pedersen, D. A. Lionetti, J. Stangier and L. Wallentin (2007). "Dabigatran with or without concomitant aspirin compared with warfarin alone in patients with nonvalvular atrial fibrillation (PETRO Study)." *Am J Cardiol* **100**(9): 1419-1426.

Fang, M. C., A. S. Go, Y. Chang, L. H. Borowsky, N. K. Pomernacki, N. Udaltsova and D. E. Singer (2011). "A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study." *J Am Coll Cardiol* **58**(4): 395-401.

FDA. (2010). "FDA approves Pradaxa to prevent stroke in people with atrial fibrillation." Retrieved 14.02.2013 from <http://www.fda.gov>.

FDA. (2011). "Pradaxa (dabigatran etexilate mesylate): Drug Safety Communication - Safety Review of Post-Market Reports of Serious Bleeding Events." Retrieved 14.02.2013 from <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm282724.htm>.

FDA. (2012). "Pradaxa (Dabigatran etexilate mesylate): Drug Safety Communication - Safety Review of Post-Market Reports of Serious Bleeding Events; Updated 11/02/2012." Retrieved 14.02.2013 from <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm326580.htm>.

Franco, V., C. A. Polanczyk, N. Clausell and L. E. Rohde (2004). "Role of dietary vitamin K intake in chronic oral anticoagulation: prospective evidence from observational and randomized protocols." Am J Med **116**(10): 651-656.

Frost, L., P. Vestergaard and L. Mosekilde (2004). "Hyperthyroidism and risk of atrial fibrillation or flutter: a population-based study." Arch Intern Med **164**(15): 1675-1678.

Furie, B. and B. C. Furie (2008). "Mechanisms of thrombus formation." N Engl J Med **359**(9): 938-949.

Gage, B. F., Y. Yan, P. E. Milligan, A. D. Waterman, R. Culverhouse, M. W. Rich and M. J. Radford (2006). "Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF)." Am Heart J **151**(3): 713-719.

Go, A. S., E. M. Hylek, K. A. Phillips, Y. Chang, L. E. Henault, J. V. Selby and D. E. Singer (2001). "Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study." JAMA **285**(18): 2370-2375.

Graham, D. J., M. E. Reichman, M. Wernecke, R. Zhang, M. R. Southworth, M. Levenson, T. C. Sheu, K. Mott, M. R. Goulding, M. Houstoun, T. E. MaCurdy, C. Worrall and J. A. Kelman (2015). "Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation." Circulation **131**(2): 157-164.

Gurbel, P. A., K. P. Bliden, B. L. Hiatt and C. M. O'Connor (2003). "Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity." Circulation **107**(23): 2908-2913.

Hale, S. L. and R. A. Kloner (2015). "Dabigatran treatment: effects on infarct size and the no-reflow phenomenon in a model of acute myocardial ischemia/reperfusion." J Thromb Thrombolysis **39**(1): 50-54.

Hansen, M. L., R. Sorensen, M. T. Clausen, M. L. Fog-Petersen, J. Raunso, N. Gadsboll, G. H. Gislason, F. Folke, S. S. Andersen, T. K. Schramm, S. Z. Abildstrom, H. E. Poulsen, L. Kober and C. Torp-Pedersen (2010). "Risk of bleeding with single,

dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation." Arch Intern Med **170**(16): 1433-1441.

Hart, R. G., O. Benavente, R. McBride and L. A. Pearce (1999). "Antithrombotic Therapy To Prevent Stroke in Patients with Atrial FibrillationA Meta-Analysis." Annals of Internal Medicine **131**(7): 492-501.

Hartter, S., R. Sennewald, C. Schepers, S. Baumann, H. Fritsch and J. Friedman (2013). "Pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of comedication of clopidogrel and dabigatran etexilate in healthy male volunteers." Eur J Clin Pharmacol **69**(3): 327-339.

Heidbuchel, H., P. Verhamme, M. Alings, M. Antz, H. C. Diener, W. Hacke, J. Oldgren, P. Sinnaeve, A. J. Camm and P. Kirchhof (2015). "Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation." Europace **17**(10): 1467-1507.

Hernandez, I., S. H. Baik, A. Pinera and Y. Zhang (2015). "Risk of bleeding with dabigatran in atrial fibrillation." JAMA Intern Med **175**(1): 18-24.

Hijazi, Z., J. Oldgren, J. Lindback, J. H. Alexander, S. J. Connolly, J. W. Eikelboom, M. D. Ezekowitz, C. Held, E. M. Hylek, R. D. Lopes, A. Siegbahn, S. Yusuf, C. B. Granger and L. Wallentin (2016). "The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study." Lancet **387**(10035): 2302-2311.

Hohnloser, S. H., J. Oldgren, S. Yang, L. Wallentin, M. Ezekowitz, P. Reilly, J. Eikelboom, M. Brueckmann, S. Yusuf and S. J. Connolly (2012). "Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) trial." Circulation **125**(5): 669-676.

Holbrook, A. M., J. A. Pereira, R. Labiris, H. McDonald, J. D. Douketis, M. Crowther and P. S. Wells (2005). "Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions." Arch Intern Med **165**(10): 1095-1106.

Hurlen, M., M. Abdelnoor, P. Smith, J. Erikssen and H. Arnesen (2002). "Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction." N Engl J Med **347**(13): 969-974.

Iyer, V., H. S. Singh and J. A. Reiffel (2012). "Dabigatran: comparison to warfarin, pathway to approval, and practical guidelines for use." J Cardiovasc Pharmacol Ther **17**(3): 237-247.

January, C. T., L. S. Wann, J. S. Alpert, H. Calkins, J. E. Cigarroa, J. C. Cleveland, Jr., J. B. Conti, P. T. Ellinor, M. D. Ezekowitz, M. E. Field, K. T. Murray, R. L. Sacco, W. G. Stevenson, P. J. Tchou, C. M. Tracy and C. W. Yancy (2014). "2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society." J Am Coll Cardiol **64**(21): e1-76.

Kahn, M. L., M. Nakanishi-Matsui, M. J. Shapiro, H. Ishihara and S. R. Coughlin (1999). "Protease-activated receptors 1 and 4 mediate activation of human platelets by thrombin." J Clin Invest **103**(6): 879-887.

Kannel, W. B., R. D. Abbott, D. D. Savage and P. M. McNamara (1982). "Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study." N Engl J Med **306**(17): 1018-1022.

Kaul, S., G. A. Diamond and W. S. Weintraub (2005). "Trials and tribulations of non-inferiority: the ximelagatran experience." J Am Coll Cardiol **46**(11): 1986-1995.

Kehrel, B. E. (2008). "[Platelets: biochemistry and physiology]." Hamostaseologie **28**(5): 289-298.

Keisu, M. and T. B. Andersson (2010). "Drug-induced liver injury in humans: the case of ximelagatran." Handb Exp Pharmacol(196): 407-418.

Kimmelstiel, C., P. Zhang, N. K. Kapur, A. Weintraub, B. Krishnamurthy, V. Castaneda, L. Covic and A. Kuliopulos (2011). "Bivalirudin is a dual inhibitor of thrombin and collagen-dependent platelet activation in patients undergoing percutaneous coronary intervention." Circ Cardiovasc Interv **4**(2): 171-179.

Kirchhof, P., S. Benussi, D. Kotecha, A. Ahlsson, D. Atar, B. Casadei, M. Castella, H. C. Diener, H. Heidbuchel, J. Hendriks, G. Hindricks, A. S. Manolis, J. Oldgren, B. A. Popescu, U. Schotten, B. Van Putte, P. Vardas, S. Agewall, J. Camm, G. Baron Esquivias, W. Budts, S. Carerj, F. Casselman, A. Coca, R. De Caterina, S. Deftereos, D. Dobrev, J. M. Ferro, G. Filippatos, D. Fitzsimons, B. Gorenek, M. Guenoun, S. H. Hohnloser, P. Kolh, G. Y. Lip, A. Manolis, J. McMurray, P. Ponikowski, R. Rosenhek, F. Ruschitzka, I. Savelieva, S. Sharma, P. Suwalski, J. L. Tamargo, C. J. Taylor, I. C. Van Gelder, A. A. Voors, S. Windecker, J. L. Zamorano and K. Zeppenfeld (2016). "2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS." Europace **18**(11): 1609-1678.

Lee, C. J. and J. E. Ansell (2011). "Direct thrombin inhibitors." Br J Clin Pharmacol **72**(4): 581-592.

Leger, A. J., S. L. Jacques, J. Badar, N. C. Kaneider, C. K. Derian, P. Andrade-Gordon, L. Covic and A. Kuliopulos (2006). "Blocking the protease-activated receptor 1-4 heterodimer in platelet-mediated thrombosis." Circulation **113**(9): 1244-1254.

Lin, Y., X. Shen, Q. Yuan and Y. Yan (2013). "Microbial biosynthesis of the anticoagulant precursor 4-hydroxycoumarin." Nat Commun **4**: 2603.

Lip, G. Y., L. Frison, J. L. Halperin and D. A. Lane (2010). "Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation: a comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort." Stroke **41**(12): 2731-2738.

Martischnig, A. M., J. Mehilli, J. Pollak, T. Petzold, A. K. Fiedler, K. Mayer, S. Schulz-Schupke, D. Sibbing, S. Massberg, A. Kastrati and N. Sarafoff (2015). "Impact of Dabigatran versus Phenprocoumon on ADP Induced Platelet Aggregation in Patients with Atrial Fibrillation with or without Concomitant Clopidogrel Therapy (the Dabi-ADP-1 and Dabi-ADP-2 Trials)." Biomed Res Int **2015**: 798486.

McMurray, J. J., S. Adamopoulos, S. D. Anker, A. Auricchio, M. Bohm, K. Dickstein, V. Falk, G. Filippatos, C. Fonseca, M. A. Gomez-Sanchez, T. Jaarsma, L. Kober, G. Y. Lip, A. P. Maggioni, A. Parkhomenko, B. M. Pieske, B. A. Popescu, P. K. Ronnevik, F. H. Rutten, J. Schwitter, P. Seferovic, J. Stepinska, P. T. Trindade, A. A.

Voors, F. Zannad, A. Zeiher, J. J. Bax, H. Baumgartner, C. Ceconi, V. Dean, C. Deaton, R. Fagard, C. Funck-Brentano, D. Hasdai, A. Hoes, P. Kirchhof, J. Knuuti, P. Kolh, T. McDonagh, C. Moulin, B. A. Popescu, Z. Reiner, U. Sechtem, P. A. Sirnes, M. Tendera, A. Torbicki, A. Vahanian, S. Windecker, T. McDonagh, U. Sechtem, L. A. Bonet, P. Avraamides, H. A. Ben Lamin, M. Brignole, A. Coca, P. Cowburn, H. Dargie, P. Elliott, F. A. Flachskampf, G. F. Guida, S. Hardman, B. Lung, B. Merkely, C. Mueller, J. N. Nanas, O. W. Nielsen, S. Orn, J. T. Parissis and P. Ponikowski (2012). "ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC." Eur J Heart Fail **14**(8): 803-869.

Mehran, R., S. V. Rao, D. L. Bhatt, C. M. Gibson, A. Caixeta, J. Eikelboom, S. Kaul, S. D. Wiviott, V. Menon, E. Nikolsky, V. Serebruany, M. Valgimigli, P. Vranckx, D. Taggart, J. F. Sabik, D. E. Cutlip, M. W. Krucoff, E. M. Ohman, P. G. Steg and H. White (2011). "Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium." Circulation **123**(23): 2736-2747.

Mitka, M. (2012). "New anticoagulants offer options beyond warfarin to reduce stroke risk." JAMA **308**(17): 1727-1728.

Muller, I., S. Massberg, W. Zierhut, C. Binz, A. Schuster, S. Rudiger-von Hoch, S. Braun and M. Gawaz (2002). "Effects of aspirin and clopidogrel versus oral anticoagulation on platelet function and on coagulation in patients with nonvalvular atrial fibrillation (CLAFIB)." Pathophysiol Haemost Thromb **32**(1): 16-24.

N.U. (1990). "Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of cerebrovascular diseases III." Stroke **21**(4): 637-676.

N.U. (2017). "2. Classification and Diagnosis of Diabetes." Diabetes Care **40**(Suppl 1): S11-s24.

Nelsestuen, G. L., M. Broderius, T. H. Zytovicz and J. B. Howard (1975). "On the role of gamma-carboxyglutamic acid in calcium and phospholipid binding." Biochem Biophys Res Commun **65**(1): 233-240.

Olesen, J. B., R. Sorensen, M. L. Hansen, M. Lamberts, P. Weeke, A. P. Mikkelsen, L. Kober, G. H. Gislason, C. Torp-Pedersen and E. L. Fosbol (2015). "Non-vitamin K antagonist oral anticoagulation agents in anticoagulant naive atrial fibrillation patients: Danish nationwide descriptive data 2011-2013." Europace **17**(2): 187-193.

Petzold, T., M. Thienel, I. Konrad, I. Schubert, R. Regenauer, B. Hoppe, M. Lorenz, A. Eckart, S. Chandraratne, C. Lennerz, C. Kolb, D. Braun, J. Jamasbi, R. Brandl, S. Braun, W. Siess, C. Schulz and S. Massberg (2016). "Oral thrombin inhibitor aggravates platelet adhesion and aggregation during arterial thrombosis." Sci Transl Med **8**(367): 367ra168.

Pisters, R., D. A. Lane, R. Nieuwlaat, C. B. de Vos, H. J. Crijns and G. Y. Lip (2010). "A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey." Chest **138**(5): 1093-1100.

Redondo, S., M.-P. Martínez, M. Ramajo, J. Navarro-Dorado, A. Barez and T. Tejerina (2011). "Pharmacological basis and clinical evidence of dabigatran therapy." Journal of Hematology & Oncology **4**: 53-53.

Ross Southworth, M., M. E. Reichman and E. F. Unger (2013). "Dabigatran and Postmarketing Reports of Bleeding." N Engl J Med.

Rost, S., A. Fregin, V. Ivaskevicius, E. Conzelmann, K. Hortnagel, H. J. Pelz, K. Lappegard, E. Seifried, I. Scharrer, E. G. Tuddenham, C. R. Muller, T. M. Strom and J. Oldenburg (2004). "Mutations in VKORC1 cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2." Nature **427**(6974): 537-541.

Rubak, P., K. Villadsen and A. M. Hvas (2012). "Reference intervals for platelet aggregation assessed by multiple electrode platelet aggregometry." Thromb Res **130**(3): 420-423.

Serebruany, V. L., S. R. Steinhubl, P. B. Berger, A. I. Malinin, D. L. Bhatt and E. J. Topol (2005). "Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals." J Am Coll Cardiol **45**(2): 246-251.

Sibbing, D., S. Braun, S. Jawansky, W. Vogt, J. Mehilli, A. Schomig, A. Kastrati and N. von Beckerath (2008). "Assessment of ADP-induced platelet aggregation with light transmission aggregometry and multiple electrode platelet aggregometry before and after clopidogrel treatment." Thromb Haemost **99**(1): 121-126.

Sibbing, D., S. Braun, T. Morath, J. Mehilli, W. Vogt, A. Schomig, A. Kastrati and N. von Beckerath (2009). "Platelet reactivity after clopidogrel treatment assessed with point-of-care analysis and early drug-eluting stent thrombosis." J Am Coll Cardiol **53**(10): 849-856.

Sibbing, D., G. Busch, S. Braun, S. Jawansky, A. Schomig, A. Kastrati, I. Ott and N. von Beckerath (2008). "Impact of bivalirudin or unfractionated heparin on platelet aggregation in patients pretreated with 600 mg clopidogrel undergoing elective percutaneous coronary intervention." Eur Heart J **29**(12): 1504-1509.

Sibbing, D., R. A. Byrne, I. Bernlochner and A. Kastrati (2011). "High platelet reactivity and clinical outcome - fact and fiction." Thromb Haemost **106**(2): 191-202.

Sibbing, D., R. A. Byrne and A. Kastrati (2011). "Role of platelet function testing in clinical practice: current concepts and future perspectives." Curr Drug Targets **12**(12): 1836-1847.

Sibbing, D., T. Morath, S. Braun, J. Stegherr, J. Mehilli, W. Vogt, A. Schomig, A. Kastrati and N. von Beckerath (2010). "Clopidogrel response status assessed with Multiplate point-of-care analysis and the incidence and timing of stent thrombosis over six months following coronary stenting." Thromb Haemost **103**(1): 151-159.

Sibbing, D., S. Schulz, S. Braun, T. Morath, J. Stegherr, J. Mehilli, A. Schomig, N. von Beckerath and A. Kastrati (2010). "Antiplatelet effects of clopidogrel and bleeding in patients undergoing coronary stent placement." J Thromb Haemost **8**(2): 250-256.

Sibbing, D., S. R. Steinhubl, S. Schulz, A. Schomig and A. Kastrati (2010). "Platelet aggregation and its association with stent thrombosis and bleeding in clopidogrel-

treated patients: initial evidence of a therapeutic window." J Am Coll Cardiol **56**(4): 317-318.

Sibbing, D., N. von Beckerath, T. Morath, J. Stegherr, J. Mehilli, N. Sarafoff, S. Braun, S. Schulz, A. Schomig and A. Kastrati (2010). "Oral anticoagulation with coumarin derivatives and antiplatelet effects of clopidogrel." Eur Heart J **31**(10): 1205-1211.

Stangier, J. and A. Clemens (2009). "Pharmacology, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of dabigatran etexilate, an oral direct thrombin inhibitor." Clin Appl Thromb Hemost **15 Suppl 1**: 9S-16S.

Stewart, S., C. L. Hart, D. J. Hole and J. J. McMurray (2001). "Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study." Heart **86**(5): 516-521.

Stewart, S., C. L. Hart, D. J. Hole and J. J. McMurray (2002). "A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study." Am J Med **113**(5): 359-364.

TIMI, S. G. (2008). "Definitions Used in TIMI Trials." Retrieved 19.02.2013 from <http://www.timi.org>.

Topol, E. J., D. Easton, R. A. Harrington, P. Amarenco, R. M. Califf, C. Graffagnino, S. Davis, H. C. Diener, J. Ferguson, D. Fitzgerald, J. Granett, A. Shuaib, P. J. Koudstaal, P. Theroux, F. Van de Werf, K. Sigmon, K. Pieper, M. Vallee and J. T. Willerson (2003). "Randomized, double-blind, placebo-controlled, international trial of the oral IIb/IIIa antagonist lotrafiban in coronary and cerebrovascular disease." Circulation **108**(4): 399-406.

Tulinsky, A. (1996). "Molecular Interactions of Thrombin." Semin Thromb Hemost **22**(2): 117-124.

Uchino, K. and A. V. Hernandez (2012). "Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials." Arch Intern Med **172**(5): 397-402.

van den Berg, M. P., R. J. Hassink, A. E. Tuinenburg, E. F. van Sonderen, J. D. Lefrandt, P. J. de Kam, I. C. van Gelder, A. J. Smit, R. Sanderman and H. J. Crijns (2001). "Quality of life in patients with paroxysmal atrial fibrillation and its predictors: importance of the autonomic nervous system." Eur Heart J **22**(3): 247-253.

Walenga, J. M. and C. Adiguzel (2010). "Drug and dietary interactions of the new and emerging oral anticoagulants." Int J Clin Pract **64**(7): 956-967.

Wann, L. S., A. B. Curtis, K. A. Ellenbogen, N. A. M. Estes Iii, M. D. Ezekowitz, W. M. Jackman, C. T. January, J. E. Lowe, R. L. Page, D. J. Slotwiner, W. G. Stevenson and C. M. Tracy (2011). "2011 ACCF/AHA/HRS Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Update on Dabigatran): A Report of the American College of Cardiology Foundation Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines." Journal of the American College of Cardiology **57**(11): 1330-1337.

Watson, T., E. Shantsila and G. Y. Lip (2009). "Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited." Lancet **373**(9658): 155-166.

Wienen, W., J. M. Stassen, H. Priepke, U. J. Ries and N. Huel (2007). "In-vitro profile and ex-vivo anticoagulant activity of the direct thrombin inhibitor dabigatran and its orally active prodrug, dabigatran etexilate." Thromb Haemost **98**(1): 155-162.

Wolf, P. A., R. D. Abbott and W. B. Kannel (1991). "Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study." Stroke **22**(8): 983-988.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Risikofaktoren und Umbauprozesse im Rahmen von Vorhofflimmern adaptiert nach AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients with atrial fibrillation (January, Wann et al. 2014)	7
Abbildung 2: Typen von Vorhofflimmern adaptiert nach 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation (Kirchhof, Benussi et al. 2016)	8
Abbildung 3: Strukturformel von Phenprocoumon adaptiert (Lin, Shen et al. 2013)	14
Abbildung 4: Überblick Gerinnungskaskade adaptiert (Iyer, Singh et al. 2012)	15
Abbildung 5: Strukturformel von Dabigatran adaptiert (Redondo, Martínez et al. 2011)	17
Abbildung 6: Bindungsstellen von Thrombin und Bindung von Dabigatran an Thrombin (Lee and Ansell 2011)	17
Abbildung 7: Vereinfachte Darstellung von ausgewählten Rezeptoren auf der Oberfläche von Thrombozyten adaptiert (Kehrel 2008)	20
Abbildung 8: Studienpopulation	33
Abbildung 9: Box-Plot Analyse des primären Endpunktes der ADP-induzierte Thrombozytenfunktion nach 14 Tagen	34
Abbildung 10: Box-Plot-Analysen der sekundären Endpunkte der Dabigatran-Gruppe (n = 30) und der Phenprocoumon-Gruppe (n = 32) nach 14 Tagen a) ADPtest HS-induzierte Thrombozytenaggregation, b) TRAP-induzierte Thrombozytenaggregation, c) Kollagen-induzierte Thrombozytenaggregation	36,37

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Modifizierte EHRA Klassifikation (Kirchhof, Benussi et al. 2016)	9
Tabelle 2: CHA ₂ DS ₂ -VASc Score (Kirchhof, Benussi et al. 2016).....	11
Tabelle 3: Schlaganfallrisiko in Abhängigkeit des CHA ₂ DS ₂ -VASc Scores (Camm, Kirchhof et al. 2010)	11
Tabelle 4: Beeinflussbare und nicht beeinflussbare Blutungsrisikofaktoren bei antikoagulierten Patienten auf Basis von Blutungs-Risikoscores.....	13
Tabelle 5: Studienendpunkte Schlaganfall, Thromboembolien und schwere Blutungen Warfarin im Vergleich zu 110mg Dabigatran und 150mg Dabigatran (Connolly, Ezekowitz et al. 2009)	19
Tabelle 6: Basischarakteristika der Studienpopulation	32
Tabelle 7: Primärer (ADP-induzierte Plättchenfunktion) und sekundäre Endpunkte (ADP HS-, TRAPtest und COLtest) nach 14 Tagen. Die Zahlen stellen Medianwerte [25te, 75te Perzentile] dar.....	35
Tabelle 8: Sicherheitsendpunkte	38

Danksagung

Mein großer Dank gilt Frau Prof. Dr. med. Julinda Mehilli und Herrn Prof. Dr. med. Adnan Kastrati für Ihre Unterstützung und Bereitstellung meines Themas. Zudem möchte ich mich bei meinen akademischen Betreuern Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Nikolaus Sarafoff und Frau Dr. med. univ. Amadea Erben für die sehr gute Betreuung meiner Doktorarbeit bedanken. Sie hatten immer ein offenes Ohr bei Fragen und Problemen.

Mein weiterer Dank gebührt den Sekretärinnen und MTAs der Arbeitsgruppe. Ebenso danke ich dem Ambulanz-Team und den Mitarbeitern des Deutschen Herzzentrum Münchens für die Unterstützung und Bereitstellung der Räumlichkeiten.