

MedReport

1 / 2011

ORGAN FÜR ÄRZTLICHE FORTBILDUNGSKONGRESSE

WILEY-BLACKWELL

16. bis 19. 2. 2011
in Wiesbaden

55. Jahrestagung
der Gesellschaft
für Thrombose- und
Hämostaseforschung



From Basic Science to Patient Care Von Grundlagenforschung zur Patientenversorgung

Johannes Oldenburg, Bonn

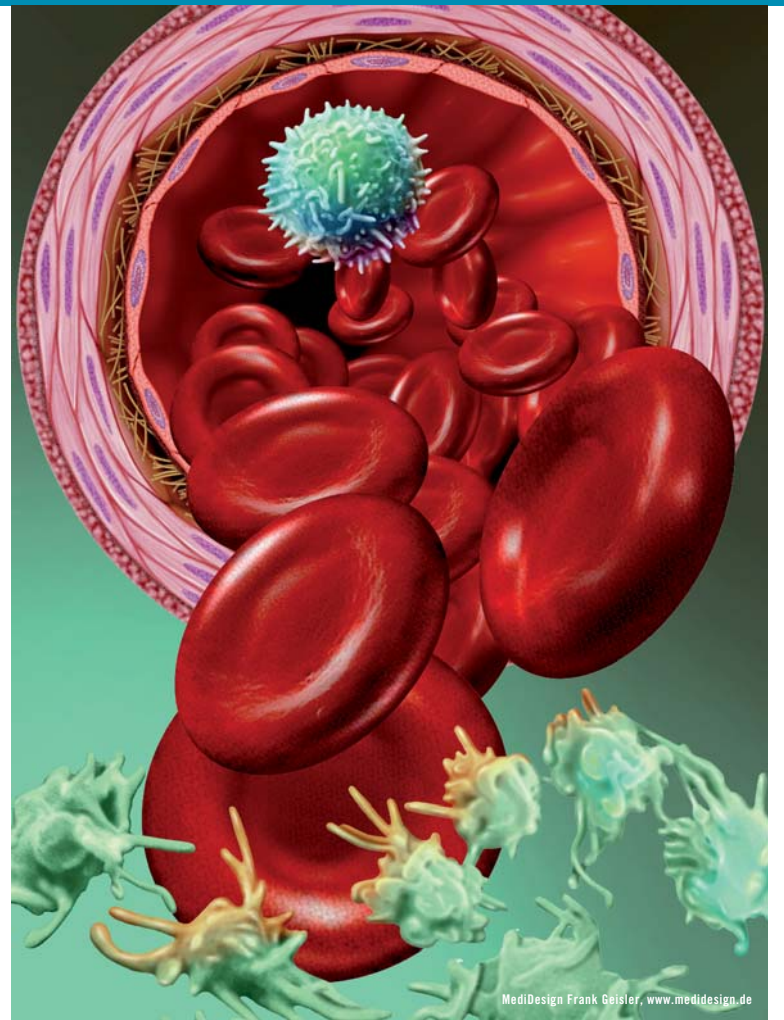
Im Namen der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH) und des Organisationskomitees möchten wir Sie herzlich einladen an der 55. Jahrestagung der GTH teilzunehmen, die vom 16. bis 19. Februar 2011 in Wiesbaden stattfindet.

Unter dem Leitthema „Von der Grundlagenforschung zur Patientenversorgung – From Basic Science to Patient Care“ haben wir ein ansprechendes Programm mit Weiterbildungsveranstaltungen, Plenarvorträgen, wissenschaftlichen Symposien, freien Vorträgen und Postern sowie einer stattlichen Anzahl von Satellitensymposien unserer Industriepartner zusammengestellt, welches Einblick in die neuesten Entwicklungen auf dem Gebiet der Thrombose und Hämostaseforschung gibt. Ein besonderer Stellenwert wird hierbei der Grundlagenforschung und deren Translation in die klinische Anwendung eingeräumt. Interdisziplinäre Zusammenarbeit der verschiedensten Fachbereiche sowie zwischen Klinikern und Grundlagenwissenschaftlern ist das wesentliche Merkmal unserer Fachgesellschaft. Diese Tradition möchten wir mit dem wissenschaftlichen Programm des GTH-Kongresses 2011 ganz bewusst fortführen.

Wir sind sehr stolz, dass eine Reihe renommierter Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler unserer Einladung nach Wiesbaden gefolgt sind, um ihre Forschungsergebnisse sowie den aktuellen Wissensstand zu präsentieren und mit Ihnen zu diskutieren. Etwa 400 Beiträge wurden als Abstract von Wissenschaftlern, Klinikern und Studenten aus Deutschland, Österreich und der Schweiz aber auch aus Staaten des benachbarten europäischen Raums sowie den Vereinigten Staaten von Amerika, Australien und Japan eingereicht.

Wir hatten gehofft, Sie zu dieser ersten Bonner GTH im neuen World Conference Center Bonn (WCCB) willkommen heißen zu können. Da dessen Fertigstellung jedoch zum Planungszeitpunkt des Kongresses nicht sichergestellt werden konnte, hat das Organisationskomitee entschieden den GTH-Kongress 2011 in den bereits GTH-erprobten und bewährten Rhein-Main-Hallen in Wiesbaden zu veranstalten. Das wissenschaftliche Programm der diesjährigen Tagung reflektiert in seinen Schwerpunkten auch die langjährige Tradition der Medizinischen Fakultät der Rheinischen Friedrich Wilhelms Universität Bonn auf dem Gebiet der Thrombose- und Hämostaseforschung. Professor Hans Egli, Gründungsdirektor des Bonner Instituts für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin, war auch Gründungsmitglied der 1956 ins Leben gerufenen Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Blutgerinnungsforschung (DAB), aus der 1982 unsere wissenschaftliche Fachgesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH) hervorging. Entscheidende Impulse der Hämophiliebehandlung wie die Einführung der ärztlich kontrollierten Selbstbehandlung der Hämophilie in Deutschland, die Etablierung der Prophylaxe bei jungen und erwachsenen Hämophilie-Patienten sowie insbesondere die von Herrn Dr. Brackmann inaugurierte Immuntoleranztherapie bei Hemmkörperpatienten, die heute international als Bonn-Protokoll bezeichnet wird, sind aus dem Bonner Institut hervorgegangen.

Wir sind davon überzeugt mit dem vorliegenden Programm unseren Gästen eine attraktive Tagung zu präsentieren und wünschen Ihnen allen einen spannenden Kongress und eine gute Zeit in Wiesbaden.



ALLGEMEINE HINWEISE

16. bis 19. Februar 2011

55. Jahrestagung der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e. V.

TAGUNGSORT

Rhein-Main-Hallen Wiesbaden
Rheinstraße 20, 65185 Wiesbaden

TAGUNGSPRÄSIDENT

Prof. Dr. med. Johannes Oldenburg
Universitätsklinikum Bonn
Institut für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin
Sigmund-Freud-Straße 25, 53127 Bonn
Tel.: +49 (0)228 28 71 51 75
Fax: +49 (0)228 28 71 47 83
johannes.oldenburg@ukb.uni-bonn.de

TAGUNGSSEKRETARIAT

Prof. Dr. med. Bernd Pötzsch
Dr. med. Thilo Albert
Astrid Schörnig
Tel.: +49 (0)30 20 45 40 84
gth-secretariat@mci-group.com

VERANSTALTER DER WISSENSCHAFTLICHEN TAGUNG

Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e. V. (GTH)
Max-Lebsche-Platz 32, 81377 München

VERANSTALTER DER INDUSTRIESYMPIOSIEN, -AUSSTELLUNG UND SPONSORINGMASSNAHMEN

MCI Deutschland GmbH
MCI – Berlin Office
Markgrafenstraße 56, 10117 Berlin
Tel.: +49 (0)30 / 20 45 90
gth2011@mci-group.com

www.gth2011.de



Prof. Dr. Johannes Oldenburg
Kongresspräsident

Immuntoleranz-Induktion: 35 Jahre Erfahrung

Hans-Hermann Brackmann, Bonn



Dr. Hans-Hermann
Brackmann

Bis in die 50er Jahre des letzten Jahrhunderts war das Krankheitsbild Hämophilie geprägt von der Marx-schen Trias, der Angst vor Blutungen und dem Verbluten, der Verkrüppelung und der Verarmung sowie einer Lebenserwartung von weniger als 20 Jahren. Durch die Entwicklung der Plasmafraktion I nach Cohn und insbesondere des Kryopräzipitates wurde die Herstellung konzentrierter Gerinnungspräparate möglich und in deren Konsequenz die Einführung der ärztlich kontrollierten Selbstbehandlung sowie in der weiteren Folge die Prophylaxe zur Vermeidung von Blutungen und deren Folgen. So normalisierten sich die Lebenserwartung und die Lebensqualität, aber leider nicht für alle Betroffenen.

Mit der Intensivierung dieser therapeutischen Möglichkeiten nahm die Entwicklung von Hemmkörpern (HK) insbesondere bei der Hämophilie A deutlich zu. Die Hemmkörper neutralisierten die so segensreiche Wirkung der Faktorenkonzentrate. Damit begann für diese Patienten der frühere Leidensweg.

Mit der Entwicklung der Immuntoleranz-Therapie konnte bei vielen dieser Patienten der Hemmkörper auf Dauer erfolgreich eliminiert und anschließend die klassische Hämophilietherapie wieder durchgeführt werden.

Die Entwicklung dieser Therapie begann Mitte 1974 als in das Bonner Hämophiliezentrum ein Kind mit einer schweren Verlaufsform der Hämophilie und einer Massenblutung im Bereich der rechten Schulter, des rechten Oberarmes und der rechten Flanke eingeliefert wurde, die sich trotz der zu Hause frühzeitig durchgeführten Blutungsbehandlung ent-

wickelt hatte. Nach den sofort eingeleiteten Akutmaßnahmen wurde bei der Untersuchung auf Inhibitoren ein Hemmkörper-Titer von > 500 BE festgestellt. Unter der Substitutionstherapie mit Faktor-VIII-Dosierungen von 100 IE/Kg KG in den ersten Tagen 3x/Tag und nach klinischer Besserung im weiteren Verlauf 2x/Tag sowie in Ermangelung aktivierter Gerinnungspräparate der zusätzlichen Substitution von nicht aktiviertem PPSB in einer Dosierung von 50 IE /kg KG 2x/Tag zeigte sich nach 3 Wochen eine weitgehende Resorption der Blutungen. Erstaunlich war die Beobachtung, dass der Hemmkörper-Titer in dieser Zeit auf 42 BE gefallen war. Unter der sukzessiven Reduktion der Dosierung und dem endgültigen Ausschleichen hatte sich der Hemmkörper-Titer wieder verschlechtert, so dass entschieden wurde die 2x-tägliche Dosierung in gleicher Höhe wieder aufzunehmen. Unter dem zwar lang-

samen aber stetigen Abfall des Hemmkörper-Titers konnte nach mehr als einem Jahr kein weiterer Hemmkörper bei normaler Recovery gemessen werden. Bis zur Normalisierung der Halbwertszeit wurde die o. g. Dosierung beibehalten und anschließend mit einer schrittweisen Reduzierung der Dosierung begonnen und schließlich in eine an diesem Zentrum übliche prophylaktische Behandlung mit 30 IE/kg KG jeden 2. Tag überführt. Basierend auf dieser Erfahrung wurden weitere Hemmkörperpatienten gleichermaßen mit ähnlichem Erfolg behandelt. Allerdings zeigte sich, dass auch nur kurzzeitige Unterbrechungen der Therapie oder zu frühzeitige Reduzierungen der Dosierung den Prozess der Toleranzinduktion deutlich verzögerten.

Mit der ersten internationalen Veröffentlichung [1] dieser Behandlung, die sehr bald als Bonn Protokoll in die Literatur einging, wurden, im Hin-

blick auf die mit dieser Therapie verbundenen sehr hohen Kosten nach Alternativen gesucht.

1981 wurde von Nilsson [2] über die erfolgreiche ITT bei einem Hämophilie-B-Patienten berichtet, der nach einer Immunadsorption unter hohen Gaben von Faktor IX und der gleichzeitigen Applikation vom Cyclophosphamid und IGG erfolgreich an einem Pseudotumor operiert werden konnte.

Aus diesem Schema entwickelte sich das Malmö-Protokoll, das fast ausschließlich in Schweden angewendet wurde und in einem Zeitraum von 13 Jahren bei 16 Hämophilie-A-Hemmkörperpatienten innerhalb von 6–8 Wochen eine Erfolgsrate von 62,5 % zeigte [3].

1986 wurde von den niederländischen Kollegen über erfolgreiche HK-Eradikationen berichtet, nachdem sie die Hemmkörper-Patienten mit einer sogenannten Intermediate- oder Low-Dose-Therapie über mehrere Monate behandelt hatten. Diese Therapieform wurde im weiteren Verlauf Low-Dose-Protokoll genannt. In ihrer jüngsten Veröffentlichung 2010 [4] berichteten die niederländischen Kollegen über 21 HK-Patienten mit einem HK-Titer < 40 BE, dass unter der Dosierung von 25–50 IE/kg KG jeden 2. Tag bzw. 3x/Woche während eines Zeitraumes von im median 7 Monaten bei 18 von 21 Patienten (86 %) der HK eradiziert werden konnte.

In den 90er Jahren wurden im Rahmen der Etablierung einer internationalen Immun Tolerante Study Group (ITSG) durch Mariani und Brackmann HK-Register aufgebaut, die spezifische Parameter der ver-

schiedenen Behandlungsprotokolle hinsichtlich der Erfolgsrate, der Dosierungshöhe, Höhe des HK-Titers und andere untersuchen sollten. So wurden die Internationale Registry (IITR), die Nordamerikanische (NAITR) und die German Registry (GITR) etabliert.

Diese Register zeigten, dass die in der IITR eingebrachten Patienten, die mit einer High-Dose-Therapie (200 IE/Tag) behandelt worden waren, eine signifikant höhere Erfolgsrate in einer kürzeren Zeit aufwiesen. Ergebnisse in der NAITR konnten einen solchen Zusammenhang nicht zeigen, allerdings war die Anzahl der Patienten unter der High Dose mit 13 % deutlich geringer, aber bei sehr hochtitrigen Hemmkörpern war auch in diesem Register die Erfolgsrate unter einer hohen Dosierung eindeutig höher. In der GITR, die fast ausschließlich Patienten enthielt, die mit dem Bonn-Protokoll behandelt worden waren, lag die Erfolgsrate bei 83 % [6].

Alle Register zeigten, dass der Erfolg größer war, wenn der HK-Titer zu Beginn der ITT < 10 BE und grundsätzlich nicht höher als 200 BE gelegen hatte.

Um die z. T. vergleichbaren Erfolgszahlen zwischen High-Dose- und Low-Dose-ITT, gerade auch im Hinblick auf die sehr hohen Kosten der High-Dose-Therapie, zu klären, wurde von Hay und DiMichele eine international randomisierte, prospektive Studie initiiert, die im Low-Dose-Arm mit 50 IE/Kg KG 3x/Woche und im High-Dose-Arm mit 200 IE/Kg KG 1x/Tag dosiert wurde (was nicht der Originaldosierung des Bonn-Protokolls entspricht).

Diese Studie wurde vorzeitig abgebrochen, da die Blutungsneigung im Low-Dose-Arm, insbesondere was die Anzahl der Gelenkblutungen anbelangt, hochsignifikant höher lag als im High-Dose-Arm. Wenn auch die letztendliche Erfolgsrate vergleichbar war, so erreichte der High-Dose-Arm die vollständige Eradikation signifikant schneller als der Low-Dose-Arm [7].

Diese Studienergebnisse decken sich mit der Beobachtung des Bonner Hämophiliezentrums und anderer Zentren, die unter der High-Dose-Therapie in der Regel fast vergleichbare Blutungshäufigkeiten beobachten konnten, die fast vergleichbar waren mit prophylaktisch behandelten Patienten ohne HK. Dies hat zur Folge, dass auch die den Gelenkblutungen zugrundeliegenden arthropathischen Veränderungen geringer waren [8].

So hat das Bonn-Protokoll seinen Vorteil in der rascheren Eradikation des HK, seiner geringen Blutungsneigung und damit deren kostenintensiven Folgen sowie seiner höheren Erfolgschancen gerade bei den High-Respondern mit HK-Titern > 200 BE. Hinsichtlich der Gesamtkosten der High- vs. Low-Dose-Therapien steht in der Vergleichsstudie die präzise Kalkulation noch aus. Diesbezüglich werden gerade die in der Low-Dose-Therapie sehr viel häufiger auftretenden

VERANSTALTUNGSHINWEIS

Freitag, 18. Februar 2011
12:15–13:45 Uhr
Saal 11A

Gegenwart und Zukunft der oralen Antikoagulation – welche Rolle spielt die direkte Faktor Xa Hemmung?

Vorsitz: Prof. Dr. C. Bode, Freiburg; Univ.-Prof. Dr. Ingrid Pabinger-Fasching, Wien

Einblick – die Entwicklung von oralen Faktor Xa Hemmern am Beispiel von Edoxaban

Prof. Dr. S. Schellong, Dresden

Einführung: neue orale Antikoagulanzen – Warum werden sie benötigt?

Univ.-Prof. Dr. Ingrid Pabinger-Fasching, Wien

HOKUSAI VTE – Eine andere Strategie mit gleichem Ziel

Prof. Dr. S. Schellong, Dresden

Ausblick – Neue orale Antikoagulanzen bei Vorhofflimmern

Prof. Dr. C. Bode, Freiburg

ENGAGE AF-TIMI 48 – Warum werden zwei Dosierungen bei Vorhofflimmern untersucht?

Prof. Dr. C. Dempfle, Mannheim

Mit freundlicher Unterstützung von
Daiichi Sankyo Europe GmbH



VERANSTALTUNGSHINWEIS

Mittwoch, 16. Februar 2011
15:15–16:45 Uhr
Saal 6.1

Herausforderungen an ein modernes Gerinnungsmanagement

Vorsitz: S. Schellong, Dresden

Antikoagulation bei Polymedikation – relevante Wechselwirkungen und Risiken

T. Hohlfeld, Düsseldorf

Periinterventionelles Gerinnungsmanagement – neueste Empfehlungen und Erkenntnisse aus der Versorgungsforschung

H. Omran, Bonn

Gerinnung als besondere Herausforderung bei onkologischen Patienten

A. Weltermann, Wien

Mit freundlicher Unterstützung von
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH



Bayer beantragt EU-Zulassung für Rivaroxaban zur Schlaganfall-Prävention

den Blutungen und auch der längere Behandlungszeitraum zu berücksichtigen sein.

Ewenstein hat in seiner Veröffentlichung auf der Grundlage des Markov-Prozesses gezeigt, dass die High-Dose-Therapie auf die Gesamtlebensdauer der Patienten berechnet kostengünstiger ist als eine lebenslange Behandlung eines HK-Patienten [9].

Die aktuellen Ergebnisse des Bonner Hämophiliezentrums belegen, dass bei 114 HK-Patienten ITTs durchgeführt wurden. 5 Patienten schieden vor Beendigung der Therapie aus. Bei 92 Patienten konnte bisher der HK eradiziert werden (84,4 %). Nebenwirkungen sind am häufigsten unter der Verwendung von Ports beobachtet worden.

Fazit

Noch sind die immunologischen Zusammenhänge einer erfolgreichen ITT nicht geklärt und werden weiterhin intensive Forschungen erfordern. Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die ITT den Patienten mit einem HK den Schrecken des Verblutens genommen hat, wenn auch die Lebensqualität während der ITT eingeschränkt ist und eine sehr hohe Compliance ein wichtiger Garant für den Erfolg ist.

LITERATUR

- 1 Brackmann HH, Gormsen J. Lancet 1977; 29: 93.
- 2 Nilsson IM et al. Blood 1981; 58(1): 38-44.
- 3 Freiburghaus C, Berntorp E, Ekman M. Haemophilia 1999; 5: 32-9.
- 4 Van Leeuwen EF et al. Br J Haematol 1986; 64(2): 291-7.
- 5 Ter Avest PC et al. Haemophilia 2010; 16(102): 71-9.
- 6 DiMichele D. Haemophilia 2003; 9(4): 382-6.
- 7 Personal communications.
- 8 Brackmann HH. Vox Sang 1996; 70 (suppl): 30-5.
- 9 Colowick AB et al. Blood 2000; 96(5): 1698-702.

KORRESPONDENZADRESSE

Dr. med. Hans-Hermann Brackmann
Akademischer Direktor i.R.
Hämophilie-Zentrum Bonn
Medizinische Universitätsklinik
Elisabethstraße 14
53177 Bonn
h.h.brackmann@t-online.de

Bayer hat für seinen oralen Gerinnungshemmer Rivaroxaban bei der europäischen Arzneimittelbehörde EMA (European Medicines Agency) den Zulassungsantrag zur Prävention von Schlaganfällen bei Patienten mit Vorhofflimmern eingereicht. Außerdem wurde die Zulassung zur Behandlung der tiefen Venenthrombose (DVT) und zur Prävention der wiederkehrenden tiefen Venenthrombose und Lungenembolie bei der EMA beantragt. Rivaroxaban ist ein oral einzuneh-

mender Hemmstoff des Blutgerinnungsfaktors Xa. Das Präparat wird gemeinsam von Bayer HealthCare und Johnson Johnson Pharmaceutical Research Development (JJPRD) entwickelt.

Die Einreichung in der Indikation „Schlaganfallprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern“ basiert auf den positiven Ergebnissen der Studie ROCKET AF mit über 14.000 Teilnehmern. Die Daten dieser Phase-III-Studie wurden im November 2010 auf dem Kongress der American

Heart Association (AHA) vorgestellt. Der Antrag auf Zulassung in der Indikation „Behandlung der tiefen Venenthrombose und Prävention der rezidivierenden tiefen Venenthrombose und Lungenembolie“ basiert auf Daten aus der Phase-III-Studie EINSTEIN-DVT, die im August 2010 auf dem Kongress der European Society of Cardiology (ESC) präsentiert wurden sowie auf Daten der Phase-III-Studie EINSTEIN-Extension, vorgestellt im Dezember 2009 auf dem 51. Kongress

der American Society of Hematology (ASH).

Die Daten aus den Studien EINSTEIN-DVT und EINSTEIN-Extension sind kürzlich im New England Journal of Medicine publiziert worden. ROCKET AF, EINSTEIN-DVT und EINSTEIN-Extension sind Teil des globalen Entwicklungsprogramms für Rivaroxaban. In allen sieben bisher abgeschlossenen Phase-III-Studien konnte ein positiver Nutzen von Rivaroxaban belegt werden.

PROGRAMMHINWEIS

Mittwoch, 16. Februar 2011
14:00–15:00 Uhr, Halle 1

Plenary 1 / Plenary 2

Vorsitz: Kurnik Karin (München),
Oldenburg J. (Bonn)

Immune tolerance induction – 35 years experience

Brackmann H. (Bonn)

Diagnostic and therapeutic advances in blood coagulation

Sørensen B. (London)

Platelets and pathogens

Kenneth J. Clemetson, Berne, Switzerland

Platelets are critical for haemostasis and maintenance of the vascular system and in pathological conditions such as cardiac infarction and stroke. The normal blood platelet count is 150,000–350,000 platelets/ μ l, but only a fraction (<10,000 platelets/ μ l) is necessary to prevent bleeding.

Platelets first appeared with marsupials and mammals while in earlier vertebrates (reptiles and birds), the nucleated thrombocyte covers platelet functions. Evolution from nucleated cells to platelets separated immunology and oxygen transport functions to leukocytes and erythrocytes. Platelets carry residual functions from their common origin. Proteomics and transcriptomics analysis detected platelet innate immunity receptors for recognition of and defence against viruses, bacteria and parasites. Platelets interact with monocytes, dendritic cells and T-lymphocytes and their storage granules contain a wide variety of cytokines, chemokines and defensins. In both patients and

animal models thrombocytopenia affects the severity of diseases caused by pathogens, supporting a role for platelets in immune defence.

Bacteria are among the most important pathogens that interact with platelets. Proteins secreted by or expressed on the bacterial surface bind to platelets and in some cases activate them. They may have critical roles in bacterial growth and aggression within the cardiovascular system, such as in destruction of heart valves. The early decrease in cardiovascular diseases in the USA from the 1950s on coincides with the onset of advanced dental hygiene and systematic removal of plaque – a major source of bacteria. Platelets secrete many granule components

affecting bacteria including defensins and microbicidal peptides. The chemokine PF4, a strongly basic protein, binds tightly to negatively charged bacteria and induces strong immunological responses. The strong immunological response to PF4/heparin complexes in heparin-induced thrombocytopenia may be an unfortunate consequence [5]. Other toxic molecules made by activated platelets are hydrogen peroxide and reactive oxygen species. Platelet-neutrophil extracellular traps contribute to anti-bacterial activity by assisting neutrophils to lyse, distributing DNA in a “spider’s web” that entangles and sticks to bacteria.



Prof. Kenneth J. Clemetson

Viruses form another important pathogen class.

Thrombocytopenia commonly accompanies virus infections and may lead to idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). HIV interactions with platelets can have serious consequences for public health. Platelets have a role in dengue, a severe tropical and subtropical viral disease transmitted via a mosquito vector.

During evolution humans were exposed to high parasite loads that are still major causes of mortality in the developing world. The major human parasitic disease is malaria. Between 1 and 3 million people still die each year, many of them children. One of the most virulent forms is cerebral malaria, with a poor prognosis. Cox and McConkey have described the role of platelets in the pathogenesis of cerebral malaria [7]. Platelets are protective in the early stages of erythrocytic infection distinct from their role assisting infected red blood cells to bind within the cerebral vasculature. About 10–20 % of platelets are IgE-positive increasing up to 50 % in patients with parasitic diseases [8]. Parasite-specific IgE binding to platelets induces cross-linking and platelet activation to produce oxygen metabolites and release toxic granule contents.

Before the industrial era, all mammals were infected with helminth parasites after birth. Since the 19th century developed countries are protected by water purification (chlorination) and sewage disposal systems. High levels of allergies in these populations are absent in those still regularly exposed to helminths. Endemic helminth infections may activate the Th2 system, to provide a different level of immunological homeostasis than in developed societies. Allergic reactions can be a pathologic consequence of this homeostatic mechanism [8]. Platelets may play an important role in allergic inflammation through Ig recep-

tors (Fc ϵ RI, Fc ϵ R2/CD23 and Fc γ RIIA/CD32). More RANTES was released from platelets of allergic patients stimulated with human IgE and anti-human IgE than from healthy individuals. The platelets from allergic patients were more activated by the IgE–Fc ϵ RI pathway than those from healthy controls, suggesting an important role for human platelets in allergic inflammation.

REFERENCES

- Zander DM, Klinger M. The blood platelets contribution to innate host defense – what they have learned from their big brothers. *Biotechnol J* 2009; 4: 914–26.
- Semple JW, Freedman J. Platelets and innate immunity. *Cell Mol Life Sci* 2010; 67: 499–511.
- Kerrigan SW, Cox D. Platelet–bacterial interactions. *Cell Mol Life Sci* 2010; 67: 513–23.
- Yeaman MR. Platelets in defense against bacterial pathogens. *Cell Mol Life Sci* 2010; 67: 525–44.
- Krauel K et al. Platelet factor 4 binds to bacteria inducing antibodies cross-reacting with the major antigen in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*. 2010 Oct 19. [Epub ahead of print].
- Flaujac C et al. Platelets and viruses: an ambivalent relationship. *Cell Mol Life Sci* 2010; 67: 545–56.
- Cox D, McConkey S. The role of platelets in the pathogenesis of cerebral malaria. *Cell Mol Life Sci* 6720; 10: 557–68.
- Bell RG. IgE, allergies and helminth parasites: a new perspective on an old conundrum. *Immunol Cell Biol* 1996; 74: 337–45.

CORRESPONDENCE TO

Prof. Kenneth J. Clemetson, PhD, CSci, CChem, FRSC
Dept. of Haematology
University of Berne, Inselspital
CH-3010 Berne, Switzerland
kenneth.clemetson@tki.unibe.ch

PROGRAMMHINWEIS

Donnerstag, 17. Februar 2011
08:00–09:30 Uhr, Saal 11A

SYMPOSIUM

Platelet aspects

Vorsitz: Kirchmaier C. (Wiesbaden),
Scharf R. (Düsseldorf)

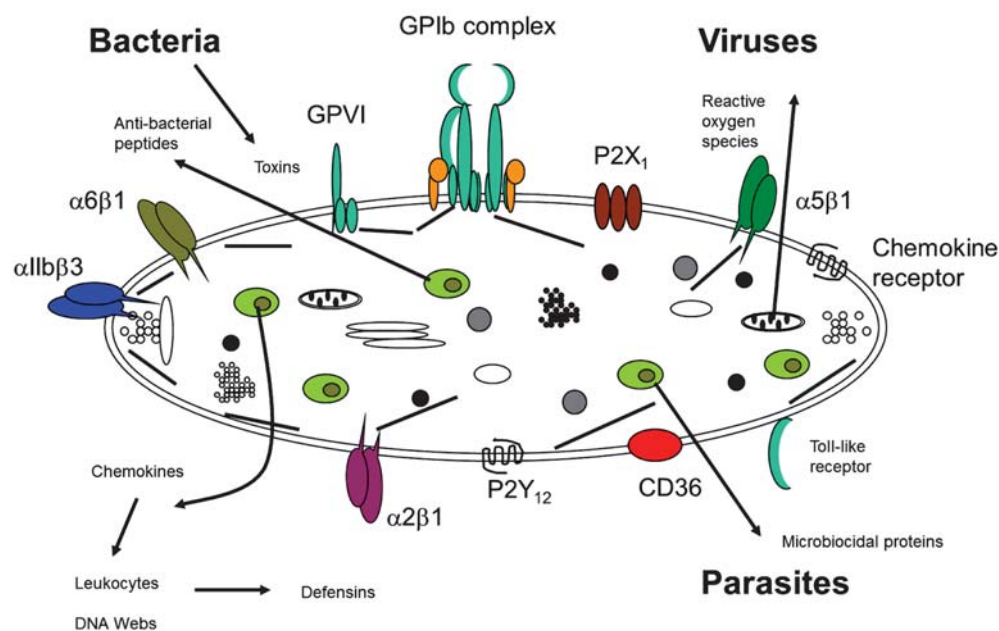


Fig. 1: Platelet-pathogen interactions.

Vitamin K-dependent proteins in calcification of blood vessels

Leon J. Schurgers, Maastricht, Netherlands

After the discovery of vitamin K clinicians and scientists believed that blood coagulation was the only physiological process in which vitamin K plays a role. During this period it was discovered that vitamin K has an unequivocal role as a cofactor in the post-translational modification of protein-bound glutamate to γ -carboxyglutamate (Gla).

This carboxylation-step is accomplished by the enzyme gamma glutamyl-carboxylase (GGCX), which requires a propeptide containing protein and which oxidizes reduced vitamin K into vitamin K-epoxide. The vitamin K-epoxide must be recycled to vitamin K before it can be reused. This reaction is catalyzed by the enzyme vitamin K epoxide reductase (VKOR). This latter enzyme can be blocked by vitamin K-antagonists (VKA), which is frequently applied in clinical practice. VKA are used to pre-

vent thrombosis in patients at increased risk for thrombosis. When patients are over-anticoagulated with VKA this can be reversed by a high amount of supplemental vitamin K. The liver has a very active antidotal pathway for VKA, called the DT-diaphorase. This enzyme is some 100-fold less active in bone and vessel wall and therefore VKA cause a pronounced vitamin K-deficiency in extrahepatic tissues [1, 2].

It is now known that vitamin K-dependent proteins constitute a fam-

ily of fourteen known proteins with diverse functions, not only involved in the haemostatic pathway. Matrix Gla-protein (MGP) is a vitamin K-dependent protein produced by vascular smooth muscle cells. Locally in the vessel wall it functions as a powerful inhibitor of calcification. The role of MGP was elucidated in MGP null mice [3]. These mice were born normally, but all died within eight weeks after birth from ruptures of the large vessels due to their massive calcification and loss of elasticity. Res-



Leon J. Schurgers, PhD

cue experiments in MGP null mice demonstrated that MGP acts locally in the vascular tissue as restoration of MGP expression in arteries completely rescued the arterial mineralization phenotype, whereas hepatic MGP expression, resulting in high systemic MGP levels, did not [4].

The crucial role of vitamin K in the inhibition of vascular calcification became clear from experiments in which VKA was administered to experimental animals [5]. In this

model – in which VKA was given in the presence of vitamin K to prevent bleedings – all extrahepatic vitamin K-dependent proteins, including MGP, were synthesized in their inactive uncarboxylated form, resulting in vascular calcifications within 2–4 weeks. Recently we found that the VKA treatment also caused increased apoptosis in the vascular media, which further supports the relation between apoptosis and calcification [6].

CONTINUED ON PAGE 5

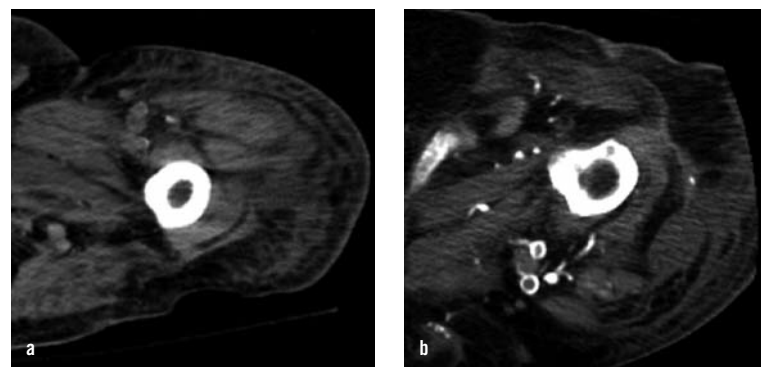


Fig. 1: The importance of carboxylation status in preventing vascular calcification. In a, a CT scan of a dialysis patient is shown before the start of treatment (indication was atrial fibrillation). At that point the large arteries did not show any calcification; in b, a CT scan 9 months later, with massive calcification of all medium-sized and larger arterial vessels [14].

CONTINUING FROM PAGE 4

Role of vitamin K-dependent proteins in calcification of blood vessels

The VKA effect has also been studied in patient populations and it confirmed that treatment with VKA induces excessive calcification of the vascular arteries and aortic heart valves [7–9]. Additionally, the duration of VKA treatment is related to the increase in vascular calcification. In the hospital however, the hematologist never has noticed this detrimental side effect of VKA, indicating that other factors play a role in this etiology as well. It seems that especially patients with other risk factors for vascular calcification seem to be prone for accelerated vascular calcification. Thus in patients with chronic kidney disease or diabetes mellitus the short term benefit of a decreased thrombosis risk may be annihilated by the long term detrimental effect of excessive arterial calcification.

During recent years it has become clear that vascular calcification is an active process and an important, independent pathology strongly associated with increased risk of cardiovascular morbidity and mortality [10, 11]. Clinically, vascular calcification causes stiffening of the vascular arteries via elastic fiber and VSMC calcification. The calcification may result in decreased arterial compliance, development of left ventricular hypertrophy and decreased coronary perfusion leading to an increased risk of fatal complications. In addition, it has been suggested that small calcification spots in the intima contribute to small clinically silent ruptures, which induce progression of the plaque towards the unstable phenotype [12].

In conclusion, effort must be directed towards retarding or reversing the development of calcification in the vasculature, especially in patients prone for vascular calcification (chronic kidney disease, diabetes). In these patients the treatment with VKA should be reconsidered. Experiments in rats suggest that high vitamin K can induce regression of VKA induced vascular calcification [13]. Therefore it is of great importance to identify patients with vascular disease and evaluate different strategies that are more effective in the prevention of both hypercoagulability and vascular calcification.

REFERENCES

- 1 Price P, Kaneda Y. Vitamin K counteracts the effect of warfarin in liver but not in bone. *Thromb Res* 1987; 46(1): 121-31.
- 2 Wallin R, Cain D, Sane D. Matrix Gla protein synthesis and gamma-carboxylation in the aortic vessel wall and proliferating vascular smooth muscle cells – a cell system which resembles the system in bone cells. *Thromb Haemost* 1999; 82(6): 1764-7.
- 3 Luo G et al. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature* 1997; 385(6620): 78-81.
- 4 Murshed M et al. Extracellular matrix mineralization is regulated locally; different roles of two gla-containing proteins. *J Cell Biol*. 2004; 165(5): 625-30.
- 5 Price P et al. Warfarin causes rapid calcification of the elastic lamellae in rat arteries and heart valves. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18(9): 1400-7.

- 6 Proudfoot D et al. Apoptosis regulates human vascular calcification in vitro: evidence for initiation of vascular calcification by apoptotic bodies. *Circ Res* 2000; 87(11): 1055-62.
- 7 Schurgers LJ et al. Oral anticoagulant treatment: friend or foe in cardiovascular disease? *Blood* 2004; 104(10): 3231-2.
- 8 Koos R et al. Relation of oral anticoagulation to cardiac valvular and coronary calcium assessed by multislice spiral computed tomography. *Am J Cardiol* 2005; 96(6): 747-9.
- 9 Rennenberg RJ et al. Chronic coumarin treatment is associated with increased extracoronary arterial calcification in humans. *Blood* 2010; 115(24): 5121-3.
- 10 Raggi P et al. Prognostic value of coronary artery calcium screening in subjects with and without diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(9): 1663-9.
- 11 London G. Cardiovascular calcifications in uremic patients: clinical impact on cardiovascular function. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(9 Suppl 4): S305-309.
- 12 Vengrenyuk Y et al. A hypothesis for vulnerable plaque rupture due to stress-induced debonding around cellular microcalcifications in thin fibrous caps. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103(40): 14678-83.
- 13 Schurgers LJ et al. Regression of warfarin-induced medial elastocalcinosis by high intake of vitamin K in rats. *Blood* 2007; 109(7): 2823-31.
- 14 Hristova M et al. Rapidly progressive severe vascular calcification sparing the kidney allograft following warfarin initiation. *Am J Kidney Dis* 2010; 56(6): 1158-62.

CORRESPONDENCE TO

Leon J. Schurgers, PhD
Department of biochemistry
University of Maastricht
PO Box 616
6200 MD Maastricht, Netherlands
l.schurgers@maastrichtuniversity.nl

PROGRAMMHINWEIS

Freitag, 18. Februar 2011
08:00–09:30 Uhr, Saal 11B

SYMPOSIUM**Vitamin K-Pathway**

Vorsitz: Schurgers L. (Maastricht),
Watzka M. (Frankfurt)

Trends in perioperative coagulation management

Wolfgang Korte, St Gallen, Switzerland



Wolfgang Korte
MD, PhD

Unexplained intraoperative coagulopathies continue to be a diagnostic and therapeutic dilemma. Patients undergoing elective surgery and consequently developing “unexplained” intraoperative bleeding were shown to have significantly less F. XIII per unit thrombin available at any point in time as compared to patients without such coagulopathies. F. XIII deficiency in situations with surgical stress shows early clinical relevance, explaining the pathophysiology behind unexplained intraoperative coagulopathies and thus allowing for corresponding treatment strategies.

The clinical significance of F. XIII has been deduced from haemorrhagic symptoms observed in patients with F. XIII deficiency or inhibiting F. XIII antibodies. Furthermore, polymorphisms of the F. XIII gene have been shown to influence maintenance of clot integrity and intensity of clot breakdown. It was therefore concluded that F. XIII might also play an important role in peri-interventional haemostasis.

Inherited F. XIII deficiency

Symptomatic, congenital F. XIII deficiency is, overall, an infrequent finding. Severe F. XIII deficiency is found in approximately 1 per million in a normal population, with an autosomal recessive inheritance; and the clinical picture is variable, depending on the severity of the deficiency. Clinical signs associated with F. XIII deficiency include spontaneous abortions, umbilical cord bleeding, bleeding tendency, especially with trauma, intracerebral and general hemorrhage, menorrhagia and wound healing disorders.

Acquired (relative) F. XIII deficiency

In patients with congenital F. XIII deficiency, it is frequently reported that low levels of F. XIII (in the single % range) are sufficient to provide clinically adequate haemostasis. Retrospective as well as prospective evidence suggests that we need to differentiate between a congenital and acquired deficiency with regard to clinical management.

In an attempt to elucidate the mechanism involved, patients who had an apparent but unexplained bleeding diathesis during elective surgery were evaluated. In a sufficiently large, prospective trial, these patients showed an increase in thrombin generation. This observation is not easily understood and seems a paradox. Our further research indicated that these patients not only show an increase in thrombin generation but also in fibrin formation at any point in time (including preoperatively), evidenced by an increased formation of fibrin monomers.

In the population investigated, the reduction in fibrinogen concentration observed during surgery (to a median of 1.4 g/l) did not sufficiently explain the observed haemorrhagic tendency. Why would a patient group with increased thrombin and fibrin generation bleed more? A possible explanation could be that the transformation of soluble fibrin into cross-linked fibrin, which is mediated by F. XIIIa, is compromised. A reduction in F. XIII activity in those patients that bled more was demonstrated. This finding alone as F. XIII needs to be activated by thrombin, we have to consider an imbalance between the available F. XIII activity and the thrombin generation present as the reason for impaired cross-linkage. And we could indeed demonstrate that there was a significant difference in the availability of F. XIII activity in relationship to the amount of thrombin generated (as quantified by F1+2 fragments) in patients with

and without unexplained intraoperative bleeding diathesis.

This phenomenon, much like the increase of fibrin monomer formation, was observed preoperatively; this knowledge now allowed to explain the development of the increased intraoperative bleeding tendency: the pre-existing dysequilibrium between thrombin generation and available F. XIII lead to a decreased cross-linking capacity and thus to reduction of clot firmness as shown by thromboelastography. This, in turn, leads to increased bleeding upon surgical stress.

The association of preoperative fibrin monomer concentration and intraoperative bleeding tendency was confirmed in a further prospective study. In patients undergoing elective visceral surgery, preoperative fibrin monomer concentration did indeed correlate positively with intraoperative blood loss. Having established the value of preoperative fibrin monomer determination, we could show that F. XIII supplementation in high-risk visceral surgery patients leads to maintenance of clot firmness (Figure 1), fibrinogen concentration (Figure 2) and reduced blood loss; patients receiving placebo lost more than 30 % of their clot firmness and baseline fibrinogen concentration and had a roughly 30 % higher blood loss.

Postoperative F. XIII deficiency

F. XIII deficiency is frequently observed postoperatively. There is now clear clinical evidence that absolute or relative F. XIII deficiency is associated with an increased risk of bleeding and that the administration of F. XIII can likely improve the situation.

It is therefore worth measuring F. XIII activity in cases with unexplained postoperative bleeding. If F. XIII activity is decreased, replacement at a dose of 20 U/kg body weight should be considered. If rapid F. XIII measurement is not feasible, a trial dose of F. XIII concentrate is justified if a bleeding tendency persists despite foregoing adequate active haemostatic therapy as acquired F. XIII deficiency might be assumed.

These above mentioned studies, trials and observations indicate that F. XIII should by no means be “forgotten” when optimising perioperative haemostasis. This has to be emphasized given the frequently encountered belief that minimal F. XIII

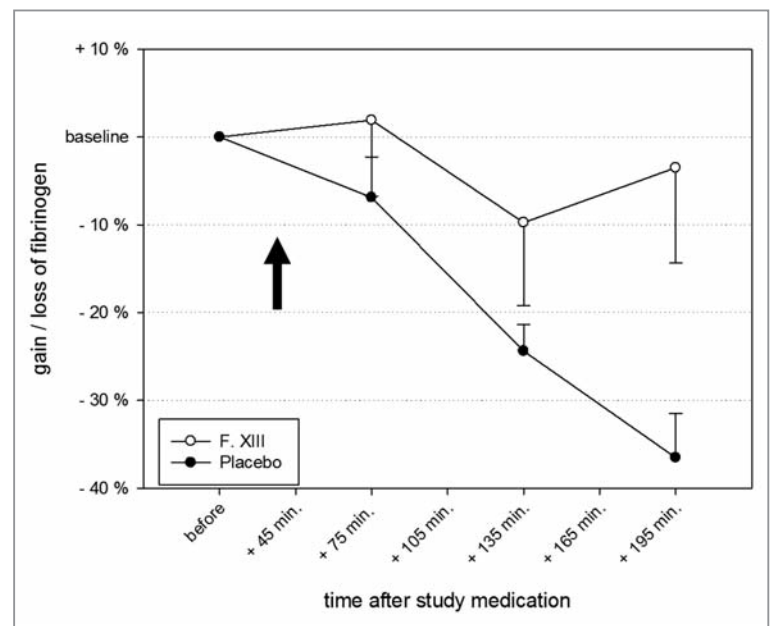


Fig. 2: Effect of early use of F. XIII concentrate or placebo (arrow) on fibrinogen concentration in visceral surgery (abdominal cancer) high risk patients. The high risk in these patients was identified by increased preoperative fibrin monomer levels.

activity is sufficient for adequate haemostasis, which comes from experiences in patients with congenital deficiency. However, acquired F. XIII deficiency in surgical patients seems a different issue. The clinical experience here is very different since even mild to moderate acquired F. XIII deficiencies respond to replacement therapy whereas patients with mild to moderate congenital F. XIII deficiency rarely show a clinically relevant bleeding diatheses.

Conclusions

F. XIII is an important component in guaranteeing adequate peri-interventional and perioperative haemostasis. Therefore, differential diagnosis and treatment of perioperative bleeding needs to take F. XIII deficiency into consideration. It has to be remembered that F. XIII has to be measured separately, as a deficiency can not be identified using the aPTT or PT/INR. While very low levels of F. XIII activity are often sufficient to prevent bleeding in daily life in congenital deficiency, acquired deficiency in the surgical setting can manifest soon after levels have become abnormally low (i. e. when the levels are below the normal reference range). There is evidence to suggest that the use of F. XIII in cardiac surgery leads to a reduction in transfusion requirements. Visceral

surgery patients with increased intraoperative bleeding display a significantly lower F. XIII availability, leading to decreased cross-linking, loss of clot firmness, and finally increased blood loss. These patients show an increase in fibrin monomer concentration preoperatively. Using increased fibrin monomer as a selection criterion in a prospective, randomized double blind and placebo controlled trial, patients receiving F. XIII benefit over placebo patients with a reduced loss of clot firmness, fibrinogen and reduced blood loss. Postoperative F. XIII deficiency due to previous consumption is a common finding and bleeding in this setting often responds to F. XIII replacement therapy.

Literature available from the author

CORRESPONDENCE TO

Wolfgang Korte MD, PhD
Institute for Clinical Chemistry and Haematology, Kantonsspital
CH-9007 St. Gallen, Switzerland
wolfgang.korte@ikch.ch

PROGRAMMHINWEIS

Samstag, 19. Februar 2011
11:30–12:30 Uhr, Halle 1

Plenary 8 / Plenary 9

Vorsitz: Dempfle C. (Mannheim),
Oldenburg J. (Bonn)

Prediction of thromboembolism in cancer patients

Pabinger-Fasching Ingrid (Wien)

FXIII in perioperative coagulation management

Korte W. (St. Gallen)

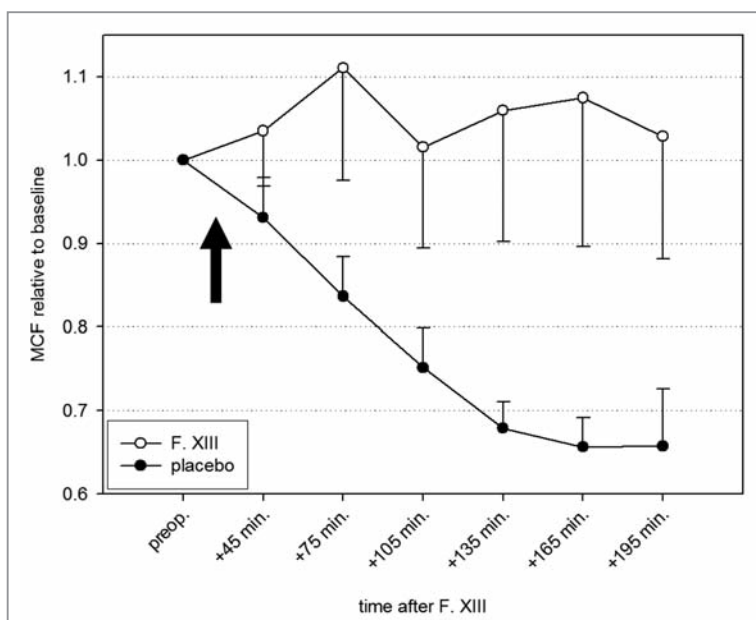


Fig. 1: Effect of early use of F. XIII concentrate or placebo (arrow) on clot firmness in visceral surgery (abdominal cancer) high risk patients. The high risk in these patients was identified by increased preoperative fibrin monomer levels.

Increased bleeding rates with anticoagulant therapy

Gualtiero Palareti, Bologna, Italy



Prof. Gualtiero Palareti

All antithrombotic treatments affect the haemostatic system and are therefore associated with a risk of bleeding. In particular, bleeding is the most important complication of anticoagulation and is a critical point for a widespread use of this treatment. Reported rates of major bleeding among individuals treated with anticoagulants vary widely in clinical studies. These different rates reflect the differences in the adopted classifications of bleeding events and in the designs of studies.

A wide variety of classifications have been adopted in clinical studies probably accounting for the major differences in the bleeding rates reported in different studies. Usually bleeding events are distinguished between major and minor. According to the ISTH recommendation for non-surgical patients, major bleeds include: fatal bleeding, symptomatic bleeding in a critical area or organ (intracranial, intraspinal, intraocular, retroperitoneal, intraarticular or pericardial, or intramuscular with compartment syndrome), and/or those bleeds causing a fall in haemoglobin level of 20 g/L or leading to transfusion of two or more units of whole blood or red cells. More recently many authors prefer a classification that focuses more directly on the relevance to the patient-centred outcomes. Bleeding can therefore be classified as: a) clinically relevant (that may include bleeds causing death or being life-threatening, those requiring operation or medical intervention to stop bleeding, or causing permanent symptomatic organ damage, or permanent changes in antithrombotic therapy), b) clinically non-relevant major bleeds (requiring cessation of antithrombotic therapy, and or change in therapeutic management), or c) minor (with minimal impact on clinical status of patients).

Clinical trials or observational studies?

Clinical trials on anticoagulant therapy often include only highly selected patients, with a low bleeding risk profile, good adherence to treatment, younger, with less co-morbidities and co-medications than we encounter in clinical practice. For these reasons, bleeding rates reported from trials are often lower than those that can be expected in clinical practice. Observational studies give more reliable results on safety of the therapy and reflect more accurately what happens in everyday clinical practice, especially if they prospectively include consecutive, non-selected patients and first-time takers of anticoagulant drugs; for these reasons higher rates of bleeding complications are often recorded in these studies.

Rates and risk factors for bleeding complications with vitamin K antagonists

The risk of bleeding on vitamin K antagonists (VKAs) in prospective studies has been reported to be:

0.1–1.0 % patient-years of treatment for fatal episodes, 0.5–6.5 % for major episodes and 6.2–21.8 % for minor bleeding. The absolute risk in specialised anticoagulation services ranges from 0 % to 0.25 % per year for fatal bleeding and from 0.32 % to 2.1 % per year for major bleeding complications.

The major determinants of VKA-induced bleeding include: intensity of anticoagulation, quality of treatment monitoring and of services provided, patient characteristics such as age, prior stroke, history of bleeding, anaemia, presence of co-morbidity (especially hypertension, renal insufficiency, liver disease) and co-medications (antiplatelet agents, NSAIDs and drugs affecting the actual intensity of anticoagulation). Some observational studies showed that the actually achieved intensity of anticoagulation is likely the most important determinant of bleeding during VKA therapy. The inception-cohort, observational ISCOAT study showed a clear relationship between the achieved intensity of anticoagulation and temporally related risk of bleeding: the lowest rate of bleeding (4.8 % pt-yr) was found in the 2.0–2.9 INR category, whereas the bleeding incidence increased exponentially for INR values > 4.5. INR level is also a major risk factor for intracranial haemorrhage, which is the most feared complication of OAT; in fact, though intracranial haemorrhages may occur within the therapeutic range, the risk greatly increases with INR level.

A large, prospective, multicenter, nested, case-control study showed a higher risk of major (2.1 % pt/y versus 1.1 % pt/y) and fatal (6 versus only 1, all due to intracranial bleeding) complications in patients aged > 75 yr than in matched (for sex, main indication for therapy and treating centre) younger controls aged less than 70 yr. These results have been confirmed by subsequent studies.

Rates of bleeding complications with other anticoagulants

The rates of major bleeds in patients treated with heparin or derivatives, or fondaparinux for different clinical indications, as reported in clinical trials or calculated by meta-analysis, range from 1.6 % to 6 %. It should be noticed, however, that the highest rate (6 %) has been recorded in patients with cancer (condition at high risk for haemorrhage) treated

for acute venous thromboembolism (VTE). Furthermore, in some studies (those with fondaparinux in VTE) the reported rates include major as well as clinically relevant non-major bleeding. Unfortunately, observational studies on chronic treatment with these drugs are still lacking and it is therefore not easy to extrapolate what can be the real risk of bleeding with these anticoagulants in clinical practice.

The situation is similar for the so-called new oral anticoagulants (NOAC), a series of newly developed different drugs that are targeted to selectively inhibit thrombin (factor IIa) or activated factor X. For some of these agents results from phase III clinical trials for chronic treatment in patients with atrial fibrillation or VTE have already been published. However, results of their use in clinical practice are not available, as yet. In the RE-LY study, where dabigatran (a selective thrombin inhibitor) was given to patients with atrial fibrillation for prevention of thrombotic complications, the rates of major bleeding were 2.71 % and 3.11 % per year in the groups that received 110 mg bid or 150 mg bid of dabigatran, respectively, as compared with 3.36 % in the warfarin group. In the RECOVER study dabigatran was given to patients with acute VTE at the dose of 150 mg bid and the rate of major bleeds was 1.6 % versus 1.9 % in those treated with warfarin. In the Einstein study patients with acute VTE were treated with 20 mg bid of rivaroxaban, a selective inhibitor of activated factor X, or warfarin and the rates of major bleeding were 0.8 % and 1.2 %, respectively.

References available from the author

CORRESPONDENCE TO

Prof. Gualtiero Palareti
Head, Dept. Angiology and Blood Coagulation
University Hospital S. Orsola-Malpighi
Via Albertoni, 15, 40138 Bologna, Italy
gualtiero.palareti@unibo.it

PROGRAMMHINWEIS

Donnerstag, 17. Februar 2011
15:45–16:15 Uhr, Halle 1

Plenary 4

Vorsitz: Pöttsch B. (Bonn)

Bleeding with anticoagulation therapy

Palareti G. (Bologna)

VERANSTALTUNGSHINWEIS

Donnerstag, 17. Februar 2011
18:00–19:30 Uhr
Saal 6.2

Individuelle Patientenversorgung im Rahmen der Thrombotherapie: Können ist gefragt

Vorsitz: Prof. Dr. S. Schellong, Dresden

Die Therapie der Lungenembolie als eigenständige Indikation

Prof. Dr. S. Schellong, Dresden

Derzeitiger Wissensstand zur perioperativen Überbrückung – ein Update

Priv.-Doz. Dr. med. J. Koscielny, Berlin

Krebs – Thrombose – älterer Patient, eine therapeutische Herausforderung

Prof. Dr. A. Matzdorff, Saarbrücken



Mit freundlicher Unterstützung der LEO Pharma GmbH

Wichtig für Thrombose und Körperabwehr

Das extrazelluläre RNA/RNase-System

Klaus T. Preissner, Gießen

Durch grundlegende biomedizinische Arbeiten zur Biologie des extrazellulären RNA/RNase-Systems als neues Prinzip der vaskulären Homöostase und der angeborenen Immunität konnten neue Mechanismen der pathologischen Thrombus- und Ödembildung charakterisiert werden. Der neuartige Einsatz von RNase1 zur Behandlung von Thrombose und Schlaganfall könnte ein vielversprechendes Therapiekonzept werden.

Nach Gewebsschaden und Gefäßverletzung verhindert das lokal aktivierte Hämostasesystem einen möglichen Blutverlust und garantiert die nachfolgend einsetzenden Prozesse der Wundheilung. Bei diesen Reaktionen wie auch bei Sepsis oder im Tumorgeschehen freiwerdende intrazelluläre Komponenten von geschädigten Körperzellen, wie z. B. Nukleinsäuren, können mit Zelloberflächen und Plasmaproteinen reagieren und dabei die Blutgerinnung, die vaskuläre Homöostase und Abwehrmechanismen beeinflussen. Dieses Konzept wurde in unserer Arbeitsgruppe durch experimentelle Studien untermauert und stellt offensichtlich ein evolutionär konserviertes, universelles „Alarmprinzip“ in der Natur dar.

RNase1 – neues antithrombotisches Prinzip

Vor allem extrazelluläre RNA induziert dabei die pathologische Thrombusbildung und führt zur Erhöhung der Gefäßpermeabilität und Ödembildung in Zusammenhang mit Schlaganfall und Myokardinfarkt. RNA aktiviert als prokoagulatorischer Kofaktor und natürliche „fremde Oberfläche“ die Kontaktphase der intrinsischen Blutgerinnung bzw. mobilisiert und induziert die Signaltransduktion von endothelialen Zytokinen [1, 2]. Die durch extrazelluläre RNA vermittelte beschleunigte Thrombusbildung in experimentellen Mausmodellen der arteriellen und venösen Thrombose konnte durch Behandlung mit RNase1 als neues antithrombotisches

Prinzip signifikant verzögert bzw. inhibiert werden. Diese Befunde zeigten, dass extrazelluläre RNA eine bislang unbekannte Funktion bei der pathologischen Thrombusbildung oder bei Entzündungsreaktionen entfaltet und dass das gefäßständige RNA/RNase-System eine neue Ebene der vaskulären Homöostase darstellt: Dabei wirkt RNase1 als körpereigener, gefäßprotektiver Faktor. Folgearbeiten zum Mechanismus dieses wichtigen Abwehrmechanismus führten zu weiteren therapeutischen Anwendungen von RNase1 in Tiermodellen zu Herz-Kreislauf-Erkrankungen [3].

Extrazelluläre RNA als Zytokin-aktivierender Faktor

Als direkter Bindungspartner von basischen Proteinen, wie z. B. verschiedenen Gerinnungsenzymen,

Zytokinen, Chemokinen, Protease-Inhibitoren [4], kann extrazelluläre RNA diese Proteine komplexieren und damit ihre Funktion beeinflussen: So fördert extrazelluläre RNA nicht nur die Autoaktivierung von Gerinnungsenzymen und mobilisiert den als stärksten Gefäßpermeabilitätsfaktor bekannten „Vascular Endothelial Growth Factor“ (VEGF), sondern RNA kann über ihre Bindungsproteine mit Zelloberflächen assoziieren oder die Funktion der Proteine neutralisieren bzw. ihre Immunogenität verändern. Die RNA-Gefäßwandendothel-Wechselwirkung führt zur VEGF-abhängigen Destabilisierung der Blut-Hirnschranke und zu vasogener Ödembildung in Pathogenitätstiermodellen zum Schlaganfall oder Hirninfarkt in der Ratte [2, 5]. Die Ödembildung konnte durch Behand-

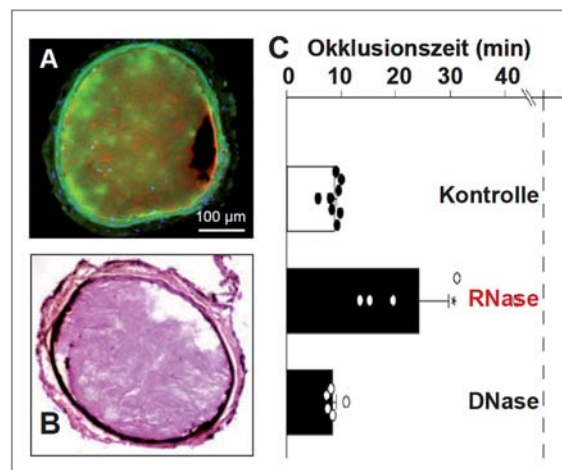


Abb. 1: Nach Induktion einer arteriellen Thrombose in der Carotis-Arterie der Maus bindet RNA (A, grün) an den Thrombus und induziert einen beschleunigten Gefäßverschluss (B). Die Behandlung mit RNase1 (C) aber nicht mit DNase verringert die Thrombusbildung und verzögert die Gefäßokklusion signifikant (nach [1]).



Prof. Dr. Klaus T. Preissner

lung mit nichttoxischer, körpereigener RNase1 verhindert werden, was auf die bedeutende vasoprotektive Wirkung dieses Enzyms hinweist und neue Therapiemöglichkeiten in der Behandlung des Schlaganfalls eröffnet. In ähnlicher Weise reduzierte die Gabe von RNase1 im Tiermodell des Myokardinfarktes signifikant die Infarktgröße und die ausgeprägte Ödembildung im ischämischen Herzen. Weitere Studien zeigten, dass die durch extrazelluläre RNA stimulierte Adhäsion und Transmigration von Leukozyten im Entzündungsgeschehen durch Intervention mit RNase1 blockiert werden kann.

Ausblick

Zusammengenommen legen unsere In-vivo-Daten, die durch mechanistische Ergebnisse in vitro abgesichert sind, nahe, dass die RNA-abhängigen pathologischen Prozesse im Rahmen von Herz-Kreislauf- und Entzündungserkrankungen durch eine neuartige Therapie mit körpereigener RNase1 inhibierbar bzw. reduzierbar sind. Dabei wird RNase1 zwar im Gefäßwandendothel konstitutiv gebildet und ins Blut sezerniert [6], aber die natürlichen Enzymkonzentrationen sind bei pathologischen Situationen unzureichend, um protektiv oder auf das Krankheitsgeschehen inhibierend zu wirken. Eine entsprechende Enzymersatztherapie mit RNase1 kann diese Defizienz (bislang

in Pathogenitätsmodellen) kompensieren. Aufgrund der hohen spezifischen Aktivität der RNase1, ihrer Eigenschaft, eines der thermostabilsten Proteine überhaupt zu sein und als körpereigene Substanz keine immunogene Wirkung zu entfalten, kann davon ausgegangen werden, dass RNase1 auch in der klinischen Anwendung sicher ist. Dies müssen anstehende präklinische und klinische Studien erweisen.

LITERATUR

- 1 Kannemeier C et al. Extracellular RNA constitutes a natural procoagulant cofactor in blood coagulation. Proc Natl Acad Sci USA 2007; 104: 6388-93.
- 2 Fischer S et al. Extracellular RNA mediates endothelial cell permeability via vascular endothelial growth factor. Blood 2007; 110: 2457-65.
- 3 Deindl E, Fischer S, Preissner KT. New directions in inflammation and immunity: the multifunctional role of the extracellular RNA/RNase system. Indian J Biochem Biophys 2009; 46: 461-6.
- 4 Fischer S et al. Signaling mechanism of extracellular RNA in endothelial cells. FASEB J 2009; 23: 2100-9.
- 5 Walberer M et al. RNase therapy assessed by magnetic resonance imaging reduces cerebral edema and infarction size in acute stroke. Curr Neurovasc Res 2009; 6: 12-9.
- 6 Fischer S et al. Expression and localisation of vascular ribonucleases in endothelial cells. Thromb Haemost 2011; 105 (Epub 2010).

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Klaus T. Preissner
Institut für Biochemie, Fachbereich Medizin
Justus-Liebig-Universität
Friedrichstraße 24
35392 Gießen
klaus.t.preissner@biochemie.med.uni-giessen.de

PROGRAMMHINWEIS

Samstag, 19. Februar 2011
09:00–09:30 Uhr, Halle 1

Plenary 7

Vorsitz: Greinacher A. (Greifswald)

RNA/RNase-system in blood coagulation and defense

Preissner K. (Giessen)

Zellschützende Effekte des Gerinnungssystems

Berend Isermann, Heidelberg

Die Regulation der Thrombusbildung und Thrombusauflösung durch das Gerinnungssystem ist für die Integrität des vaskulären Systems essenziell. Darüber hinaus regulieren Gerinnungsproteasen durch rezeptorabhängige Mechanismen die zelluläre Funktion. Aufgrund der Assoziation von akuten Erkrankungen, z. B. Myokardinfarkt, mit lokaler Thrombusbildung und einer proinflammatorischen Reaktion werden prokoagulatorische Gerinnungsproteasen bzw. eine Aktivierung des Gerinnungssystems generell mit Gewebsschädigung in Verbindung gebracht.

Antikoagulatorische Proteasen, wie z. B. das aktivierte Protein C, hingegen inhibieren nicht nur die Gerinnung, sondern vermitteln auch potente antiinflammatorische und

antiapoptotische Effekte [1, 2]. Die vereinfachte Sicht dieser Effekte bzgl. Gerinnung und Entzündung resultieren in einem Schwarzweißbild, das jedoch der Komplexität des Gerin-

nungssystems und dessen Effekte für die zelluläre Homöostase nicht gerecht wird.

Die Aktivierung des gleichen Rezeptors, PAR-1 (Protease aktivierbare



Priv. Doz. Dr. Berend Isermann

Rezeptor 1), sowohl durch Thrombin als auch durch aktiviertes Protein C, deutet auf komplexere Mechanismen, durch die Gerinnungsproteasen zelluläre Funktionen regulieren, hin. Der scheinbare Widerspruch der PAR-1-Aktivierung durch Thrombin (proinflammatorische Effekte) und aktiviertes Protein C (antiinflammatorische Effekte) konnte in den letzten Jahren z. T. durch den Nachweis verschiedener Korezeptoren aufgehoben werden. So hängt die Regulation der zellulären Signaltransduktion durch aktiviertes Protein C von Korezeptoren wie EPCR (endothelialer Protein-C-Rezeptor), EDG1 (endothelial differentiation gene 1, auch S1P1 genannt) oder ApoER2 ab. Darüber hinaus ist der zeitliche Kontext entscheidend für die PAR-1-abhängigen Effekte. Im Sepsismodell ist eine frühe Aktivierung

von PAR-1 schädlich, eine spätere Aktivierung hingegen schützend [3]. Auch die Konzentration der aktivierenden Protease ist relevant. Niedrige Thrombinkonzentrationen (ca. 50 pM) vermitteln endothelprotektive Effekte, wie z. B. eine verminderte Expression der Adhäsionsmoleküle ICAM und VCAM, eine verminderte Adhäsion und transendotheliale Migration von monozytären Entzündungszellen oder einer Inhibition der Apoptose. Schließlich ist der zelluläre Kontext, d. h. die differenzielle, zellspezifische Expression von Rezeptoren wie PAR's, entscheidend für den zellulären Effekt einer Protease. So vermittelt PAR-1 die antiapoptotischen Effekte von aktiviertem Protein C und Thrombin (niedrige Konzentration, ca. 50 pM) in Endothelzellen, wohin-

PROGRAMM

Mittwoch, 16. Februar 2011

09:00–12:00 Uhr Saal 6.2 WS01

FXIII Workshop

Vorsitz: Ichinose A. (Yamagata), Kohler H. (Bern)

09:30–12:00 Uhr Saal 11A WS03

Hämophilie-Schwester

09:30–13:00 Uhr Saal 11B WS02

MTLA Workshop – Verlängerte APTT! Was tun?

11:00–13:15 Uhr Saal 6.1 EL01

Educational for physicians

Vorsitz: Lindhoff-Last Edelgard (Frankfurt), Mannhalter Christine (Wien)

14:00–15:00 Uhr Halle 1 PL01-02

Plenary 1 / Plenary 2

Vorsitz: Kurnik Karin (München), Oldenburg J. (Bonn)

Immune tolerance induction – 35 years experience

Brackmann H. (Bonn)

Diagnostic and therapeutic advances in blood coagulation

Sörensen B. (London)

17:00–18:15 Uhr

Congress Opening

18:30–19:30 Uhr

Get Together

ab 20:00 Uhr

Speakers Dinner

Donnerstag, 17. Februar 2011

08:00–09:30 Uhr Saal 6.2 SY02

Factor XIII

Vorsitz: Ichinose A. (Yamagata), Kohler H. (Bern)

08:00–09:30 Uhr Saal 11A SY03

Platelet aspects

Vorsitz: Kirchmaier C. (Wiesbaden), Scharf R. (Düsseldorf)

08:00–09:30 Uhr Saal 11B SY04

Laboratory issues

Vorsitz: Budde U. (Hamburg), Spannagl M. (München)

08:00–09:30 Uhr Saal 7 SY01

Thrombosis

Vorsitz: Dempfle C. (Mannheim), Kyrle P. (Wien)

09:30–10:30 Uhr Halle 1 PL03

Plenary 3

Vorsitz: Reipert Birgit (Wien)

Pathogenesis of inhibitor development in haemophilia A

Lacroix-Desmazes S. (Paris)

10:30–12:00 Uhr Saal 6.2 SY06

Inhibitors in haemophilia

Vorsitz: Kreuz W. (Frankfurt), Lacroix-Desmazes S. (Paris)

10:30–12:00 Uhr Saal 11A SY07

Signalling

Vorsitz: Walter U. (Würzburg), Isermann B. (Heidelberg)

10:30–12:00 Uhr Saal 11B SY08

Clinical Cardiology

Vorsitz: Bode C. (Freiburg), Münzel T. (Mainz)

10:30–12:00 Uhr Saal 7 SY05

Anticoagulants

Vorsitz: Levi M. (Amsterdam), Schellong S. (Dresden)

14:00–15:30 Uhr Saal 6.1 SY09

Phospholipid-Inhibitors and HIT

Vorsitz: Galli Monica (Bergamo), Quehenberger P. (Wien)

14:00–15:30 Uhr Saal 6.2 SY10

vWF/ADAMTS13

Vorsitz: Budde U. (Hamburg), Lämmle B. (Bern)

14:00–15:30 Uhr Saal 11A SY11

Cardiology and endothelial Cells

Vorsitz: Weber C. (München), Nickenig G. (Bonn)

14:00–15:30 Uhr Saal 11B SY12

Blood coagulation proteins beyond haemostasis

Vorsitz: Isermann B. (Heidelberg), Preissner K. (Giessen)

15:45–16:15 Uhr Halle 1 PL04

Plenary 4

Vorsitz: Pötzsch B. (Bonn)

Bleeding with anticoagulation therapy

Palareti G. (Bologna)

16:30–17:45 Uhr

Poster Sessions

16:30–19:00 Uhr Saal 1A/3

BDDH-Symposium: Zukunft des hämostaseologischen Zentrums in Klinik und Praxis

Vorsitz: Pollmann H. (Münster), Zimmermann R. (Erlangen)

Freitag, 18. Februar 2011

08:00–09:30 Uhr Saal 6.1 SY13

Cancer and coagulation

Vorsitz: Kakkar A. (London), Pabinger-Fasching Ingrid (Wien)

08:00–09:30 Uhr Saal 6.2 SY14

Haemophilia

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

08:00–09:30 Uhr Saal 11A SY15

Stem cells and regenerative medicine

Vorsitz: Henschler R. (Frankfurt), Seifried E. (Frankfurt)

08:00–09:30 Uhr Saal 11B SY16

Vitamin K-Pathway

Vorsitz: Schurgers L. (Maastricht), Watzka M. (Frankfurt)

09:45–10:15 Uhr Halle 1 PL05

Plenary 5

Vorsitz: Walter U. (Würzburg)

Potential and pitfalls of cell replacement approach

Fleischmann B. (Bonn)

10:30–12:00 Uhr Saal 6.1 SY17

Aptamers and small molecules

Vorsitz: Mayer G. (Bonn), Schrör K. (Düsseldorf)

10:30–12:00 Uhr Saal 6.2 SY18

Haemostasis in pediatrics

Vorsitz: Eberl W. (Braunschweig), Zieger Barbara (Freiburg)

10:30–12:00 Uhr Saal 11A SY19

Haemostasis and transfusion medicine

Vorsitz: Greinacher A. (Greifswald), Schramm W. (München)

10:30–12:00 Uhr Saal 11B SY20

Animal models in haemostasis

Vorsitz: Nieswandt B. (Würzburg), Nowak, G. (Jena/Bonn)

14:00–16:30 Uhr Halle 1

GTH Meeting

16:45–17:15 Uhr Halle 1 PL06

Plenary 6

Vorsitz: Lämmle B. (Bern)

vWF/ADAMTS balancing primary haemostasis

Schneppenheim R. (Hamburg)

17:30–19:00 Uhr

Poster Sessions

Samstag, 19. Februar 2011

09:00–09:30 Uhr Halle 1 PL07

Plenary 7

Vorsitz: Greinacher A. (Greifswald)

RNA/RNase-system in blood coagulation and defense

Preissner K. (Giessen)

09:45–11:15 Uhr Saal 6.1 SY21

Phlebology

Vorsitz: Schellong S. (Dresden), Lindhoff-Last Edelgard (Frankfurt)

09:45–11:15 Uhr Saal 6.2 SY22

Bleedings in women and childhood

Vorsitz: Eichinger Sabine (Wien), Kemkes-Matthes Bettina (Giessen)

09:45–11:15 Uhr Saal 11A SY23

Microparticles/vWF

Vorsitz: Engelmann B. (München), Spronk H. (Maastricht)

09:45–11:15 Uhr Saal 11B SY24

Genetics in Blood Coagulation

Vorsitz: Schwaab R. (Bonn), Tuddenham T. (London)

11:30–12:30 Uhr Halle 1 PL08-09

Plenary 8 / Plenary 9

Vorsitz: Dempfle C. (Mannheim), Oldenburg J. (Bonn)

Prediction of thromboembolism in cancer patients

Pabinger-Fasching Ingrid (Wien)

FXIII in perioperative coagulation management

Korte W. (St. Gallen)

Abkürzungen: EL, Educational Lecture;

PL, Plenary; SY, Symposia; WS, Workshop

FORTSETZUNG VON SEITE 8
Zellschützende Effekte
des Gerinnungssystems

gegen PAR-3 in Podozyten den anti-apoptischen Effekt vermittelt.

Diese Komplexität der protease-abhängigen Regulation der Zellfunktion erfordert eine sorgfältige Charakterisierung der protease-abhängigen Effekte in In-vivo-Modellen. In eigenen Arbeiten konnten wir kürzlich zeigen, dass eine niedrige, aber persistierende Aktivierung des Gerinnungssystems mit gewebeschützenden Effekten assoziiert ist, die zumindest teilweise thrombinabhängig sind. Im murinen Arteriosklerosemodell führt eine vermehrte Gerinnungsaktivierung zwar

zu größeren Plaques, die aber durch ein positives Gefäßremodelling (und somit einem größeren Gefäßdurchmesser) kompensiert werden. Zudem sind die Plaques stabiler, so dass die Gerinnungsaktivierung insgesamt einen schützenden Effekt zu haben scheint [4]. Dies wird durch klinische Daten gestützt, die eine Assoziation einer verminderten kardiovaskulären Mortalität nicht etwa mit einer niedrigen, sondern mit einer mittleren endogenen Thrombinaktivierung (gemessen an F1+2) nachweisen [5]. Im Falle eines akuten Ereignisses (z. B. Myokardinfarkt) wird sich dieser schützende Effekt jedoch umkehren. Desweiteren konnten wir zeigen, dass die prothrombotische FVL-Mutation mit

einer verminderten Albuminurie im murinen Modell der diabetischen Nephropathie aber auch bei Typ-1- und Typ-2-Diabetikern assoziiert ist. Dieser schützende Effekt wird durch eine Antikoagulation mit dem spezifischen Thrombininhibitor Hirudin aufgehoben (Wang, Isermann, 2011, in Revision).

Diese Daten zeigen, dass das Schwarzweißbild des Gerinnungssystems, das prinzipiell „schlechte“ und „gute“ Proteasen, unterscheidet, nicht valide ist. Diese Daten generieren aber auch zahlreiche neue Fragen, z. B. nach geeigneten Gerinnungsinhibitoren für eine chronische antikoagulative Therapie oder der optimalen Überwachung der gerinnungshemmenden Therapie.

LITERATUR

- Mosnier LO, Zlokovic BV, Griffin JH. The cytoprotective protein C pathway. *Blood* 2007; 109: 3161-72.
- Isermann B et al. Activated protein C protects against diabetic nephropathy by inhibiting endothelial and podocyte apoptosis. *Nat Med* 2007; 13: 1349-58.
- Kaneider NC et al. 'Role reversal' for the receptor PAR1 in sepsis-induced vascular damage. *Nat Immunol* 2007; 8: 1303-12.
- Seehaus S 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: 774-84.
- Ardissino D et al. Coagulation activation and long-term outcome in acute coronary syndromes. *Blood* 2003; 102: 2731-5.

KORRESPONDENZADRESSE

Priv. Doz. Dr. med. Berend Isermann
Innere Medizin I (Endokrinologie,
Nephrologie) und Klinische Chemie
Universität Heidelberg
INF 410
69120 Heidelberg
berend.isermann@med.uni-heidelberg.de

PROGRAMMHINWEIS

Donnerstag, 17. Februar 2011
14:00–15:30 Uhr, Saal 11B

SYMPOSIA

Blood coagulation proteins beyond haemostasis

Vorsitz: Isermann B. (Heidelberg),
Preissner K. (Giessen)

ANKÜNDIGUNG

1. bis 4. Februar 2012

56. Jahrestagung der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH)**TAGUNGSPRÄSIDENT**

Prof. Dr. med. Wolfgang Korte
Kantonsspital
Institut für Klinische Chemie u.
Hämatologie
Rorschacher Strasse 95
CH-9007 St. Gallen

KONTAKT

franziska.loehrer@ikch.ch

TAGUNGORT

Olma Messen St.Gallen, Schweiz

Preisverleihungen der GTH

Im Rahmen der Kongresseröffnung finden folgende Preisverleihungen statt:

- Alexander-Schmidt-Preis für hervorragende Arbeiten auf dem Gebiet der Hämostaseologie.
- Erwin-Deutsch-Preis zur Förderung einer(s) hervorragenden Wissenschaftlerin(s) auf dem Gebiet der Thrombose- und Hämostaseforschung für eine 1-jährige wissenschaftliche Tätigkeit an einer Einrichtung der eigenen Wahl

- Förderpreise für Nachwuchswissenschaftler für hervorragende Arbeiten von jungen Wissenschaftler/Innen
- GTH-Preis(e) für Ökonomie
- Rudolf-Marx-Stipendium für junge Wissenschaftler/Innen aus dem deutschsprachigen Raum

Die Preisverleihung findet während der Eröffnungsveranstaltung am 16. Februar 2011 von 17:00-18:15 Uhr im Plenarsaal statt.

IMPRESSUM

HERAUSGEBER UND VERLAG

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

WISSENSCHAFTLICHE LEITUNG

Prof. Dr. Johannes Oldenburg

CHEFREDAKTION

Dr. Beata Dümde (-432)
beata.duemde@wiley.com

REDAKTION

Rüdiger Zart (-413)
ruediger.zart@wiley.com

ANZEIGEN

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

SONDERDRUCKE

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

VERLAGSREPRÄSENTANZ

Imke Ridder Verlagsservice e.K.
Rudolf-Diesel-Straße 10
86899 Landsberg
Tel.: 8191 / 97 11 03
Fax: 8191 / 97 11 04
medreport@imke-ridder.de

PRODUKTION

Schröders Agentur, Berlin
www.schroeders-agentur.de

z.Zt. gültige

Anzeigenpreisliste 25/2011

Einzelpreis: € 7,- zzgl. MwSt.

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

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

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

Nr. 1/ 35. Jahrgang
Berlin, im Januar 2011

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

www.medreports.de



INFO

**Das umfangreiche
MedReport-Archiv
im Internet:**

www.medreports.de