

## Schwerpunkte der wissenschaftlichen Aktivitäten des Instituts im Berichtsjahr:

Das Ziel der Austrian Study on Recurrent Venous Thromboembolism (AUREC), die vom Institutsleiter seit vielen Jahren geleitet wird, ist, Patienten mit Venenthrombose und/oder Lungenembolie im Hinblick auf ihr Rezidivrisiko zu stratifizieren, um die Dauer der blutverdünnenden Therapie individuell, dem Risiko der Patienten angepasst, durchführen zu können.

Derzeit liegen die Daten zu ca. 1000 Patienten mit einer ersten, spontanen venösen Thromboembolie, die im Mittel etwa drei Jahre lang nach Absetzen der blutverdünnenden Therapie prospektiv verfolgt wurden, vor. Die Rekrutierung wurde im September 2008 beendet. Im Jahr 2009 wurde intensiv an diversen Subanalysen der AUREC – Studie gearbeitet.

1. Es wird derzeit untersucht, ob das Rezidivrisiko durch die serielle Bestimmung von Marker der Gerinnungsaktivierung (D-Dimer, endogenes Thrombinpotential, diverse Fibrinolyseparameter) quantifiziert werden kann. Entsprechende Analysen wurden im Blut, das zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach Absetzen der Antikoagulantientherapie gewonnen wurde, durchgeführt. Der aufwendige Prozess der laborchemischen Untersuchung wurde Ende 2009 abgeschlossen. Im kommenden Jahr wird die Erstellung der Datenbank sowie die statistische Auswertung erfolgen.
2. In den letzten Jahrzehnten wurden im Rahmen der AUREC – Studie zahlreiche klinische und laborchemische Risikofaktoren für das Wiederauftreten der Venenthrombose definiert. Im Jahr 2009 wurde an einem Modell gearbeitet, das es erlauben wird, unter Zuhilfenahme einiger weniger Parameter (Alter, Lokalisation des venösen thromboembolischen Geschehens, Höhe des D-Dimer Wertes nach Absetzen der blutverdünnten Therapie) das Rezidivrisiko nach einem bzw. fünf Jahren mit ausreichender Genauigkeit zu berechnen. Dieses Modell kann dann herangezogen werden, um Patienten im Hinblick auf die Dauer ihrer Antikoagulantientherapie nach einem ersten venösen thromboembolischen Ereignis zu beraten.
3. Ein definierter Polymorphismus im Faktor II Gen (F II A19911G) ist ein Risikofaktor für eine erste Venenthrombose oder Lungenembolie. Im Berichtsjahr 2009 haben wir in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik am AKH-Wien untersucht, ob dieser Polymorphismus auch mit einem erhöhten Rezidivrisiko assoziiert ist. Die entsprechenden molekularbiologischen Untersuchungen werden gerade durchgeführt und mit dem Ergebnis dieser Analyse ist Mitte 2010 zu rechnen.

## Sonstige wissenschaftliche Aktivitäten:

In Zusammenarbeit mit dem Klinischen Institut für Medizinische und Chemische Laborforschung und dem Klinischen Institut für Pathologie (beide AKH-Wien) wurden am Beispiel eines Patienten mit einem IgM Paraprotein mögliche Mechanismen, die zu einem erworbenen Willebrandsyndrom führen könnten, untersucht.

Bei Patienten mit Hämophilie A und einen Hemmstoff gegen den Faktor VIII konnten wir zeigen, dass es im Anschluss an die Infusion von rekombinantem Faktor VIIa zu einem deutlichen Anstieg der Thrombingenerierung kommt.

## Wissenschaftliche organisatorische Zusammenarbeit mit anderen Instituten:

Eine Kooperation wurde mit folgenden Institutionen eingegangen:

Klinik für Innere Medizin I, Abt. für Hämatologie und Hämostaseologie, Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik, Medizinische Statistik und Informatik (alle) Medizinische Universität Wien; Landesklinikum St. Pölten, Niederösterreich

#### Personelle Daten betreffend die Institutsleiter und deren Mitarbeiter:

Im Frühjahr dieses Jahres wurde der Institutsleiter zum korrespondierenden Mitglied der Österreichischen Akademie der Wissenschaften ernannt.

Die Arbeit „Thrombin generation in haemophilia A patients with factor VIII inhibitors after infusion of recombinant factor VIIa“ wurde mit dem Erwin-Deutsch-Preis 2009 der Österreichischen Hämophilie-Gesellschaft ausgezeichnet.

#### Darstellung sonstiger wissenschaftlicher Aktivitäten:

Die Forschungsergebnisse des Institutes wurden auf zahlreichen nationalen und internationalen Kongressen präsentiert. Besonderer Bedeutung kommt dem eingeladenen Vortrag von Fr. Prof. Sabine Eichinger über das Rezidivrisiko der venösen Thromboembolie im Rahmen des Kongresses der International Society of Thrombosis and Hemostasis in Boston zu.

Die Präsentation des oben bereits dargestellten Vorhersagemodells der venösen Thromboembolie wurde zu einem „Highlight“ der Jahrestagung der American Society of Hematology in New Orleans gewählt.

#### Zukunftsaspekte der wissenschaftlichen Arbeit:

Die wissenschaftlichen Aktivitäten werden sich weiter auf Studien im Hinblick auf die Erfassung des Rezidivrisikos der venösen Thromboembolie und der daraus resultierenden therapeutischen Konsequenzen konzentrieren. Eine Validierungsstudie des Vorhersagemodells, in der Patienten mit einem niedrigen Vorhersagescore von der blutverdünnenden Therapie abgesetzt und dann prospektiv verfolgt werden, ist geplant. Zumal diese Studie allerdings mit einem sehr hohen finanziellen Aufwand verbunden sein wird und die dazu benötigten Mittel derzeit nicht vorliegen, ist der Zeitpunkt des Beginns dieser Studie unklar.

Für das Jahr 2010 liegt eine Einladung des wissenschaftlichen Journals „Lancet“ vor, einen Übersichtsartikel über das Rezidivrisiko der venösen Thromboembolie zu verfassen.

Die bereits oben erwähnten Daten im Hinblick auf die sequenzielle Bestimmung von Gerinnungsaktivierungsmarkern und deren potentielle Assoziation mit einem erhöhten Thromboserezidivrisiko werden im Berichtsjahr 2010 einer statistischen Analyse unterzogen werden.

Eine prospektive klinische Studie bei Patienten mit Querschnittslähmung im Hinblick auf ihr Langzeitthromboserezidivrisiko wurde mit diversen Rehabilitationszentren besprochen und steht in Planung. Auch hier ist allerdings eine Finanzierung noch nicht gesichert und daher der Beginn der Studie unklar.

#### Statistischer Teil:

1. Vom Institutsleiter bzw. seinen Mitarbeitern wurden insgesamt etwa 10 wissenschaftliche Referate gehalten.
2. Dem Institut stehen der Institutsleiter sowie dessen Stellvertreterin, Fr. Prof. Sabine Eichinger, zur Verfügung. Die Mitarbeit ist derzeit unentgeltlich.

3. Die Finanzierung des Instituts erfolgt durch finanzielle Unterstützung der Wiener Städtischen Wechselseitigen Versicherung und einem Forschungsgrant der International Society of Thrombosis and Hemostasis.

Publikationen 2009:

- 1: Eischer L, Eichinger S, Kyrle PA. Age at first venous thromboembolism and risk of recurrence: a prospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2009 Nov;88(6):366-70.
- 2: Kyrle PA, Eichinger S. Is Virchow's triad complete? *Blood*. 2009 Aug 6;114(6):1138-9.
- 3: Eichinger S, Kyrle PA. Duration of anticoagulation after initial idiopathic venous thrombosis--the swinging pendulum: risk assessment to predict recurrence. *J Thromb Haemost*. 2009 Jul;7 Suppl 1:291-5. Review.
- 4: Mayerhofer M, Haushofer A, Kyrle PA, Chott A, Müllner C, Quehenberger P, Worel N, Traby L, Eichinger S. Mechanisms underlying acquired von Willebrand syndrome associated with an IgM paraprotein. *Eur J Clin Invest*. 2009 Sep;39(9):833-6.
- 5: Eichinger S, Lubczyk B, Kollars M, Traby L, Zwiauer K, Gleiss A, Quehenberger P, Kyrle PA. Thrombin generation in haemophilia A patients with factor VIII inhibitors after infusion of recombinant factor VIIa. *Eur J Clin Invest*. 2009 Aug;39(8):707-13.