

Thrombin: Freund oder Feind – Neues zum „Thrombin-Paradoxon“

J. G. Schneider^{1,2}, B. Isermann³, M. E. Kleber^{4,5}, W. Maerz^{4,6,7}

▲ Gerinnungsaktivität wird in Bezug auf kardiovaskuläre Erkrankungen gemeinhin als ungewollt betrachtet, weil Patienten mit Hyperkoagulabilität, wie zum Beispiel bei Koronarsyndrom, Diabetes mellitus und Bluthochdruck, oft akute Gefäßverschlüsse erleiden (1). Ein wichtiger Gerinnungsfaktor in diesem Zusammenhang ist Thrombin, das blutgerinnungsfördernd ist, indem es Blutplättchen und verschiedene Gerinnungsfaktoren aktiviert. Es gibt allerdings auch Daten aus der Literatur, die nahelegen, dass der Gerinnungsfaktor Thrombin keineswegs nur eine Gefäßverschlussfördernde Funktion, sondern auch schützende Effekte zum Beispiel gegenüber der Endothelzelle ausübt. Das geschieht durch die Bindung an Thrombomodulin, ein bedeutender Aktivator des zytoprotektiven und antikoagulatorischen Protein C, welches den arteriosklerotischen Prozess verlangsamt und die Zellen schützt. Das Phänomen dieser so gegensätzlichen Wirkung des Thrombins wird in der Fachwelt als das sogenannte „Thrombin-Paradoxon“ bezeichnet (2).

Die Bestimmung des endogenen Thrombinpotenzials (ETP) ist eine Möglichkeit, die Kapazität der Thrombingeneration im Patientenplasma zu bestimmen. Die Höhe des ETP ist beispielsweise direkt mit dem Risiko für venöse Thromboembolien assoziiert (3).

In einer kürzlich veröffentlichten Studie konnte nun gezeigt werden, dass das ETP invers mit tödlichen kardiovaskulären Ereignissen und mit Markern der vaskulären Dysfunktion assoziiert ist. Bei der Studienpopulation handelt es sich um die Ludwigshafen-Risk-and-Cardiovascular-Health (LURIC)-Studie, in der bei 2196 Teilnehmern während einer Zehnjahres-Follow-up-Periode die Ereignisse aufgezeichnet wurden (Abb. 1A) (4). Neben der großen Teilnehmerzahl ist der dabei beobachtete Befund insofern bemerkenswert, dass aktuell mehrfach über eine erhöhte Frequenz von Myokardinfarkten bei Patienten berichtet wurde, die mit neuen, direkten Thrombinantagonisten behandelt wurden (5). Eine Debatte über die Sicherheit der entsprechenden Präparate ist entbrannt (6). Die Beobachtungen aus der LURIC-Studie suggerieren zwar einen Zusammenhang zwischen Thrombininhibition

Referat zu: Inverse association of the endogenous thrombin potential (ETP) with cardiovascular death: The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. *Int J Cardiol* 2014;176(1):139-144.

und kardiovaskulären Ereignissen, liefern aber keinen mechanistischen Beweis dafür. Dennoch scheint die Datenlage genügend Hinweise für einen gefäßprotektiven Effekt von Thrombin herzugeben. Eine Studie aus dem Jahr 2003 kam unter Verwendung von Plasma-Prothrombin-Fragment 1+2 (F1+2) als Marker der Thrombinproduktion zu einem ähnlichen

Resultat (5). Die aktuelle Studie der LURIC-Kohorte zeigte hinsichtlich F1+2 den gleichen Befund (4). Zudem waren die Marker der lokalen Entzündung (platelet-activating factor acetylhydrolase, PAFAH) oder der endothelialen Dysfunktion (soluble vascular and intercellular cell adhesion protein 1, sVCAM, sICAM) ebenfalls invers mit dem ETP assoziiert. Die Marker der systemischen Entzündung (C-reaktives Protein, Serum Amyloid A, SAA) waren aber direkt mit dem ETP-Niveau korreliert (Abb. 1B) (4). Die Befunde legen den Schluss nahe, dass der protektive Effekt von Thrombin möglicherweise eine lokale Komponente hat und beispielsweise spezifisch an Endothelzellen stattfindet. Dafür gibt es tatsächlich bereits Evidenz aus Tiermodellen (7).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Resultate von hoher Relevanz sind, da die direkten Thrombininhibitoren bereits in der Klinik angekommen sind. Der Einsatz dieser Substanzen sollte zum einen mit erhöhter Wachsamkeit begleitet werden, zumal es noch keine Langzeitdaten gibt. Zum anderen könnte es sich als sinnvoll erweisen, anstelle der direkten Inhibition eines einzelnen Faktors mehrere Gerinnungsfaktoren zugleich zu beeinflussen, um damit das ganze System in seiner Aktivität zu reduzieren. Phenprocoumon erfüllt diese Eigenschaft bestens und könnte daher eine Renaissance erfahren, sollten die unerwarteten kardiovaskulären Nebenwirkungen der neuen oralen, direkten Thrombininhibitoren deren Nutzen übersteigen.

Literatur

1. Kalz J, ten Cate H, Spronk HM. Thrombin generation and atherosclerosis. *J Thromb Thrombolysis* 2014;37:45-55.
2. Griffin JH. Blood coagulation. The thrombin paradox. *Nature* 1995;378:337-338.

1 Luxembourg Centre for Systems Biomedicine (LCSB), Universität Luxembourg, Luxembourg; 2 Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum des Saarlandes und Medizinische Fakultät der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar; 3 Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie, Otto-von-Guericke-Universität, Magdeburg; 4 Medizinische Klinik V, Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg, Mannheim; 5 LURIC Study Nonprofit LLC, Freiburg; 6 Medizinische Universität Graz, Klinisches Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik, Graz, Österreich; 7 Synlab Services GmbH, Synlab Akademie, Mannheim

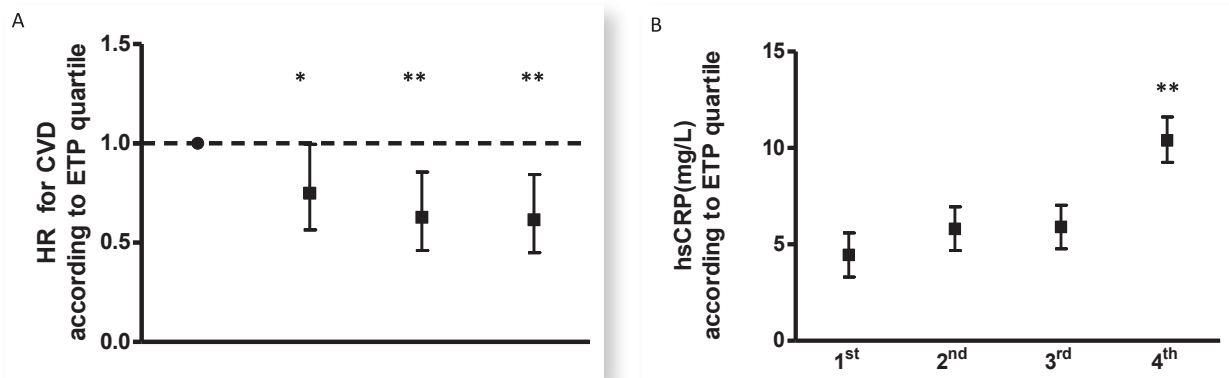


Abb. 1: Zusammenhang zwischen endogenem Thrombinpotenzial (ETP) (stratifiziert in Quartilen) mit tödlichen kardiovaskulären Ereignissen (A) und estimated marginal means (\pm 95% CI) des C-reaktiven Proteins (CRP) als systemischem Entzündungsmarker (B). Daten kontrolliert für Alter, Geschlecht, Diabetes mellitus, BMI, Rauchen, Bluthochdruck, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Triglyzeride. Teilnehmer mit antikoagulatorischer Behandlung sind ausgeschlossen; * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$.

3. Lutsey PL, Folsom AR, Heckbert SR, Cushman M. Peak thrombin generation and subsequent venous thromboembolism: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology (LITE) study. *J Thromb Haemost* 2009;7(10):1639-1648.
4. Schneider JG, Isermann B, Kleber ME et al. Inverse association of the endogenous thrombin potential (ETP) with cardiovascular death: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. *Int J Cardiol* 2014;176(1):139-144.
5. Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012;172:397-402.
6. Giglio AF, Basile E, Santangeli P et al. Increased risk of myocardial infarction with dabigatran: fact or fiction? *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2014;15:19-26.
7. Ardissino D, Merlini PA, Bauer KA et al. Coagulation activation and long-term outcome in acute coronary syndromes. *Blood* 2003;102:2731-2735.

8. Seehaus S, Shahzad K, Kashif M et al. Hypercoagulability inhibits monocyte transendothelial migration through protease-activated receptor-1-, phospholipase-Cbeta-, phosphoinositide 3-kinase-, and nitric oxide-dependent signaling in monocytes and promotes plaque stability. *Circulation* 2009;120(9):774-784.

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Jochen Schneider
 Klinik für Innere Medizin II
 Universitätsklinikum des Saarlandes
 66421 Homburg
 E-Mail: jochen.schneider@uni.lu

