



54. Jahrestagung der Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung (GTH)
1. Joint Meeting GTH & NVTH



Symposium van de Nederlandse Vereniging voor Trombose en Hemostase (NVTH)
24. bis 27. Februar 2010 in Nürnberg



Unser Kongress findet vom 24.–27. Februar 2010 in der fränkischen Metropole Nürnberg statt, nahe der Universitätsstadt Würzburg. Vor 160 Jahren gründete eine Gruppe von fünf hoch talentierten Professoren an der Universität Würzburg die „Societas Physico-Medica“, und die Gründung dieser Gesellschaft initiierte eine lange, bis in unsere heutige Zeit währende interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Klinischer Forschung und Grundlagenforschung. Ein Mitglied dieser Gesellschaft, *Wilhelm Conrad Röntgen*, entdeckte wenig später die Röntgenstrahlen. Ein anderes Gründungsmitglied war *Rudolf Virchow*, der nicht nur auf dem Gebiet der molekularen und zellulären Pathologie tätig war, sondern auch einer der Gründerväter der modernen Thrombose- und Hämostaseforschung ist. Weitere Mitglieder der „Societas Physico-Medica“ waren um 1849/1850 ein Biochemiker, ein Pharmakologe, ein Klinischer Chemiker und ein Arzt/Kliniker.

Grundlagenforschung und Klinische Forschung zum Wohle unserer Patienten in allen Lebenslagen

im Namen des Organisationskomitees und unserer Gesellschaften möchten wir Sie recht herzlich einladen, am 54. Kongress der „Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH)“ teilzunehmen, der gleichzeitig ein Kongress der „Nederlandse Vereniging voor Trombose en Hemostase (NVTH)“ sowie der erste gemeinsame Kongress (Joint-Meeting) beider Gesellschaften ist.

Diese interdisziplinäre Zusammenarbeit ist ein wichtiges Markenzeichen auf dem Gebiet der Thrombose- und Hämostaseforschung und beinhaltet in der heutigen Zeit ein großes Spektrum klinischer Forschung und Grundlagenforschung.

Gemäß der Tradition dieser interdisziplinären Zusammenarbeit und nach der Tradition früherer GTH- und NVTH-Kongresse, planen wir nun im Jahr 2010 das erste Joint-Meeting der GTH und NVTH. Wir hoffen, dass unser Meeting und das Programm (mit 12 exzellenten Plenarvorträgen, mehr als 6 hochinformativen „Educational Sessions“, 20 „State-of-the-Art“ wis-



Ulrich Walter,
Würzburg
Tagungspräsident/
Congress President

Frits Rosendaal,
Leiden
Tagungspräsident/
Congress President

senschaftlichen Symposien, freien Beiträgen, Postern sowie 18 von unseren Industriepartnern finanzierten,

sehr interessanten Satellitensymposien und Ausstellung) viele unserer GTH/NVTH-Mitglieder wie auch Wissenschaftler, Ärzte und Studenten aus unseren benachbarten europäischen Staaten anspricht. Wir sind dankbar für die vielen Zusagen, die wir seitens exzellenter Vortragsredner und Förderer erhalten haben.

Da es in Würzburg bedauerlicherweise keine Kapazitäten für so einen bedeutenden Kongress gibt, freuen wir uns sehr, dieses Treffen in Nürnberg abhalten zu können. Nürnberg bietet ein reiches Spektrum an historischen, modernen und internationalen Sehenswürdigkeiten und Möglichkei-

ten, und wir sind sicher, dass wir Virchows Geist der interdisziplinären Zusammenarbeit von der fränkischen Stadt Würzburg in die fränkisch-bayerische Metropole Nürnberg übertragen können. Mit unserem Kongress-Thema „Grundlagenforschung und Klinische Forschung zum Wohle unserer Patienten in allen Lebenslagen“ und unserem umfangreichen Wissenschafts- und Rahmen-Programm werden sich viele Möglichkeiten der sozialen und freundschaftlichen Interaktion ergeben. Auch die verschiedenen lokalen „fränkischen und bayerischen Kostbarkeiten“ werden den Kongress für alle erfreulich machen. Wir freuen uns, Sie (und vielleicht auch Ihre Familienmitglieder) zahlreich im Februar 2010 in Nürnberg begrüßen zu dürfen!

Rond 1850, bijna 160 jaar geleden, richtten vijf getalenteerde hoogleraren aan de universiteit van Würzburg de „Societas Physico-Medica“ op. Dit was het begin van een aanhoudende samenwerking tussen fundamentele en klinisch onderzoekers. Bekende leden van deze vereniging waren *Wilhelm Röntgen*, de latere uitvinder van de röntgenstralen, en *Rudolf Virchow*, één van de vijf oprichters. Deze laatste was niet alleen zeer actief op het gebied van de moleculaire en cellulaire pathologie, maar ook één van de grondleggers van het gebied van trombose en hemostase. De eerste leden van dit academisch gezelschap in Würzburg, in 1849/1850, waren een biochemicus, een farmacoloog, een klinisch chemicus en een clinicus.

Fundamenteel en klinisch onderzoek voor het welzijn van patiënten in alle levensfasen

Met groot genoegen nodigen wij u, namens het organiserend comité en onze beide verenigingen uit deel te nemen aan het gezamenlijk Congres van de Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH) en de Nederlandse Vereniging voor Trombose en Hemostase (NVTH). Deze eerste gemeenschappelijke bijeenkomst van de twee zusterverenigingen vindt plaats op 24–27 februari 2010 in Neurenberg, de Frankische hoofdstad nabij de universiteitstad Würzburg.

Een dergelijke samenwerking tussen basaal en klinisch onderzoekers is nog steeds een belangrijk kenmerk in het onderzoeksgebied van de trombose en hemostase, dat tegenwoordig een rijke diversiteit aan fundamentele en klinische deelgebieden kent.

Vanuit deze traditie van multidisciplinaire samenwerking, en vanuit de traditie van eerdere bijeenkomsten

van de GTH en NVTH organiseren wij in 2010 de eerste gezamenlijke bijeenkomst van beide verenigingen. We hopen dat het programma, met 12 plenaire lezingen, zes educationele sessies, 20 ‘state-of-the-art’ lezingen, een groot aantal vrije presentaties en posters én 18 satellitsymposia gesponsord door onze industriële partners een groot aantal van de leden van beide

verenigingen zal aantrekken, maar daarnaast ook onderzoekers, klinici en studenten uit naburige landen. Wij zijn de vele uitstekende sprekers en de sponsors dankbaar dat zij zich bereid toonden ons congres te steunen.

De bijeenkomst wordt georganiseerd in Neurenberg, dat over de faciliteiten beschikt voor een dergelijk groot congres. Daarenboven biedt

Neurenberg allerlei historische, moderne en kosmopolitische bezienswaardigheden en mogelijkheden. We zijn daarom optimistisch dat Virchow’s idee van interdisciplinaire interactie overgebracht kan worden van de universiteitstad Würzburg naar de Frankisch-Beierse metropolis die Neurenberg tegenwoordig is. Met ons motto “Fundamenteel en klinisch onderzoek voor het welzijn van patiënten in alle levensfasen” en ons voorgenomen programma, hopen wij academische en sociale interacties te stimuleren. Ook zullen de lokale Frankische en Beierse geneugten een bijdrage leveren aan het succes van de bijeenkomst.

We hopen u, uw collegae en aanverwanten te begroeten in Neurenberg in februari 2010.

Nearly 160 years ago, in 1849/1850, five highly talented professors of Würzburg University founded the “Societas Physico-Medica” which initiated an enduring spirit of interdisciplinary collaboration between basic and clinical scientists. One member of this academic society, *Wilhelm Conrad Röntgen*, later discovered the X-rays. Another founding member, *Rudolf Virchow*, not only established the concept of molecular and cellular pathology but was one of the founding fathers of the field thrombosis and hemostasis. Other members of this academic society in Würzburg included a biochemist, a pharmacologist, a clinical chemist and a clinician.

Such interdisciplinary collaboration is also the true hallmark of the field of thrombosis and hemostasis which nowadays covers many fields of basic and clinical sciences.

Basic and clinical research for our patients of all ages and in all situations

With great pleasure we invite you, on behalf of the organising committee and our societies to attend the 54th Congress of the “Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung” (GTH) which is also a meeting of “Nederlandse Vereniging voor Trombose en Hemostase” (NVTH) and the first joint meeting of these two sister societies. Our joint meeting scheduled for February 24–27, 2010, will take place in the Franconian capital of Nuremberg which is near to the university town of Würzburg.

In the tradition of this interdisciplinary collaboration, and in the tradition of former GTH and NVTH meetings, we now plan the first joint meeting of the GTH and NVTH for 2010. We truly hope that our meeting and its program [with 12 outstanding plenary lectures, more than 6 informative educational sessions, 20 “state of the art” scientific symposia, free com-

munications and posters as well as 18 very interesting satellite symposia and an exhibition sponsored by our industrial partners] will attract many of our GTH/NVTH members but also scientists, clinicians and students from other neighbouring European countries. We are very grateful that so many excellent speakers and sponsors agreed to support this meeting with

their contributions.

Although facilities in Würzburg are unfortunately too small to accommodate such a prominent meeting, we are very pleased to organize this congress in Nuremberg which offers a wide spectrum of historical, modern and cosmopolitan sights and opportunities. We are also optimistic that Virchow’s spirit of interdisciplinary interaction can be transferred from the lower Franconian town Würzburg to the Franconian-Bavarian metropolis Nuremberg. With our congress motto “Basic and clinical research for our patients of all ages and in all situations” and our envisioned program, we hope to stimulate both academic and social interactions. We are sure that there will be some local “Franconian and Bavarian Delights” which will add to make the meeting enjoyable. We hope to welcome you, your colleagues and accompanying persons, to Nuremberg in February 2010.

In contrast, factor XI deficiency is associated with mild to moderate bleeding, in particular in tissues with high local fibrinolytic activity. Therefore alternative pathways for factor XI activation should exist. In addition to factor XIIa, also thrombin and factor XIa (auto-activation) have been shown to activate factor XI (1, 2). Thrombin-mediated factor XI activation has been demonstrated to play an important role in sustained thrombin generation and inhibition of fibrinolysis via the thrombin-mediated activation of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) (3, 4). Even though nearly two decades have passed since thrombin-mediated factor XI activation was first described, the relevance of this feedback activation for coagulation remained controversial. Recently the debate was rekindled with the publication of several studies arguing for or against the existence of thrombin-mediated factor XI activation in vivo. The publication of Kravtsov et al. however conclusively confirmed and extended earlier reports that there is factor XII independent activation of factor XI in plasma (5).

Renewed interest in the role of factor XI in blood coagulation and thrombosis

Recent studies pointing to a disproportionate role of factor XI in thrombosis and normal hemostasis, have led to a renewed interest in the role of factor XI in blood coagulation and thrombosis. The observations that human congenital factor XI deficiency is generally accompanied by mild and injury-related bleeding, and that experimental, provoked bleeding in animals is unaffected by factor XI deficiency or factor XI inhibition, suggest that the factor XI amplification path-

Factor XI in the year 2010

ESTER C. LÖWENBERG AND JOOST C.M. MEIJERS, AMSTERDAM

Coagulation factor XI was initially seen as a member of the contact pathway of coagulation; however the "classical" theory of the extrinsic and intrinsic pathway has been revised. Factor XI becomes activated by factor XIIa due to contact activation-initiated coagulation in the activated partial thromboplastin time, but the relevance of this factor XIIa-mediated factor XI activation in hemostasis in vivo is questionable since individuals with factor XII deficiency do not bleed.

way is less important for normal hemostasis in vivo. In contrast to this relatively minor role in normal hemostasis, recent work in mice and other species has demonstrated that factor XI plays an important, contributory function in pathologic intravascular thrombosis (6). Elevated plasma levels of factor XI have been shown to contribute to human thromboembolic disease (7) and the antithrombotic efficacy of factor XI inhibition has been demonstrated in numerous animal models of arterial, venous and cerebral thrombosis (8, 9). Whether severe factor XI deficiency in humans protects against thromboembolic events remains unclear, although some evidence exists that the occurrence of ischemic stroke or venous thrombosis is low in severely factor XI deficient patients (10).

Effective antithrombotic therapies with improved safety

Taken together these data imply that targeting factor XI could lead to effective antithrombotic therapies with improved safety compared to the current and newly developed anticoagulants that target factor Xa, thrombin, or multiple factors and generally carry substantial bleeding risks. So far different strategies for factor XI inhibition have been studied in various animal models of thrombosis and bleeding, including the use of monoclonal antibodies and antisense tech-



Dr. Ester C. Löwenberg Prof. Dr. Joost C.M. Meijers

nology. The results are promising and support the concept that factor XI inhibition might serve as a new, effective and potentially safer alternative for the treatment and prevention of thromboembolic disease in humans.

Literature:

1. Naito K, Fujikawa K. Activation of human blood coagulation factor XI independent of factor XII. Factor XI is activated by thrombin and factor XIa in the presence of negatively charged surfaces. *J Biol Chem* 1991; 266: 7353-8.
2. Gailani D, Broze GJ, Jr. Factor XI activation in a revised model of blood coagulation. *Science* 1991; 253: 909-12.
3. von dem Borne PA, Meijers JC, Bouma BN. Feedback activation of factor XI by thrombin in plasma results in additional formation of thrombin that protects fibrin clots from fibrinolysis. *Blood* 1995; 86: 3035-42.
4. von dem Borne PA, Bajzar L, Meijers JC, Nesheim ME, Bouma BN. Thrombin-mediated activation of factor XI results in a thrombin-activatable fibrinolysis

inhibitor-dependent inhibition of fibrinolysis. *J Clin Invest* 1997; 99: 2323-7.

5. Kravtsov DV, Matafonov A, Tucker EI, Sun MF, Walsh PN, Gruber A, Gailani D. Factor XI contributes to thrombin generation in the absence of factor XII. *Blood* 2009; 114: 452-8.
6. Gailani D, Renne T. Intrinsic pathway of coagulation and arterial thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 2507-13.
7. Meijers JC, Tekelenburg WL, Bouma BN, Bertina RM, Rosendaal FR. High levels of coagulation factor XI as a risk factor for venous thrombosis. *N Engl J Med* 2000; 342: 696-701.
8. Minnema MC, Friederich PW, Levi M, von dem Borne PA, Mosnier LO, Meijers JC, Biemond BJ, Hack CE, Bouma BN, Ten CH. Enhancement of rabbit jugular vein thrombolysis by neutralization of factor XI. In vivo evidence for a role of factor XI as an anti-fibrinolytic factor. *J Clin Invest* 1998; 101: 10-4.
9. Tucker EI, Marzec UM, White TC, Hurst S, Rugonyi S, McCarty OJ,

OPENING PARTY

Wednesday, February 24, 2010
07:30 pm
CongressCenter Nuremberg

Opening Party at the CongressCenter

The GTH and NVTH would like to invite you to the opening party of the exhibition offering an evening with regional delicacy.

No entry charge – registration necessary
07:30 pm CongressCenter Nuremberg – exhibition area.

Messung der Thrombingeneration bei Kindern

WOLFGANG MUNTEAN, GRAZ

Die kontinuierliche Messung der Thrombingeneration stellt einen verhältnismäßig neuen Globaltest der Blutgerinnung dar. Der große Vorteil der Messung der kontinuierlichen Thrombingeneration gegenüber konventionellen Globaltests wie Thromboplastinzeit oder partielle Thromboplastinzeit ist, dass nicht nur gerinnungsfördernde Faktoren sondern auch der Effekt natürlicher Inhibitoren Antithrombin, Protein C oder Tissue Factor Pathway Inhibitor erfasst werden.

Dies ist ein offensichtlicher Vorteil für Untersuchungen der Hämostase im Neugeborenen- und Kindesalter. Insbesondere in der Neugeborenenperiode besteht eine Diskrepanz zwischen klinisch guter Hämostase mit kurzer Blutungszeit, fehlender Hämatomneigung sowie guter Wundheilung und den erniedrigten Faktoren, sowie verlängerter Thromboplastin- und partieller Thromboplastinzeit.

Durch Messung der kontinuierlichen Thrombingeneration insbesondere mittels schwacher Trigger lässt sich zeigen, dass es bei Neugeborenen trotz erniedrigter prokoagulatorischer Faktoren auf Grund der Erniedrigung von Antithrombin und Tissue Factor Pathway Inhibitor zu einer ausreichenden

Thrombingeneration kommt. Die Messung der kontinuierlichen Thrombingeneration ist auch sehr nützlich zur Untersuchung angeborener Hämostasestörungen. Wiederum besteht in der Neugeborenenperiode bei Hämophilie eine erstaunlich geringe Blutungsneigung, die sich in derselben Weise wie bei gesunden Kindern durch eine verhältnismäßig gute Thrombingeneration bei niedrigen Inhibitoren erklären lässt. Die Thrombingeneration nimmt während des gesamten Kindesalters kontinuierlich zu, tut es aber auch während des gesamten Erwachsenenalters, was die zunehmende Throm-



Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Muntean

boseneigung mit begründen dürfte. Im Erwachsenenalter wird die Messung der kontinuierlichen Thrombingeneration zur Voraussage einer Thromboseneigung benützt. Auch im Kindesalter lässt sich eine gesteigerte Thrombingeneration bei Kindern, bei denen eine vermehrte Thromboseneigung zu erwarten ist, zeigen, so bei adipösen Kindern oder bei entzündlichen Erkrankungen wie beispielsweise chronisch entzündlichen Darmerkrankungen.

Insgesamt erweist sich daher die Messung der kontinuierlichen Thrombingeneration als überaus nützliche Methode zur Erforschung der Be-

sonderheiten der Hämostase im Kindesalter (developmental hemostasis).

Korrespondenzadresse:
Univ.-Prof. Dr. med. Wolfgang Muntean
Klinische Abt. für Allgemeine Pädiatrie
Univ. Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde
Auenbruggerplatz 30
A-8036 Graz
wolfgang.muntean@medunigraz.at

SYMPOSIUM 13

Friday, February 26, 2010
8:00 – 9:30, St. Petersburg

What's new (and hot) in paediatric hemostasis
Chairs: Karin Kurnik (Munich), Marjolein Peters (Amsterdam)

Thrombin generation tests in children
Wolfgang Muntean (Graz)

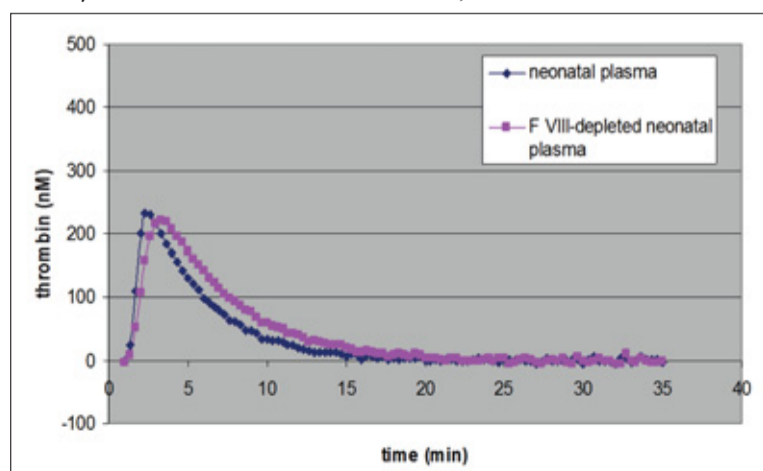


Abb. 1: Die kontinuierliche Thrombingeneration (TG) eines hämophilen Neugeborenen ist im Vergleich zur TG eines normalen Neugeborenen nur gering vermindert.

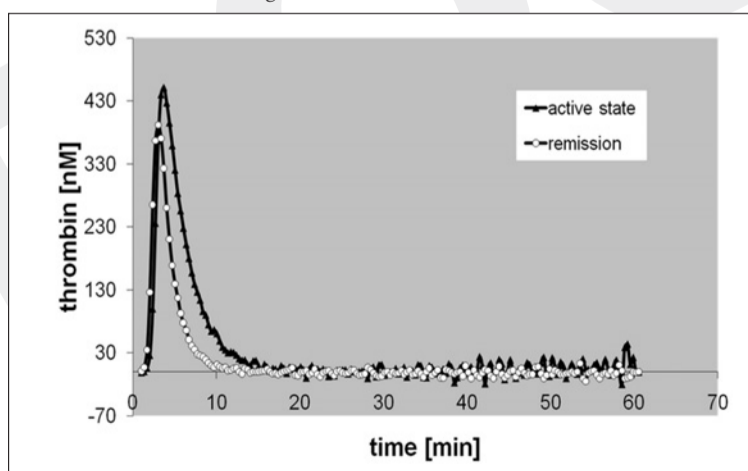


Abb. 2: Kontinuierliche Thrombingeneration bei einem Kind mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung während eines entzündlichen Schubs im Vergleich zur Kurve während einer Remission.

SYMPOSIUM 6

Thursday, February 25, 2010
08:00 – 09:30, Shanghai

Contact activation
Chairs: Thomas Renne (Stockholm); Coen Maas (Utrecht)

Factor XI in the year 2010
Joost Meijers (Amsterdam)

- Gailani D, Gruber A, Hanson SR. Prevention of vascular graft occlusion and thrombus-associated thrombin generation by inhibition of factor XI. *Blood* 2009; 113: 936-44.
10. Salomon O, Steinberg DM, Koren-Morag N, Tanne D, Seligsohn U. Reduced incidence of ischemic stroke in patients with severe factor XI deficiency. *Blood* 2008; 111: 4113-7.

Correspondence to:

Joost C.M. Meijers, Ph.D.
Department of Vascular Medicine
Academic Medical Center University of Amsterdam
Meibergdreef 9
1105 AZ Amsterdam, The Netherlands
j.c.meijers@amc.uva.nl

ANKÜNDIGUNG

10. bis 14. April 2010
in Wiesbaden

116. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin e.V.

KONGRESSPRÄSIDENT:
Prof. Dr. Jürgen Schölmerich
Direktor der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I
Universitätsklinikum Regensburg
www.uniklinikum-regensburg.de

KONGRESS-SEKRETARIAT:
Gabi Leichtl
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I
Universitätsklinikum Regensburg
93042 Regensburg
Tel.: 0941-944 7012
Fax: 0941-944 7011
E-Mail: gabi.leichtl@klinik.uni-regensburg.de

KONGRESSAGENTUR:
m:con
mannheim:congress GmbH
Thilo Hübner
Rosengartenplatz 2
68161 Mannheim
Tel.: 0621-410 6379
Fax: 0621-410 680379
E-Mail: thilo.huebner@mcon-mannheim.de

INTERNET:
www.dgim2010.de

Transkriptionelle Regulation vaskulärer Thrombinrezeptoren

KARSTEN SCHRÖR, DÜSSELDORF

Der weit überwiegende Anteil von Thrombin (> 95 %) entsteht erst, nachdem der Gerinnungsprozess, d. h. die Bildung eines okkludierenden Thrombus, abgeschlossen ist. Dies bedeutet, dass der Gerinnungsvorgang *per se* Thrombin für Funktionen bereitstellt, die zwar durch die Gerinnung ausgelöst werden, aber nicht für deren physiologischen Ablauf erforderlich sind. Es liegt nahe, hierbei an Reparaturprozesse der Gefäßwand zu denken, die im Bereich des Thrombus ablaufen und von diesem initiiert und gesteuert werden.

Diese Steuerung von zellulären Thrombinwirkungen erfolgt – analog zu anderen G-Protein-gekoppelten Rezeptoren – über die Regulation der Verfügbarkeit von spezifischen Bindungsstellen (Rezeptoren). Im Falle von Thrombin sind das die Protease-aktivierten Rezeptoren (PARs) 1, 3 und 4 sowie Thrombomodulin. In Blutgefäßen sind diese Rezeptoren überwiegend konstitutiv am Endothel exprimiert. Gefäßverletzung oder Ruptur einer atherosklerotischen Plaque führen zu einem Kontakt des strömenden Blutes und der darin enthaltenen inaktiven Vorstufen der Gerinnungsfaktoren (Zymogene) mit dem Subendothel und nachfolgender lokaler Thrombusbildung. Mit der Thrombusbildung wird ein Verschluss des „Lecks“ in der Gefäßwand erreicht. In einem zweiten Schritt muss allerdings die Durchgängigkeit des Gefäßes, d. h. die Funktionalität, wiederhergestellt werden. Hieran hat Thrombin über die Thrombinrezeptoren im Subendothel, vorwiegend der glatten Gefäßmuskelzellen (SMC), einen entscheidenden Anteil.

In humanen SMC sind unter physiologischen Bedingungen PAR-1 und PAR-3 die entscheidenden Thrombinrezeptoren.

Sie vermitteln eine Thrombin-induzierte Zellproliferation, Migration und Biosynthese der extrazellulären Matrix sowie die Bildung von inflammatorischen Mediatoren (IL-6, TNF α). Auch induziert Thrombin indirekt über die Freisetzung von Wachstumsfaktoren (FGF) die Proliferation von glatten Muskelzellen. PAR-1 ist der prototypische, konstitutiv exprimierte Thrombinrezeptor, während PAR-3 durch Thrombin transkriptionell aufreguliert wird. Vasodilatierende Prostaglandine (PGI₂, PGE₂) sind hier funktionelle Antagonisten und regulieren transkriptionell die Expression von PAR-1 und PAR-3 herab. Dieses erfolgt cAMP-abhängig über eine PKA-induzierte Phosphorylierung des Transkriptionsfaktors NFAT im PAR-Promoter.

Im Gegensatz zu PARs führen vasodilatierende Prostaglandine zu einer transkriptionellen Aufregulation der Expression von Thrombomodulin und des endothelialen Protein-C-Rezeptors (EPCR) in humanen SMC. Beides ist Voraussetzung für eine Thrombin-induzierte Aktivierung von

Protein C (aPC) und einer aPC-induzierten, PAR-1-medierten Stimulation der Zellproliferation (remodeling).

Diese Wirkungen von Thrombin und aPC hinsichtlich Gewebe-Remodeling sind synergistisch im Gegensatz zu den antagonistischen Effekten bei der Blutgerinnung. Sie führen insgesamt zu einer Plaquestabilisierung und fördern die Wundheilung, synergistisch mit vasodilatierenden Pro-

staglandinen. Vasodilatierende Prostaglandine begrenzen darüber hinaus das Thrombuswachstum über den Verletzungsbezirk hinaus. Beide Vorgänge erlangen vermutlich klinische Relevanz nach transkriptioneller Aufregulation der COX-2 und nachfolgend erhöhter PGI₂/PGE₂-Synthese bei fortgeschrittener Atherosklerose und akutem Koronarsyndrom.

Literatur:

1. Bretschneider E, Uzonyi B, Weber AA et al. Human vascular smooth muscle cells express functionally active endothelial cell protein C receptor. *Circ Res* 2007; 100: 255-62.



Prof. Dr. Karsten Schrör

2. Pape R, Rauch BH, Rosenkranz AC, Kaber G, Schrör K. Transcriptional inhibition of protease-activated receptor-1 expression by prostacyclin in human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28: 534-40.
3. Rabausch K, Bretschneider E, Sarbia M et al. Regulation of thrombomodulin expression in human vascular smooth muscle cells by COX-2-derived prostaglandins. *Circ Res* 2005; 96: e1-6.
4. Rauch BH, Scholz GA, Baumgärtel-Allekotte D et al. Cholesterol enhances thrombin-induced release of fibroblast growth factor-2 in human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 27: e20-5.

5. Rosenkranz AC, Rauch BH, Freidel K, Schrör K. Regulation of protease-activated receptor-1 by vasodilatory prostaglandins via NFAT. *Cardiovasc Res* 2009; 83: 778-84.
6. Schrör K, Bretschneider E, Fischer J et al. Transcriptional regulation of vascular thrombin receptors by vasodilatory prostaglandins. *Thromb Haemost* (in press) 2010.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Karsten Schrör
 Institut für Pharmakologie und Klinische Pharmakologie
 Universitätsklinikum Düsseldorf
 Heinrich-Heine-Universität
 Universitätsstraße 1
 D-40225 Düsseldorf
 karsten.schroer@uni-duesseldorf.de

SYMPOSIUM 1

Thursday, February 25, 2010
 11.00 – 12.15, Istanbul

Coagulation factor signaling
 Chairs: Henri H Versteeg (Leiden),
 Karsten Schrör (Düsseldorf)

Transcriptional regulation of thrombin receptors
 Karsten Schrör (Düsseldorf)

Die Hemmung von Thrombozyten und/oder Gerinnungsfaktoren ist heute ein wichtiger Ansatzpunkt zur Prophylaxe und Therapie akut ischämischer Ereignisse wie Herzinfarkt oder Schlaganfall. In vielen Fällen ist jedoch der Einsatz der derzeit verfügbaren antithrombotischen Medikamente eingeschränkt, da sie die Hämostase in nicht tolerablem Maße beeinträchtigen. Daher ist die Identifizierung neuer pharmakologischer Targets, deren Modulation eine starke antithrombotische Wirkung erzielt, gleichzeitig aber nur einen geringen antihämostatischen Effekt hat, von erheblicher biomedizinischer Relevanz.

In den vergangenen Jahren haben vor allem Studien in genetisch modifizierten Mauslinien erste experimentelle Hinweise ergeben, dass die molekularen Mechanismen, die der physiologischen Thrombusbildung (Hämostase) zugrunde liegen, nicht identisch sind mit denen, die im Prozess der (experimentellen) arteriell-

NEUE MECHANISMEN UND PHARMAKOLOGISCHE TARGETS

Arterielle Thrombusbildung

BERNHARD NIESWANDT, WÜRZBURG

Eine Verletzung der Blutgefäßwand führt zur schnellen Anheftung und Aktivierung von Thrombozyten an der geschädigten Stelle sowie zur Aktivierung der Koagulationskaskade und nachfolgend der Bildung von fibrinhaltigen Thromben, welche die Verletzung abdichten. Diese Prozesse spielen eine Schlüsselrolle für die Blutstillung (Hämostase), können aber in erkrankten Gefäßen zum kompletten Verschluss und somit zum Infarkt in lebenswichtigen Organen führen.

okklusiven Thrombusbildung ablaufen. Es zeigte sich, dass einige aktivatorische Signalwege in Thrombozyten entweder keinen oder einen nur sehr geringen Anteil am Adhäsionsprozess an der geschädigten Gefäßwand oder der Bildung kleinerer Aggregate haben, wohingegen sie für das anschließende Thrombuswachstum und schließlich den Gefäßverschluss essenziell sind. Für einige dieser Moleküle wurde in weitergehenden Studien bereits gezeigt, dass sie funktional in vivo modulierbar sind und somit potenzielle Zielstrukturen für zukünftige antithrombotische Therapiestrategien sein könnten. Im Folgenden werden einige der wichtigsten Befunde kurz dargestellt.

okklusiven Thrombusbildung ablaufen. Es zeigte sich, dass einige aktivatorische Signalwege in Thrombozyten entweder keinen oder einen nur sehr geringen Anteil am Adhäsionsprozess an der geschädigten Gefäßwand oder der Bildung kleinerer Aggregate haben, wohingegen sie für das anschließende Thrombuswachstum und schließlich den Gefäßverschluss essenziell sind. Für einige dieser Moleküle wurde in weitergehenden Studien bereits gezeigt, dass sie funktional in vivo modulierbar sind und somit potenzielle Zielstrukturen für zukünftige antithrombotische Therapiestrategien sein könnten. Im Folgenden werden einige der wichtigsten Befunde kurz dargestellt.

STIM1/Orai1

Änderungen der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration regulieren fundamentale Prozesse in nahezu allen Zellen. In Thrombozyten sind die Mechanismen des Agonist-induzierten Ca^{2+} -Einstroms nur unzureichend verstanden. Stromal interaction molecule 1 (STIM1) wurde kürzlich als der Ca^{2+} -Sensor im endoplasmatischen Retikulum identifiziert, der store-operated calcium (SOC)-Kanäle (Orai1) in T-Zellen aktiviert, jedoch blieb seine generelle physiologische Relevanz unklar. Wir konnten mithilfe von in unserem Labor generierten Knock-out-Mauslinien zeigen, dass STIM1 auch in Thrombozyten der Ca^{2+} -Sensor ist, welcher nachfolgend den Ca^{2+} -Einstrom durch Aktivierung von Orai1 induziert. Ein wichtiger Befund hierbei war, dass sowohl STIM1- als auch Orai1-defiziente Mäuse vor arteriellem Gefäßverschluss und ischämischen Hirninfarkt geschützt waren, während die Blutstillung nur wenig beeinflusst war (1, 2).

CLEC-2

Im Prozess der Thrombusbildung wirken verschiedene aktivatorische Thrombozytenrezeptoren und ihre nachgeschalteten Signalwege zusammen, die komplexe zelluläre Antworten wie shape change, Integrinaktivierung, Granula-Sekretion, Aggregation und prokoagulatorische Aktivität aus-



Prof. Dr. Bernhard Nieswandt

lösen. Aufgrund ihrer leichten Zugänglichkeit stellen thrombozytäre Rezeptoren attraktive Angriffspunkte für die Entwicklung neuer Therapiestrategien dar. Wir haben in unserem Labor einen Antikörper (INU1) gegen den kürzlich auf Thrombozyten identifizierten Rezeptor CLEC-2 hergestellt. Es konnte gezeigt werden, dass die Behandlung von Mäusen mit INU1 zu dem mehrtagigen Verlust von CLEC-2 auf der Thrombozytenoberfläche und damit zu einem Knock-out-ähnlichen Phänotyp führt. Die Adhäsion von CLEC-2-defizienten Thrombozyten unter Fließbedingungen in vitro und in vivo erfolgte unverändert, die nachfolgende Thrombozytenaggregation war jedoch stark beeinträchtigt, was in vivo zu Schutz vor arteriellem Gefäßverschluss und verlangsamer Blutstillung führte (Abb.). Somit konnte CLEC-2 als neuer Thrombozytenaktivierender Rezeptor im wachsenden Thrombus nachgewiesen werden, der als antithrombotisches Target interessant erscheint (3).

PLD1

Die Hauptsignalwege in Thrombozyten führen u. a. zur Aktivierung von Phospholipasen (PL), Enzyme, die den Abbau von Membranphospholipiden katalysieren und so essenzielle *second messenger* generieren. Während die Funktion von PLC-Isoformen hierbei gut verstanden ist, weiß man sehr wenig über die Rolle der beiden in Thrombozyten exprimierten PLD-Isoformen PLD1 und PLD2. Wir

Verhältnis erreicht werden kann, allerdings scheint sich eine Erhöhung der Blutungsrate mit zunehmender Wirksamkeit prinzipiell nicht vermeiden zu lassen.

Cangrelor

Bislang sind P212-Antagonisten nur oral verfügbar. Gerade bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom wäre es aber immer wieder wünschenswert auch intravenös aktive Substanzen einsetzen zu können. In diese Lücke zielt die Entwicklung von Cangrelor. Hierbei handelt es sich wie bei Ticagrelor um einen direkten ADP-Rezeptorantagonisten, jedoch mit extrem kurzer Halbwertszeit von 2–3 Minuten und i.v.-Verfügbarkeit. Die entsprechenden klinischen Studien mit Cangrelor (CHAMPION-PCI und CHAMPION-PLATFORM) zeigten allerdings keine erhöhte Wirksamkeit bei jedoch erhöhter Blutungsrate, so dass hier noch einige Entwicklungsarbeit notwendig sein wird, um das Risiko-Nutzen-Profil von Cangrelor besser abschätzen zu können.

PAR-Antagonisten

Mit der Entwicklung von Thrombinrezeptor-Antagonisten (PAR-Antagonisten) könnte der immer wiederkehrende Zusammenhang von antiischämischer Aktivität und Blutungsrate möglicherweise durchbrochen werden. Proteaseaktivierte Rezeptoren (PAR) sind G-Proteingekoppelte Membranrezeptoren, die durch Proteolyse (z. B. durch Thrombin) aktiviert werden. Experimentelle Daten zeigen, dass thrombozytäre PAR-1 sehr wohl an der Bildung okklusiver Gefäßthromben aber nicht an der initialen Plättchenanlagerung an

konnten nun zeigen, dass PLD1-defiziente Mausthrombozyten einen selektiven Integrin- IIb 3-Aktivierungsdefekt aufweisen, der auch im Prozess der Scherkraft-abhängigen Thrombusbildung von großer Bedeutung ist. In Folge dessen, waren PLD1-defiziente Mäuse in Modellen arterieller Thrombose und des ischämischen Schlaganfalls geschützt, ohne eine erhöhte Blutungsneigung aufzuweisen, was PLD1 zu einer vielversprechenden antithrombotischen Zielstruktur macht (4).

Literatur:

- Varga-Szabo D et al. The calcium sensor STIM1 is an essential mediator of arterial thrombosis and ischemic brain infarction. *J Exp Med* 2008; 205(7): 1583-91.
- Braun A et al. Orai1 (CRACM1) is the platelet SOC channel and essential for pathological thrombus formation. *Blood* 2009; 113(9): 2056-63.
- May F et al. CLEC-2 is an essential platelet activating receptor in hemostasis and thrombosis. *Blood* 2009; 114(16): 3464-72.
- Elvers M et al. Impaired integrin IIb 3 activation and shear-dependent thrombus formation in mice lacking phospholipase D1. *Science Signal* 2010; 5; 3(103): ra1.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Bernhard Nieswandt
Rudolf-Virchow-Zentrum
Universität Würzburg
Josef-Schneider-Straße 2
D-97080 Würzburg
bernhard.nieswandt@uni-wuerzburg.de

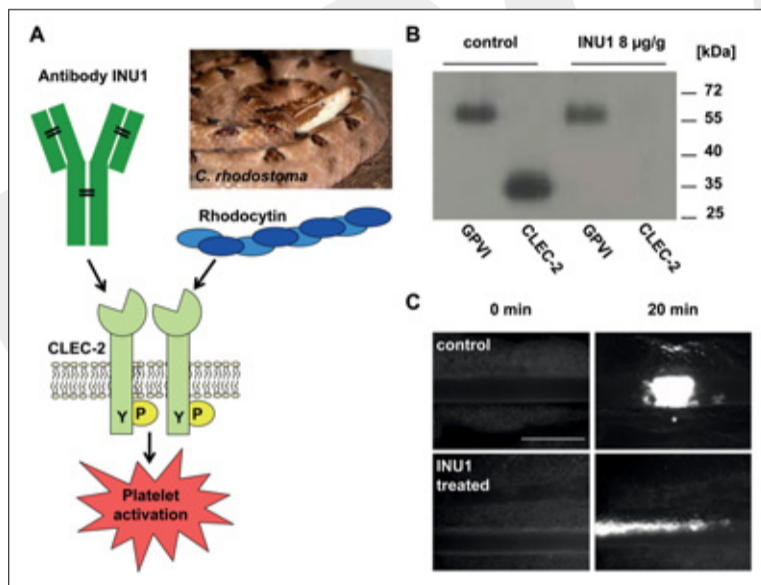


Abb.: CLEC-2 ist ein essenzieller Thrombozyten-aktivierender Rezeptor im Prozess der okklusiven Thrombusbildung in vivo. Schema der CLEC-2 Aktivierung in Thrombozyten durch das Schlangengiftprotein Rhodocytin und INU1 (A). Immunopräzipitation von GPIIb/IIIa und CLEC-2 aus oberflächenbiotinylierten Thrombozyten von Kontroll- und INU1-behandelten Mäusen (B). Repräsentative intravitalmikroskopische Bilder der Thrombusbildung in FeCl₃-behandelten Arteriolen von Kontroll- und CLEC-2-defizienten Mäusen. Der Stern zeigt einen Gefäßverschluss an (C).

Acetylsalicylsäure

Acetylsalicylsäure (ASS) reduziert die TxA₂-Produktion und stellt den Grundbaustein der antithrombozytären Therapie dar. Die ADP-Wirkung am P2Y₁₂-Rezeptor wird durch Thienopyridine gehemmt. Clopidogrel ist das zurzeit am weitesten verbreitete Thienopyridin und stellt ein Prodrug dar, das in einem zweistufigen hepatischen Prozess cytochromabhängig aktiviert werden muss. Klinisch ist seine Effektivität insbesondere bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom und bei Patienten mit Koronarintervention mit Stentimplantation gut etabliert. Für die Primärprävention ischämischer Ereignisse gibt es bislang keine überzeugenden Daten. Der Einsatz von Clopidogrel in Kombination mit ASS ist mit einem in Vergleich zur ASS-Monotherapie erhöhten Blutungsrisiko verbunden, das in die Risiko-Nutzen-Abwägung mit einbezogen werden muss. Die Wirkung von Clopidogrel ist interindividuell einer großen Schwankungsbreite unterworfen, die sich bei mangelndem Ansprechen auf Clopidogrel klinisch durch eine vermehrte Rate an Stentthrombosen auswirkt.

Prasugrel

Prasugrel ist ein Thienopyridin der dritten Generation, das eine schnellere und stärkere thrombozytenhemmende Wirkung im Vergleich zu Clopidogrel entfaltet. In der 13.608 Patienten umfassenden TRITON-TIMI-38-Studie war Prasugrel (60 mg loading dose, gefolgt von 10 mg/d Erhaltungsdosis) der Therapie mit 300 mg Clopidogrel (gefolgt von 75 mg/d) hinsichtlich kardiovaskulärer

NEW ANTIPLATELET DRUGS

Was können neue Antiplättchen-therapien anbieten?

MARTIN MOSER UND CHRISTOPH BODE, FREIBURG

Thrombozyten spielen eine zentrale Rolle beim akuten Koronarsyndrom und anderen ischämischen Erkrankungen wie Schlaganfall und pAVK. Die entscheidenden Mediatoren bei der Plättchenaktivierung sind Adenosindiphosphat (ADP), Thromboxan A₂ (TxA₂) und Thrombin. Dementsprechend sind in den vergangenen Jahren klinische Präventions- und Therapieansätze etabliert worden, die diese Mediatoren adressieren.

rem Tod, nichttödlichem Myokardinfarkt oder nichttödlichem Schlaganfall überlegen. Allerdings war die Blutungsrate unter Prasugrel ebenfalls signifikant erhöht. Um Patientengruppen zu identifizieren, die in besonderem Maß von Prasugrel profitieren haben, wurden Subgruppenanalysen durchgeführt. Dabei zeigte sich bei Diabetikern und Patienten, die einen STEMI erlitten, eine gute antithrombotische Wirksamkeit von Prasugrel, ohne dass ein erhöhtes Blutungsrisiko gegeben war. Dies wäre durch eine erhöhte Grundaktivierung der Thrombozyten bei diesen Krankheitsbildern erklärbar. Andererseits haben Patienten mit vorangegangenen Schlaganfall ebenso wie besonders alte und besonders leichte Patienten nicht von Prasugrel profitieren können. Inzwischen ist Prasugrel für die interventionelle Therapie des akuten Koronarsyndroms zugelassen.

Ticagrelor

Mit Ticagrelor wurde eine neue Strategie verfolgt, den P2Y₁₂-ADP-Rezeptor zu hemmen. Es handelt sich bei dieser Substanz um einen direkten

Rezeptorantagonisten, der nicht aktiviert werden muss und reversibel bindet, so dass nach Absetzen von Ticagrelor die Blutplättchen bereits nach 48 Stunden wieder voll funktionsfähig sind. In PLATO wurden 13.408 Patienten mit ACS, die für eine interventionelle Therapie vorgesehen waren, randomisiert mit Ticagrelor (180 mg + 2 x 90 mg/d) oder Clopidogrel (600 mg + 75 mg/d) behandelt. Bemerkenswerterweise waren nicht nur ischämische Ereignisse (vaskulärer Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall) reduziert sondern auch der Endpunkt „vaskulärer Tod“ alleine trat signifikant seltener unter Ticagrelor auf. Dabei war die Blutungsrate insgesamt nicht erhöht. Nicht-bypassoperations-assoziierte Blutungen waren allerdings unter Ticagrelor im Vergleich zu Clopidogrel erhöht. Relevante Nebenwirkungen der Ticagrelor-Therapie sind Dyspnoe (13,8 % vs. 7,8 %, p < 0,001) und Kreatininanstieg. Zurzeit befindet sich Ticagrelor noch im Zulassungsverfahren. Insgesamt ergibt sich das Bild, dass mit zunehmender Weiterentwicklung der P2Y₁₂-Antagonisten ein immer günstigeres Nutzen-Risiko-

PLENARY LECTURES 5

Saturday, February 27, 2010
09:00 – 10:00, St. Petersburg

Update on platelet function disorders
Marco Cattaneo (Milano)

Arterial thrombus formation:
Novel mechanisms and targets
Bernhard Nieswandt (Würzburg)

Gefäßwunden oder der thrombinunabhängigen Fibrinbildung beteiligt ist. Daher ist die Hemmung dieses Rezeptors ein viel versprechendes Ziel, das eine thrombozytenaggregationshemmende Wirkung ohne Erhöhung der Blutungsrate erreichbar scheinen lässt. Kleinere Studien mit zwei unterschiedlichen PAR-1-Antagonisten widersprechen dieser Hoffnung zumindest nicht. Grosse klinische Studien bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (z. B. TRA-CER) sind zurzeit in der Rekrutierungsphase und werden helfen das Nutzen-Risiko-Profil weiter zu charakterisieren.

Literatur beim Verfasser

Korrespondenzadresse:
Prof. Dr. med. Martin Moser
Prof. Dr. med. Christoph Bode
Innere Medizin III (Kardiologie)
Universitätsklinikum Freiburg
Hugstetter Straße 55
D-79106 Freiburg
martin.moser@uniklinik-freiburg.de

SYMPOSIUM 8

Thursday, February 25, 2010
11:00 – 12:15, Seoul

Antiplatelet therapy and monitoring

Chairs: Christoph Bode (Freiburg),
Chris M. Hackeng (Nieuwegein)

New antiplatelet drugs –
what do they have to offer
Christoph Bode (Freiburg)

Heparin-induced thrombocytopenia

ANDREAS GREINACHER, GREIFSWALD

Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) is an immunologic adverse effect of heparin therapy. Many clinical aspects of HIT, as well as diagnostic algorithms and treatment options of HIT have been defined during the past 20 years, which will be summarized in the lecture on HIT.

Beside these clinically important aspects, the most interesting enigma of HIT is its immunobiology. Several important findings have been made during the last year, implicating that HIT is a misdirected host-defense mechanism. These mostly unpublished data will be summarized into a model to understand the pathogenesis of HIT in the context of the innate and the adopted immune system.

HIT a clinical paradox and diagnostic dilemma

Antibody-mediated platelet activation and consequent thrombin generation result in a fundamental paradox: despite thrombocytopenia induced by an anticoagulant, the major clinical effect in HIT is enhanced risk for venous and/or arterial thrombosis. Although HIT is relatively rare, so many patients are exposed to heparin, that the absolute number of patients affected by HIT is the highest of all immune mediated, drug-induced blood cell disorders. Prompt diagnosis and introduction of alternative non-heparin anticoagulants are important to prevent further complications in HIT. However, diagnosis of HIT can be problematic, as the two leading symptoms of HIT – thrombocytopenia and thrombosis – are not specific for HIT. Particularly in patient populations with a high incidence of thrombocytopenia, e.g. in critically ill

patients clinical diagnosis of HIT based on the platelet count is difficult. Also the second major symptom, new thrombosis, can cause a diagnostic dilemma. This is because the adverse drug effect HIT causes exactly the complications which should be prevented by heparin, i.e. new thrombosis and the challenge is to discriminate „heparin failure“ from HIT induced thrombosis.

Testing for PF4/heparin antibodies can help to identify those patients in whom thrombocytopenia may be caused by HIT. However, PF4/heparin antibodies are much more frequent than clinical HIT. Thus the negative predictive value of PF4/heparin antibody assays is high, while the clinical relevance of the detection of anti-PF4/heparin antibodies strongly depends on the clinical context. As a general rule this applies to all laboratory tests for HIT. The positive predictive value of PF4/heparin antibody tests can be increased by several laboratory maneuvers and especially by interpretation of assay results in the context of the clinical presentation of the patient. HIT usually features a platelet count fall > 50 % and often new, predominantly venous thrombosis, both typically occurring 5–14 days after start of heparin



Prof. Dr. Andreas Greinacher

treatment is usually not HIT, unless the patient has been preimmunized and has circulating anti-PF4/heparin antibodies.

Overdiagnosis of HIT is dangerous

If there is high clinical suspicion for HIT, stopping heparin alone is insufficient. To prevent new thrombosis, non-heparin anticoagulant therapy is required. Vitamin K antagonists (VKA) must not be given in acute HIT. They can induce venous limb gangrene because of the early effects on protein C, they precipitates venous limb gangrene and/or skin necrosis in the extreme hypercoagulable milieu of HIT. Therefore vitamin K should be given if HIT is recognized only after VKA treatment has been started. Three drugs are approved for anticoagulation in HIT: the two direct thrombin inhibitors (DTIs), lepirudin and argatroban, and the heparinoid, danaparoid. Also, the DTI, bivalirudin, and the anti-factor Xa inhibitor, fondaparinux, are rational therapies for HIT. All alternative anticoagulants confer significant risk for major bleeding and no antidote is available. In only 5 % of patients clinically suspected to

have HIT, the diagnosis is confirmed (even fewer in ICU patients). Therefore, in patients with low/moderate clinical probability for HIT, our practice to reduce the risk of bleeding is to use *prophylactic* dose alternative anticoagulation, pending results of laboratory testing.

Immunobiology of HIT, „the drug and the bug“

HIT neither exhibits features typical of a primary immune response nor the serological features of a secondary immune response. Most HIT patients form IgG antibodies between days 4–10, even with first heparin use. HIT antibodies do not persist, however. This profile seems more compatible with a non-T-cell-dependent B-cell response, as described for immune reactions against viral antigens with repetitive epitopes. Indeed, repetitive epitopes in HIT are expressed as structures with a distance of 4–6 nm contained within 100–150 nm size, linear, ridge-like clusters of PF4/heparin. This is within the range of repetitive viral epitopes found to cause T-cell independent B-cell activation. However, other arguments favor a T-cell-dependent immune reaction in HIT. T-cell-independent B-cell responses should be primarily IgM whereas in HIT IgG predominates, and in a mouse model the immune response against PF4/heparin was T-cell-dependent. This suggests there has been previous contact(s) between the immune system and the „HIT antigens“. Our current working hypothesis is that early exposure to PF4

PLENARY LECTURES 1

Thursday, February 25, 2010
09:40 – 10:40, Tokyo

Current insight into diagnostics and pathophysiology of the antiphospholipid syndrome
Philip G. de Groot (Utrecht)

Heparin-induced thrombocytopenia
Andreas Greinacher (Greifswald)

complexes, perhaps induced by endogenous non-heparin factors, leads to PF4 clustering and a T-cell-dependent antibody class switch of B-cells. Later in life, these B-cells become again transiently activated when PF4 clusters are induced by heparin treatment, together with a proinflammatory milieu. At the GTH 2010 meeting Krauel K et al. present in vitro and animal experiments which indicate that HIT is potentially a misdirected host defense mechanism.

Correspondence to:

Prof. Dr. med. Andreas Greinacher
Institute of Immunology and Transfusion
Medicine
University Clinical Centre
Ernst Moritz Arndt University of
Greifswald
Sauerbruchstraße
D-17487 Greifswald
greinach@uni-greifswald.de

ANKÜNDIGUNG

12. bis 15. Mai 2010

45. Jahrestagung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft

TAGUNGSORT:

Landesmesse Stuttgart GmbH
ICS International, Congresscenter Stuttgart
Messeplaza, 70629 Stuttgart
www.ics-stuttgart.de

TAGUNGSPRÄSIDENT

Prof. Dr. med. Michael Nauck
Diabeteszentrum Bad Lauterberg
Kirchberg 21, 37431 Bad Lauterberg im Harz
www.diabeteszentrum.de

SEKRETARIAT:

Sabine Ciossek • Marion Männel
Diabeteszentrum Bad Lauterberg
Kirchberg 21, 37431 Bad Lauterberg im Harz
Tel.: 05524-81-303
Fax: 05524-81-398
ddg2010@diabeteszentrum.de

TAGUNGSSEKRETÄRE:

Dr. Irfan Vardali
Diabeteszentrum Bad Lauterberg
Kirchberg 21, 37431 Bad Lauterberg im Harz
Tel.: 05524-81-222, Fax: 05524-81-398
ddg2010@diabeteszentrum.de

Jun. Prof. Dr. med. Juris J. Meier
St. Josef-Hospital
Klinikum der Ruhr-Universität Bochum
Medizinische Klinik I
Gudrunstraße 56, 44791 Bochum
Tel.: 0234-509-2711, Fax: 0234-509-2713
juris.meier@rub.de

TAGUNGSORGANISATION:

K.I.T. Group GmbH
Association & Conference Management
Kurfürstendamm 71, 10709 Berlin
ddg2010@kit-group.org
www.kit-group.org

INTERNET:

www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/jahrestagung2010

ERSTE INTERNATIONALE, RANDOMISIERTE, PLAZEBOKONTROLLIERTE STUDIE ZUR OBERFLÄCHLICHEN VENENTHROMBOSE

CALISTO

RUPERT BAUERSACHS, DARMSTADT

Obwohl die superfizielle Venenthrombose (SVT) eine häufige Erkrankung, insbesondere bei Frauen, darstellt, ist die Evidenz für das therapeutische Vorgehen unzureichend. Erstmals in Europa werden im Rahmen dieser 54. Jahrestagung der GTH die Ergebnisse einer großen plazebokontrollierten Studie zur Behandlung dieses Krankheitsbildes vorgestellt.

Schätzungen gehen davon aus, dass die Inzidenz der SVT die der TVT deutlich überschreitet (1), wobei die SVT klar mit dem Risiko klinisch relevanter Komplikationen in Form venöser Thromboembolien assoziiert ist. Die Diagnose einer SVT wird daher üblicherweise anhand einer Kompressionssonographie (KUS) bestätigt, die auch dem Ausschluss thromboembolischer Komplikationen dient, die eine umgehende therapeutische Antikoagulation erfordern würden.

Die derzeit zur Behandlung einer SVT eingesetzten therapeutischen Konzepte reichen von Analgetika, topischen oder oralen nichtsteroidalen antiinflammatorischen Medikamenten (NSAIDs) sowie Kompressionsstrümpfen über verschiedenste antithrombotische Maßnahmen bis hin zu operativen Eingriffen. Verschiedene kleinere Studien legen den Nutzen einer verlängerten antithrombotischen Medikation nahe, doch das in Dosis und Behandlungsdauer optimale antithrombotische Regime blieb

unklar. Bisher gibt es kein ausreichend untersuchtes und formal zugelassenes Antikoagulations-Regime zur Behandlung der SVT und die Ergebnisse der mit verschiedenen Heparinen durchgeführten Studien waren uneinheitlich, zum Teil sogar widersprüchlich. Es besteht eine große Diskrepanz zwischen der unzureichenden Datenlage und der klinischen Praxis, in der sich eine Vielzahl therapeutischer Konzepte etabliert hat. In aktuellen Leitlinien (2) und einem Cochrane-Review (3) wird die Evidenz für diese verschiedenen Maßnahmen als schlecht bis ungenügend beurteilt. Damit bestand ein dringender Bedarf für eine große plazebokontrollierte, randomisierte Studie (4).

Studiendesign

Die CALISTO-Studie (Comparison of Arixtra in lower Limb Superficial vein Thrombosis with placebo) unter-



Prof. Dr. Rupert M. Bauersachs

suchte die Wirksamkeit und Sicherheit von 2,5 mg Fondaparinux (Arixtra®) s. c. einmal täglich über 45 Tage bei Patienten mit isolierter akuter oberflächlicher Thrombophlebitis (SVT) der unteren Extremitäten im Vergleich zu Plazebo. Bei den Patienten bestand bei Einschluss in die Studie weder eine begleitende tiefe

Venenthrombose (TVT) noch eine Lungenembolie (LAE) und es war keine maligne Grunderkrankung bekannt. Insgesamt wurden 3.002 Patienten in 17 Ländern mit einer per KUS bestätigten SVT von mindestens 5 cm Länge rekrutiert. Der zusammengesetzte primäre Endpunkt bestand aus Tod jeglicher Ursache, symptomatischer TVT oder LAE, einem symptomatischen SVT-Rezidiv sowie einer symptomatischen Ausdehnung der SVT in die Nähe (≤ 3 cm Abstand) der saphenofemorale Einmündung. Zu den Sicherheits-Endpunkten gehörten schwere Blutungen, klinisch relevante, nicht schwere Blutungen und Todesfälle.

Ergebnisse

Die Patienten waren repräsentativ für die in der täglichen Praxis anzutreffenden Patienten: 64 % von ihnen waren weiblich, das mittlere Alter lag bei 58 Jahren, und 37 % waren übergewichtig mit einem BMI von ≥ 30 kg/m². In 89 % trat die SVT in varikös veränderten Venen auf, und in Zweidrittel der Fälle war die Vena saphena magna involviert. Die Patienten erhielten in 89 % eine Kompressionstherapie.

Die subkutane Gabe von 2,5 mg Fondaparinux täglich über 45 Tage reduzierte den primären Wirksamkeits-Endpunkt von 5,9 % in der Plazebo-Gruppe auf 0,9 %, was einer



Abb.: Oberflächliche Venenthrombose der Vena saphena magna. Häufig wird anhand des klinischen Befundes die Ausdehnung der oberflächlichen Venenthrombose unterschätzt, so dass eine Ultraschalluntersuchung erforderlich wird. Damit kann auch eine in über 20 % vorliegende tiefe Venenthrombose erfasst werden.

relativen Risikoreduktion von 85 % entspricht (95 %-KI, 74–92; $p < 0,001$). Dieser Vorteil blieb auch einen Monat nach dem Absetzen der Studienmedikation noch erhalten. Dabei war das Risiko für klinisch relevante Blutungen im Vergleich zu Plazebo nicht erhöht. Alle a priori spezifizierten Subgruppen einschließlich Alter, Geschlecht, Nierenfunktion und einer SVT-Lokalisation ober- oder unterhalb des Knies profitierten von der 45-tägigen Gabe von 2,5 mg Fondaparinux. Die Notwendigkeit chirurgischer Eingriffe – in erster Linie Ligaturen – im Fall einer SVT-Ausdehnung war in der Fondaparinux-Gruppe um etwa 65 % reduziert.

Schlussfolgerung

Vor dem Hintergrund der Tatsache, dass bei dem Krankheitsbild der oberflächlichen Venenthrombose bisher keinerlei verlässliche Evidenz für das therapeutische Vorgehen vorlag, bieten diese bemerkenswerten Ergebnisse den Ärzten jetzt eine Entscheidungshilfe in der Therapie dieser Erkrankung. Sie sollten den Eingang finden in künftige Empfehlungen zum therapeutischen Management der SVT.

Literatur:

- Di Minno G et al. The first ambulatory screening on thromboembolism: a multicentre, cross-sectional, observational study on risk factors for venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2005; 3(7): 1459-66.
- Kearon C et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians

Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133(6 Suppl): 454S-545S.

- Di Nisio M et al. Treatment for superficial thrombophlebitis of the leg. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (2): p. CD004982.
- Decousus H, Leizorovicz A. Superficial thrombophlebitis of the legs: still a lot to learn. *J Thromb Haemost* 2005; 3(6): 1149-51.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Rupert M. Bauersachs
Medizinische Klinik IV
Max Ratschow-Klinik für Angiologie
Klinikum Darmstadt GmbH
Grafenstraße 9
D-64283 Darmstadt
rupert.bauersachs@klinikum-darmstadt.de

VERANSTALTUNGSHINWEIS

Donnerstag, 25. Februar 2010
12:30–14:00 Uhr
Raum Shanghai

Satellitensymposium

Neue Kenntnisse in der Gerinnungshemmung – Langzeitprophylaxe und Therapie mit dem oralen Faktor-Xa-Inhibitor Rivaroxaban

Chair: Sylvia Haas, München; Sebastian Schellong, Dresden

Talk 1

Rivaroxaban der erste direkte, orale Faktor-Xa-Inhibitor
Sylvia Haas, München

Talk 2

Einflüsse von Antikoagulanzen auf Routine- und Spezialdiagnostik im Gerinnungslabor
Edelgard Lindhoff-Last, Frankfurt a. M.

Talk 3

Ist die Versorgung der Patienten mit Vorhofflimmern in Deutschland ausreichend?
Günter Breithardt, Münster

Talk 4

Auf dem Weg zur Evidenz: Thromboseprophylaxe bei internistischen Patienten
Sebastian Schellong, Dresden

Talk 5

Erhaltungstherapie venöser Thromboembolien: Etabliertes und Neues
Rupert Bauersachs, Darmstadt

Mit freundlicher Unterstützung der
Bayer Vital GmbH



ÖFFENTLICHKEITSVERANSTALTUNG

Samstag, den 27. Februar 2010
10:00 – 11:40 Uhr, Konferenzsaal Tokyo

Was kann die Medizin noch (finanzieren) leisten?

Personalisierte Medizin – nur ein Schlagwort oder Chance zur Kostensenkung im Gesundheitswesen

Vorsitz: Staatsminister Dr. W. Heubisch (München), Prof. Dr. P. Oberender (Bayreuth)
Moderation: Herr Prof. Oberender, Frau Prof. Pabinger, Herr Prof. Walter

10:00–10:15

Impulsreferat

Staatsminister Dr. W. Heubisch

10:15–10:30

Finanzierung des medizinischen Fortschritts: Wie kann eine nachhaltige Lösung aussehen?

Prof. Dr. Dr. h.c. Oberender (Univ. Bayreuth)

10:30–10:40

Personalisierte Medizin - Hämostaseologie und Hämothilotherapie

Priv.-Doz. Dr. K. Kurnik (München)

10:40–10:50

Personalisierte Medizin: Therapie mit Antikoagulanzen und Gerinnungspräparaten

Prof. Dr. Spannagl (München)

10:50–11:00

Sichtweise der Versicherungen / Krankenkassen

Herr Walter Vetter, AOK, Direktor der Direktion Mittelfranken

11:00–11:10

Der Nutzen der Personalisierten Medizin – Die Sicht der Industrie

Dr. Uwe Oberländer (Roche Diagnostics)

11:10–11:40

Podiumsdiskussion und Zusammenfassung

Blutvergiftung fordert jährlich zehntausende Menschenleben

DGIM fordert Forschung zur Sepsis

In Deutschland erleiden pro Jahr etwa 110.000 Erwachsene eine Sepsis. Fast die Hälfte der von einer schweren Sepsis Betroffenen stirbt daran. Die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) sieht unbedingten Handlungsbedarf in der Erforschung neuer Ansätze zur Behandlung der Sepsis. Infektionen sind ein Schwerpunkt des 116. Internistenkongresses in Wiesbaden.

„Von besonderer Bedeutung ist die Tatsache, dass viele der septischen Ereignisse im Krankenhaus auftreten und Folge von diagnostischen oder therapeutischen Eingriffen sein können“, so Prof. Dr. Jürgen Schölmacher, Vorsitzender der DGIM. Dies sei ein wichtiger Ansatzpunkt, um die Fälle dieser dramatisch bedrohlichen Erkrankung zu verringern. Dazu trage beispielsweise schon eine streng gehandhabte Hygiene bei. Als Präsident des 116. Internistenkongresses hat er die Infektiologie zu einem Kongressschwerpunkt gemacht.

Ursache einer Sepsis sind Infektio-

nen: Dringen Bakterien zum Beispiel an einer kleinen Verletzung in die Haut eines abwehrschwachen Menschen ein, können sie sich – mitunter explosionsartig – vermehren und eine überschießende Entzündungsreaktion des Körpers hervorrufen: die feinen Blutgefäße entspannen sich und werden

durchlässig. In der Folge gelangt immer weniger Sauerstoff in die äußeren Gewebe. „Unbehandelt verstärkt sich dieser Vorgang in einem Circulus vitiosus immer weiter“, so Priv.-Doz. Dr. Christian Wrede, Chefarzt des Interdisziplinären Notfallzentrums mit Rettungsstelle, HELIOS Klinikum Berlin-Buch. Entscheidend sei es, diesen Kreislauf früh zu durchbrechen, so Wrede. In weniger schweren Fällen helfen reichlich Flüssigkeit und breit wirksame Antibiotika. Droht Organversagen oder sogar Tod, reiche dies jedoch bei Weitem nicht aus. Besonders gefährlich ist der „septische Schock“, er verläuft in bis zu 70 % der Fälle tödlich. Spricht er auf keine The-

rapie an, kann die Gabe von Hydrocortison dem Patienten helfen, diesen zu überwinden, sagt Wrede: „Obwohl eine Sepsis an sich so häufig ist und auch eine häufige Todesursache, wird die Diagnose oft noch immer zu spät und zu selten gestellt“, meint der Intensivmediziner.

Medizinisch-wissenschaftliche Leitlinien spielten hierbei eine wichtige Rolle. Die Teilnahme medizinischer Zentren an einer multinationalen Sepsisstudie mit mehr als 15.000 Patienten über zwei Jahre ging mit einer verbesserten Einhaltung der Leitlinien einher. Dies allein verringerte die Sterberate der von Sepsis betroffenen Patienten um 5,4 %. Eine ebenfalls

2009 publizierte Studie unterstützt eine frühzeitige Antibiotikatherapie und die Gabe von aktiviertem Protein C. Beides senkt nachweislich die Sterberate. Eine Sepsis geht häufig damit einher, dass die im Gehirn gelegenen hormonellen Steuerungsorgane Hypothalamus und Hypophyse versagen. „Diese komplexen, lebensnotwendigen Vorgänge sind bislang leider nicht ausreichend untersucht“, bedauert Dr. Wrede. Die DGIM fordert auch deshalb dringend eine intensivere Erforschung der septischen Abläufe im Körper.

Quelle: Pressekonferenz der DGIM, 26. Januar 2010, Berlin

BUCHTIPP Hämostaseologie

- Ausführliches Grundlagenwissen zur Physiologie des Hämostasesystems
- Differenzierte Darstellung von angeborenen und erworbenen Gerinnungsstörungen
- Umfassende Darstellung der Gerinnungstherapie von Herzinfarkt, Schlaganfall und Thrombose
- Diagnostische und therapeutische Algorithmen
- Qualifiziertes Wissen für die hämostaseologische Weiterbildung

Umfassendes Lehrbuch: Nachschlagewerk und Praxisleitfaden für das gesamte Fachgebiet der Hämostaseologie, zusammengetragen von zahlreichen Experten aus Klinik und Wissenschaft. Ein Wissensfundus für jeden klinisch tätigen Arzt, der mit Blutungen sowie arteriellen und venösen Thrombosen zu tun hat. Grundlagen der Gerinnungsphysiologie: zelluläre Hämostase, plasmatisches Gerinnungssystem, antikoagulatorische Mechanismen, fibrinolytisches System.

Klinik: Das Hämostaseologische Konsil, angeborene und erworbene Hämostasestörungen im Erwachsenen- und Kindesalter: Hämophilie, Thrombophilie, Thrombozytenfunktionsstörungen, Verbrauchskoagulopathie.

Hilfreich für die tägliche Praxis: differenzialdiagnostisches Vorgehen, konkrete Behandlungsschemata, arterielle und venöse Thromboembolieprophylaxe, Referenzwerte.

Plus: wichtige Informationen zu allen gängigen Medikamenten, einschließlich der neuen oralen Antikoagulanzen, Indikation und Interpretation der Labordiagnostik.

Geschrieben für: Ärzte in Klinik und Praxis



Pöttsch, Bernd; Madlener, Katharina (Hrsg.)
Hämostaseologie
Grundlagen, Diagnostik und Therapie
Springer-Verlag GmbH, Heidelberg
2. Aufl., 2010, XXVI, 972 S., 198 Abb., geb.
249,00 €
ISBN: 978-3-642-01543-4

Thrombozyten, Gerinnungsproteasen und plazentare Funktion

BEREND ISERMANN, HEIDELBERG

Im Rahmen von Schwangerschaftskomplikationen (z. B. Präeklampsie, intrauterine Wachstumsverzögerung) kommt es zu einer überschießenden Gerinnungs- und Thrombozytenaktivierung. Studien, die einen eindeutigen Zusammenhang zwischen der Gerinnungsaktivierung und plazentaren Thrombosen herstellen konnten, fehlen jedoch.

Da eine Aktivierung des Gerinnungssystems im Rahmen der Schwangerschaft zudem physiologisch ist, stellen sich folgende Fragen:

- Haben Gerinnungsproteasen und Thrombozyten eine physiologische Funktion während der Schwangerschaft?
- Ist eine vermehrte Aktivierung der Gerinnungsproteasen und Thrombozyten ursächlich für eine plazentare Dysfunktion?

Untersuchungen in Mäusen mit genetisch veränderter Gerinnungsaktivierung haben Antworten auf diese Fragen geben können und neue Einblicke in die Funktion des Gerinnungssystems für die Plazentafunktion und Embryonalentwicklung erbracht. Prinzipiell muss zwischen dem maternalen und dem embryonalen Gerinnungssystem unterschieden werden. Da das maternale und das embryonale Gerinnungssystem in der Plazenta interagieren, muss zudem das Gerinnungssystem im Embryo selbst und das in der Plazenta getrennt betrachtet werden.

Entwicklungsbiologische Funktion des Gerinnungssystems

Das Fehlen einzelner, aber nicht aller embryonaler Gerinnungsfaktoren ist in Mäusen embryonal letal (betrifft z. B. Tissue Faktor, Prothrombin, Faktor X). Die Letalität in diesen Embryonen kann jedoch nicht auf eine Störung der Hämostase im engeren Sinne, das heißt der Interaktion von Thrombozyten und Fibrin, zurückgeführt werden, da sich Embryonen mit einem isolierten oder kombinierten Mangel von Fibrinogen und/oder Thrombozy-

ten normal entwickeln (1). Dies belegt, dass der primäre Endpunkt der Hämostase, die Interaktion von Fibrinogen und Thrombozyten, für die embryonale intrauterine Entwicklung nicht erforderlich ist. Warum führt dann der Mangel einzelner Gerinnungsregulatoren dennoch zur embryonalen Letalität? Gerinnungsproteasen, aber auch andere Proteasen wie die Matritase, regulieren im Embryo durch PAR (Protease aktivierbare Rezeptoren) vermittelte Mechanismen die Entwicklung vaskulärer und nichtvaskulärer Gewebe. Die Bedeutung des endothelialen PAR-1 für die Gefäßentwicklung sowie des ektodermalen PAR-1 und PAR-2 für die Neuralrohrentwicklung belegen diese entwicklungsbiologische Funktion des Gerinnungssystems (2, 3).

Embryonal-maternale Interaktion

Neben dieser neuen Funktion des Hämostasesystems und der PARs im Embryo selbst wird die Trophoblastendifferenzierung und -funktion durch eine Interaktion embryonaler und maternaler Gerinnungsregulatoren in der Plazenta reguliert. Gerinnungsregulatoren und Rezeptoren für Gerinnungsfaktoren werden in der Plazenta von Trophoblastenzellen exprimiert. Subpopulationen der Trophoblastenzellen, insbesondere der Syncytiotrophoblast sowie zusätzlich die Trophoblastenriesenzellen der Mausplazenta, exprimieren Proteaseaktivierbare Rezeptoren, aber auch Thrombomodulin, den endothelialen Protein-C-Rezeptor (EPCR), Tissue



Priv. Doz. Dr. Berend Isermann

Faktor, Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI), FVII, Protein C und Protein S (4, 5). Die Lokalisation dieser embryonalen Gerinnungsfaktoren ermöglicht eine Interaktion mit löslichen maternalen Gerinnungsregulatoren (Thrombin, Faktor X, Faktor V, etc.). Diese embryonal-maternale Interaktion ist für die Plazenta-

entwicklung und Embryogenese essenziell (4, 6–8). Ein embryonaler Mangel an Thrombomodulin, EPCR oder TF führt zu einem plazentaren Defekt und zum Abort. Die Funktion der Gerinnungsregulatoren unterscheidet sich jedoch in der Plazenta grundlegend von der in anderen vaskulären Gebieten. So werden z. B. die klassischen Antagonisten Tissue Faktor und Thrombomodulin nicht auf Trophoblastenzellen koexprimiert, sondern die Interaktion dieser beiden Gerinnungsregulatoren ist – zumindest in der Maus – eine *conditio sine qua non* für die Plazentaentwicklung. Diese Funktion der Gerinnungsregulatoren ist unabhängig von der Thrombozyten-Fibrin-Interaktion, da sich Thromben nicht vermehrt in der Plazenta nachweisen lassen. Obgleich in vitro eine Funktion von PAR-1 und PAR-2 auf Trophoblastenzellen nachgewiesen werden konnte (4, 9), ist der plazentare Defekt infolge einer gestörten TM-TF-Interaktion unabhängig von diesen Rezeptoren. Vielmehr interagieren embryonal (trophoblastär) exprimierte Gerinnungsregulatoren TF, TM und vermutlich auch EPCR mit maternalen Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten, wobei die Thrombozyten-Aktivierung via PAR-4 im murinen System entscheidend ist (8). Wichtig ist, dass embryonale und maternale Dysfunktionen der Gerinnungsproteasen additiv zu einer Störung der Plazentaentwicklung und/oder -funktion führen können. So kann in Gegenwart einer maternalen aktivierten Protein-C-Resistenz ein partieller Funktionsverlust des embryonalen, auf Trophoblastenzellen exprimierten TMs ebenso zu einem embryonal letalen Plazentadefekt führen wie ein kompletter TM-Funktionsverlust (7).

Fazit

Diese Studien haben weitreichende Implikationen:

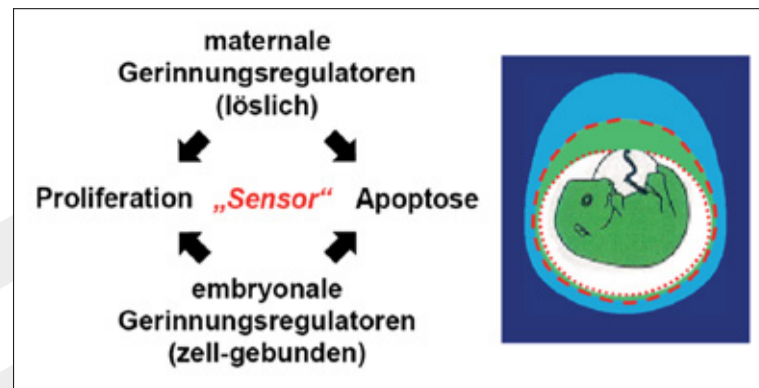


Abb.: Neue Funktion des Hämostasesystems in der Plazenta: Embryonale Gerinnungsregulatoren (Tissue Faktor [TF], Thrombomodulin [TM], PARs u. a.) werden auf Trophoblastenzellen in der Plazenta exprimiert. Dort können diese direkt mit löslichen maternalen Gerinnungsfaktoren (Thrombin, FXa u. a.) und Thrombozyten interagieren. Durch diesen „Cross-Talk“ wird die Proliferation und die Apoptose von Trophoblastenzellen unabhängig von intraplazentaren Thrombosen reguliert. Wenn die Interaktion zwischen maternalen und embryonalen Hämostaseregulatoren erfolgreich ist, entwickeln sich die Plazenta und der Embryo weiter („Sensor-Hypothese“). Die im Vergleich zum adulten Gefäßsystem atypische Expression von Gerinnungsregulatoren und die plazentaspezifische Funktion des Hämostasesystems implizieren, dass Therapiestrategien der venösen Thrombose oder der Atherothrombose nicht ohne Weiteres auf plazentare Dysfunktionen, die mit einer intraplazentaren Störung der Hämostaseregulatoren assoziiert sind, übertragen werden können.

- Aufgrund der grundlegenden Unterschiede zwischen der plazentaren und extraplazentaren Funktion von Gerinnungsregulatoren ist es nicht möglich, ohne Weiteres etablierte Therapieverfahren der venösen Thrombose für „Thrombophilie“-assoziierte Schwangerschaftskomplikationen anzuwenden.
- Aus diesem Grund sollte es gelingen, spezifische Therapien für „Thrombophilie“-assoziierte Schwangerschaftskomplikationen zu entwickeln, die kein oder nur ein geringeres Risiko für Blutungskomplikationen haben.
- Aufgrund der Interaktion zwischen maternalen und embryonalen Gerinnungsregulatoren reicht es nicht aus, bei plazentaren Schwangerschaftskomplikationen allein nur das maternale Hämostasesystem zu untersuchen. Vielmehr muss auch das embryonale oder – ersatzweise und unter Vorbehalt – das paternale Hämostasesystem untersucht werden.

Weitere Untersuchungen sind erforderlich, um den Mechanismus, durch den Gerinnungsregulatoren die Trophoblasten- und Plazentaentwicklung regulieren, zu identifizieren. Parallel müssen die bisherigen Erkenntnisse in translationalen Ansätzen überprüft werden.

Literatur:

1. Palumbo JS et al. J Thromb Haemost 2004; 2(8): 1368-79.
2. Griffin CT et al. A role for thrombin receptor signaling in endothelial cells during embryonic development. Science 2001; 293(5535): 1666-70.
3. Camerer E et al. Local Protease Signaling Contributes to Neural Tube Closure in the Mouse Embryo. Developmental Cell 2010; 18(1), 25-38.

4. Isermann B et al. The thrombomodulin-protein C system is essential for the maintenance of pregnancy. Nat Med 2003; 9(3): 331-7.
5. Sood R et al. Fetomaternal cross talk in the placental vascular bed: control of coagulation by trophoblast cells. Blood 2006; 107(8): 3173-80.
6. Li W et al. Extraembryonic expression of EPCR is essential for embryonic viability. Blood 2005; 106(8): 2716-22.
7. Sood R et al. Fetal gene defects precipitate platelet-mediated pregnancy failure in factor V Leiden mothers. J Exp Med 2007; 204(5): 1049-56.
8. Sood R et al. Maternal Par4 and platelets contribute to defective placenta formation in mouse embryos lacking thrombomodulin. Blood 2008; 112(3): 585-91.
9. O'Brien PJ et al. Thrombin receptors and protease-activated receptor-2 in human placenta: receptor activation mediates extravillous trophoblast invasion in vitro. Am J Pathol 2003; 163(4): 1245-54.

Korrespondenzadresse:

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

VERANSTALTUNGSHINWEIS

Mittwoch, 24. Februar 2010
14:30–16:00 Uhr
Raum Istanbul

Satellitensymposium

Thromboembolie: Fundierte Vorgehensweise oder Vorgehensweise ohne Fundament?

Chair: Helmut Schinzel, Mainz

Talk 1

Surrogatparameter Anti-Xa: Wann sinnvoll – wann nicht?
Stefan Mörsdorf, Homburg/Saar

Talk 2

Die Thromboembolietherapie bei geriatrischen Patienten – Vorsicht ist geboten!
Rupert Bauersachs, Darmstadt

Talk 3

Volle oder halbtherapeutische Dosierung in der Langzeittherapie?
Axel Matzdorff, Saarbrücken

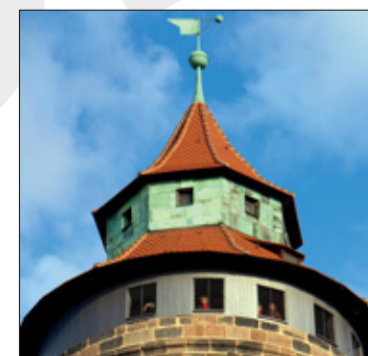


Mit freundlicher Unterstützung der
LEO Pharma GmbH



Der Henkersteg, auch Langer Steg, ist ein Holzsteg über die Pegnitz in Nürnberg. Der Steg verbindet den Trödelmarkt, eine Insel in der Pegnitz, mit der Lorenzer Altstadt, wo er neben dem Unschlitthaus auf den Unschlitthausplatz mündet.

Foto: Norbert Wilhelmi – Fotolia.com



Die Nürnberger Burg, in der von 1050 bis 1571 alle Kaiser des Heiligen Römischen Reiches zeitweise residierten, gehört zu den bedeutendsten Kaiserpfalzen des Mittelalters. Der aus der zweiten Hälfte des 13. Jahrhunderts stammende Sinwellturm (mittelhochdeutsch: sinwell = rund, rundum) war nach seiner ursprünglichen Bestimmung der Bergfried der Kaiserburg. Wer die 113 Stufen den Turm hinauf auf sich nimmt, wird mit einer wunderbaren Rundumsicht über das Nürnberg-Fürther Stadtgebiet belohnt.

Foto: Uwe Pillat – Fotolia.

Einfluss des direkten FXa-Inhibitors Rivaroxaban auf zwei verschiedene Thrombingenerierungsmethoden bei Patienten mit Thrombophilie

ANNELIE SIEGEMUND, LEIPZIG

Mit dem direkten FXa-Inhibitor Rivaroxaban steht ein neues orales Antikoagulans zur Verfügung. Als Folge der direkten FXa-Hemmung wird die Thrombinbildung reduziert. Dieser Prozess kann mit den Methoden der Thrombingenerierung erfasst werden.

Rivaroxaban ist zur Prophylaxe venöser Thromboembolien bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen in der EU zugelassen. Die empfohlene Dosis ist 10 mg einmal täglich eingenommen. Ohne auf Kofaktoren wie Antithrombin angewiesen zu sein, führt Rivaroxaban zu einer effizienten Senkung der Thromboseinzidenz in diesem Hochrisikokollektiv. Durch seinen Wirkungsmechanismus ist der Einsatz dieses Medikamentes auch bei Patienten mit erhöhtem Thromboserisiko, z. B. bei hereditärer oder erworbener Thrombophilie, denkbar.

Thrombinbildungspotenzial

Geeignete Methoden zur Untersuchung der Thrombinbildung und deren Beeinflussung sind die Prothrombinfragmente F1+2 und das Thrombinbildungspotenzial (Thrombin generation = TG). Während letzteres Verlauf und Kapazität der Thrombinbildung (fire risk), charakterisiert (1), zeigen die Prothrombinfragmente die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin (burning fire) an. Zur Erfassung der Wirkung von Antikoagulanzen eignet sich vorrangig die TG. Aus der TG lassen sich Parameter ableiten wie die Zeit bis zum Beginn der Thrombinbildung bzw. zum Erreichen der maximalen Thrombinkonzentration (*lag phase*,

time to peak), die maximale Thrombinkonzentration (*thrombin peak*) und die Fläche unter der Thrombinbildungskurve (*area under the curve* oder *AUC*).

In vorangegangenen Experimenten konnten wir nachweisen, dass FXa-Hemmer besonders effektiv die Höhe des Thrombinpeaks senken, während FIIa-Hemmer die Thrombinbildung verzögern (2). Die AUC der Thrombinbildungskurve ist dabei von sekundärer Bedeutung. Ausgehend von diesen Ergebnissen sollte Rivaroxaban bei Patienten mit stark erhöhtem Thrombinpeak, das sind Patienten mit Antithrombinmangel, Patienten mit Prothrombinmutation und solche mit kombinierten thrombogenen Defekten (z. B. FV-Leiden- und Prothrombinmutation 20210 GA), besonders effektiv sein.

Zur Messung der TG stehen drei kommerzielle Methoden zur Verfügung, eine photometrische vollautomatisierte Bestimmung (ETP, Siemens Healthcare Diagnostics) und zwei fluorimetrische Bestimmungsmethoden (Calibrated Automated Thrombogram, CAT, Thrombinoscope B.V. und Technothrombin TGA, Technoclone). Als „Goldstandard“ der TG wird die CAT-Methode angesehen. Abgesehen von den wegweisenden Arbeiten von Eichinger (3) sind keine systemati-



Dr. rer. nat. Annelie Siegemund

schen Arbeiten zur Anwendung dieser Methode im klinischen Alltag publiziert.

Rivaroxaban hemmt die TG auch bei Patienten mit thrombophilen Defekten

Das Potenzial der TG-Methoden besteht ganz besonders in der gezielten Überwachung der Behandlung mit den neuen Substanzen. Auch wenn Dosisanpassungen nicht notwendig sind, kann die TG wertvolle Informationen liefern.

Rückstellproben von Patienten mit unterschiedlichem Risikoprofil (AT-Mangel, Prothrombinmutation, FV-Leiden-, Protein-C- und Protein-S-Mangel), die *in vivo* und *ex vivo* eine erhöhte TG aufweisen, wurden mit Rivaroxaban in unterschiedlichen Konzentrationen (0–500 nM) versetzt. Die TG-Kurven dieser Patienten wurden mit denen einer gesunden Kontrollgruppe verglichen. Dabei konnte gezeigt werden, dass Rivaroxaban die TG in all diesen Gruppen reduziert, der Grad der Reduktion aber im Zusammenhang mit dem thrombogenen Defekt steht. Trotz initial erhöhtem Thrombinpeak wird die TG gesenkt und die berechneten IC₅₀-Werte liegen mit 444 ± 118 nM für Patienten mit AT-Mangel und 338 ± 139 nM für Patienten mit Prothrombinmutation nicht signifikant höher als die der Kontrollen (347 ± 61 nM).

Diese Ergebnisse wurden mit dem vollautomatisierten ETP-Assay bei relativ hohen Tissue-Factor-Konzentrationen im Startreagenz (ca. 500 pM, Innovin®) erzielt. Die Automatisierbarkeit und Robustheit dieses Testes eröffnet neue Möglichkeiten zur gezielten Überwachung von Hochrisikopatienten, und ermöglicht es auch weniger spezialisierten Gerinnungslaboratorien TG-Untersuchungen durchzuführen.

Auch die Referenzmethode CAT zeigt eine Reduktion der TG mit steigender Anti-FXa-Aktivität. Je höher die Rivaroxabankonzentration desto niedriger war der Thrombinpeak und desto länger war die Zeit bis zum Erreichen des Peaks. Durch die manuelle Arbeitsweise ist der Aufwand größer, die Fluoreszenzmessung

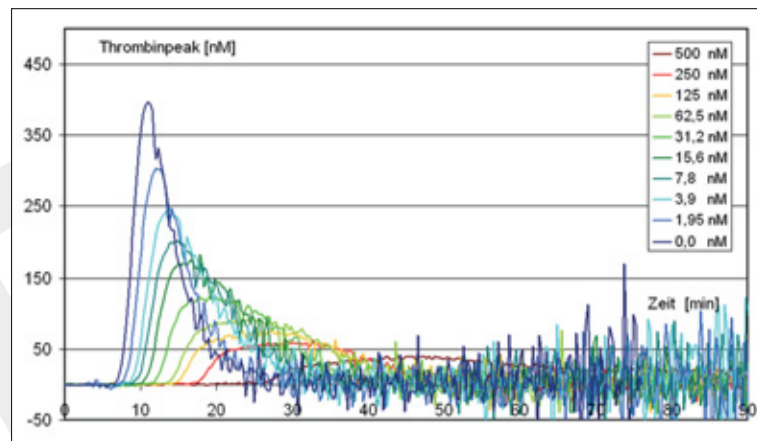


Abb. 2: Verminderung der Thrombinbildung durch steigende Konzentration des FXa-Inhibitors Rivaroxaban, Senkung des thrombin peaks und Verlängerung der lag phase im CAT-Assay.

erfordert eine entsprechende Ausrüstung und Erfahrung, zusätzlich ist der Variationskoeffizient wesentlich höher. Außerdem weist die CAT-Methode eine zu hohe Empfindlichkeit gegenüber FXa auf. Bei der Gabe niedermolekularer Heparine treten z. T. schon bei Anti-FXa-Spiegeln im prophylaktischen Bereich unter dem Nachweisbereich liegende Thrombinkonzentrationen auf.

Zusammenfassung

Rivaroxaban hemmt die TG auch bei Patienten mit thrombophilen Defekten, insbesondere bei hohem Thrombinpeak. Da die photometrische Messung die Hemmung der Thrombinbildung durch Rivaroxaban wesentlich einfacher, schneller und präziser anzeigt, favorisieren wir diese Methode.

Die Untersuchung konnte mit freundlicher Unterstützung der Bayer Vital GmbH durchgeführt werden.

Literatur:
1. Hemker C et al. Thromb Haemost 1995; 74(1): 134-8.

2. Petros et al. Blood Coag Fibrinolysis 2006; 17(2): 131-7.
3. Eichinger et al. Clin Chem 2008; 54(12): 2042-8.

Korrespondenzadresse:
Dr. rer. nat. Annelie Siegemund
FA f. Laboratoriumsmedizin
Strümpellstraße 40
04289 Leipzig
anneliesiegemund@web.de

SYMPOSIUM 12

Friday, February 26, 2010
8:00 – 9:30, Shanghai

Anticoagulation
Chairs: Henri Bounameaux (Geneva), Harry R. Buller (Amsterdam)

The influence of the direct Factor Xa inhibitor rivaroxaban on two different thrombin generation assays in patients with thrombophilia
Annelie Siegemund (Leipzig)

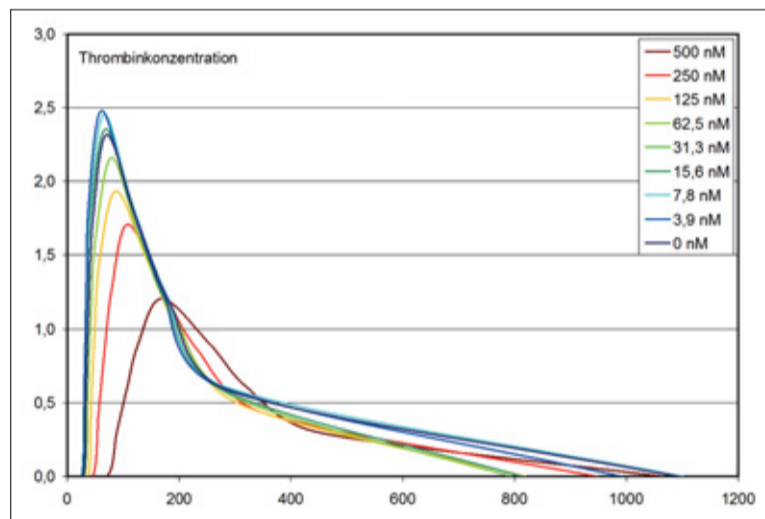


Abb.1: Verminderung der Thrombinbildung durch steigende Konzentration des FXa-Inhibitors Rivaroxaban, Senkung des thrombin peaks und Verlängerung der lag phase im ETP-Assay.

Gewichtsabnahme hilft bei der Reparatur geschädigter Blutgefäße

Übergewicht stört natürliche Reparaturvorgänge in den Blutgefäßen des Herz-Kreislauf-Systems. Eine Gewichtsabnahme kann dies wieder rückgängig machen. Das zeigt ein von der Deutschen Stiftung für Herzforschung – in Verbindung mit der Deutschen Herzstiftung – gefördertes Forschungsprojekt.

Im Mittelpunkt ihrer Untersuchungen stehen bei der Forschergruppe um Prof. Katrin Schäfer aus der Kardiologie am Herz-Zentrum der Universitätsmedizin Göttingen die so genannten Endothel-Vorläuferzellen (engl.: endothelial progenitor cells, EPC). Von diesen aus dem Knochenmark stammenden und im Blut zirkulierenden Zellen weiß man, dass sie zum Schutz des Endothels beitragen. „Diese Zellen treten etwa bei einer Mangeldurchblutung des Herzmuskels in Aktion, indem sie die Neubildung von Blutgefäßen fördern“, erläutert Katrin Schäfer, „oder sie helfen bei

Schädigungen der Gefäßwand, dass sich diese wieder regenerieren kann.“ Demgegenüber verschlechtern mehrere Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, wie beispielsweise Rauchen und erhöhte Blutzucker- sowie Cholesterinwerte, die Reparaturfunktionen der EPC.

Erstmals genauer erforscht wurde in der vorliegenden Studie, wie sich Übergewicht als eigenständiger Herz-Kreislauf-Risikofaktor auf EPC auswirkt. Dazu isolierten und kultivierten die Wissenschaftler entsprechende Zellen aus dem Blut von 49 übergewichtigen Teilnehmern eines Gewichtsabnahmeprogramms der Universitätsmedizin Göttingen und verglichen sie mit denen einer normalgewichtigen Kontrollgruppe. Ergebnis: „Mehrere Fähigkeiten der Endothel-Vorläuferzellen, die normalerweise für deren Reparaturpotenzial von Bedeutung sind, waren bei den übergewichtigen Personen deutlich

eingeschränkt“, so Katrin Schäfer. Dies zeigte sich zum Beispiel in einer verminderten Ausschüttung von speziellen an der Gefäßneubildung beteiligten Signalmolekülen (angiogenetische Chemokine). Die gute Nachricht: Bei den übergewichtigen Studienteilnehmern, die innerhalb eines halben Jahres mit ihrem Gewichtsabnahmeprogramm Erfolg hatten (mindestens 10 % Gewichtsverlust oder BMI unter 35 kg/m²), verbesserten sich die Funktionen der Endothel-Vorläuferzellen wieder. Das zeigten die Nachuntersuchungen sechs Monate nach der ersten Blutanalyse.

Heida NM et al. Effects of Obesity and Weight Loss on the Functional Properties of Early Outgrowth Endothelial Progenitor Cells, J Am Coll Cardiol 2010; 55: 357-67.

Quelle: Deutsche Herzstiftung e.V.

VERANSTALTUNGSHINWEIS

Mittwoch, 24. Februar 2010
12:30–14:00 Uhr
Raum Seoul

Satellitensymposium Elektive chirurgische Eingriffe bei Hämophilie-Patienten

Vorsitz: Prof. Dr. med. Bettina Kemkes-Matthes, Gießen

12:30–13:00 Uhr
Elektive Eingriffe bei Hämophilie-Patienten aus Sicht des Hämostaseologen
Dr. med. Susan Halimeh, Duisburg

13:00–13:30 Uhr
Möglichkeiten der elektiven Chirurgie bei Hämophilie-Patienten
Prof. Dr. med. Thomas Wallny, Kamp-Lintfort

13:30–14:00 Uhr
TEP-Operationen – Persönliche Schilderung eines Patienten mit Hämophilie
Ulrich J. Grote, Duisburg

Im Anschluss Imbiss

Mit freundlicher Unterstützung der Novo Nordisk Pharma GmbH



Mikropartikel und Thrombose

ARMIN J. REININGER, MÜNCHEN

Seit der ersten Beschreibung von Mikropartikeln als „Plasma-Staub“ (1967) stellen diese Membranpartikel einen immer wieder faszinierenden und ebenso schwer zu fassenden Bestandteil unseres Blutes dar. Es beginnt damit, dass Mikropartikel eigentlich korrekter „Nanopartikel“ heißen müssten, da sie allgemein als Teilchen einer Größe von unter 1 Mikrometer definiert werden – also im Nanometerbereich. Es sind Membranabschnürungen von Zellen – Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten, Tumorzellen – die meist einen Großteil der Eigenschaften der Ausgangszelle besitzen.

Durch ihre geringe Größe bewegen sie sich im Blutstrom und in Strömungsnischen anders als Zellen mit einem 10- bis 100-fach größeren Durchmesser. Somit sind sie in der Lage andere Funktionen zu erfüllen. Man findet erhöhte Mikropartikelkonzentrationen bei so unterschiedlichen Krankheiten wie Diabetes mellitus, verschiedensten malignen Tumoren, arteriellen thrombotischen Ereignissen (Herzinfarkt, Schlaganfall) aber auch venösem thromboembolischen Geschehen. Trotzdem ist bis heute nicht eindeutig geklärt, ob Mikropartikel dabei eine ursächliche Rolle spielen oder sozusagen als Beiprodukt im Verlauf der Erkrankung entstehen.

Mikropartikel aus Thrombozyten

Den prozentual höchsten Anteil an im Blut gefundenen Mikropartikeln nehmen die aus Thrombozyten stammenden Mikropartikel ein. Versuche Mikropartikel in vitro herzustellen,



Prof. Dr. Armin J. Reininger

ergaben, dass z. B. Stimulation mit thrombogenen Substanzen wie Kollagen und Thrombin zum Abschnüren von Mikropartikeln aus Blutplättchen führt. Unsere Arbeitsgruppe war daran interessiert, ob es neben biochemischen auch biophysikalische Mechanismen gibt, die Mikropartikel aus Thrombozyten generieren können.

Wir untersuchten dazu die Strömung von Blutplättchen über Oberflächen, die mit Von-Willebrand-Faktor beschichtet waren. Der Von-Willebrand-Faktor ist ein Plasmaprotein, das in Endothelzellen synthetisiert und gespeichert wird und für die Thrombozyten als Haftvermittler dient. Das gilt insbesondere dann, wenn Blutplättchen aus dem schnell strömenden Blut an der Gefäßwand anlagern müssen. Dieser erste Schritt ist wesentlich für die Blutstillung bei einer Gefäßverletzung, aber ebenso für die Entstehung einer Thrombose in einem atherosklerotisch erkrankten Blutgefäß.

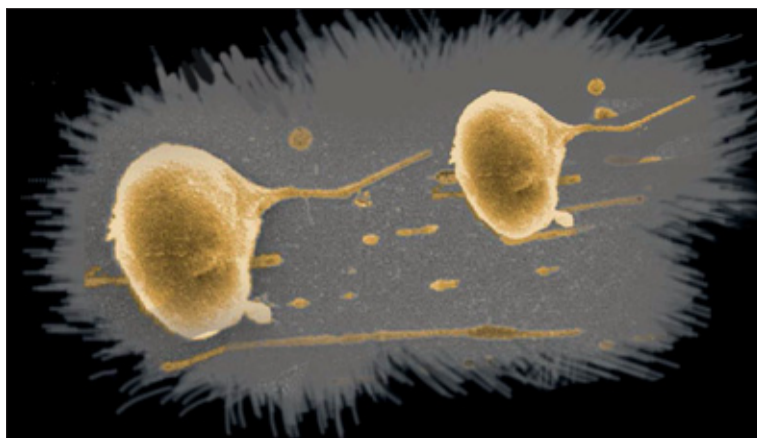


Abb.: Adhäsion von Thrombozyten, Membranverbindung (tether) und Mikropartikel an Von-Willebrand-Faktor entstanden unter Blutströmung mit pathologisch hohen Scherkräften.

Mikropartikelentstehung durch krankhaft gesteigerte Blutflussgeschwindigkeiten

Mit mikroskopischen Spezialverfahren konnten wir unter direkter Beobachtung in strömendem Blut zeigen, dass Blutplättchen in Sekundenbruchteilen mit winzigen Regionen ihrer Membran („discrete adhesion points“ von 0,1 μm^2 Fläche) am Von-Willebrand-Faktor adhären. Bisher war man davon ausgegangen, dass die diskusförmigen Blutplättchen mit ihrer gesamten Unterseite diesen Kontakt herstellen. Diese winzigen Kontaktflächen sind in der Lage, die Blutplättchen wie mit einem Anker festzuhalten. Dabei kommt es zunächst nur zu einer Interaktion des Plättchenrezeptors Glykoprotein Ib mit der A1-

Domäne des Von-Willebrand-Faktors. Eine Aktivierung der Thrombozyten ist dazu noch nicht notwendig. Da die Strömung die Blutplättchen weiterbewegt, während die Bindung an der Kontaktstelle noch besteht, zieht es dünne Membranschläuche passiv aus den Blutplättchen heraus – ähnlich wie eine Ankerleine die Verbindung zwischen Anker und Boot aufrecht erhält. Je nach Strömung können diese Membranverbindungen eine Länge von mehr als dem Zehnfachen des Plättchendurchmessers erreichen. Herrscht allerdings eine sehr schnelle Strömung, reißen die Membranverbindungen zu den Blutplättchen ab und es entstehen Membranschläuche unterschiedlicher Länge. Bei extremen Flussbedingungen, wie sie in stark eingengten Arterien auftreten, ent-

stehen sehr kurze Membranstücke, die eine kugelige Form annehmen – Mikropartikel.

Wir konnten damit zum ersten Mal einen Mechanismus der Mikropartikelentstehung beschreiben, der allein durch krankhaft gesteigerte Blutflussgeschwindigkeiten ausgelöst werden kann, wie sie in atherosklerotisch eingengten Gefäßen auftreten. Derart entstandene Mikropartikel beschleunigen in vitro zusätzlich die Blutgerinnung und spielen somit möglicherweise eine entscheidende Rolle bei der Entstehung von Thromben an atherosklerotischen Gefäßveränderungen.

Korrespondenzadresse:
Prof. Dr. med. Armin J. Reininger
Klinikum der Universität München
Klinik für Anaesthesiologie
Abt. für Transfusionsmedizin und Hämostaseologie
Labor für Immunogenetik
Max-Lebsche-Platz 32
81377 München
armin.reininger@med.uni-muenchen.de

SYMPOSIUM 15

Friday, February 26, 2010
8:00 – 9:30, Kiew

Microparticles

Chairs: Armin Reininger (Munich),
Auguste Sturk (Amsterdam)

Microparticles and thrombosis
Armin Reininger (Munich)

² Dept of Clinical Epidemiology, Leiden University Medical center, Leiden the Netherlands

Correspondence to:
Marjolein Peters MD PhD
Pediatric hematologist
Dept Pediatric Hematology
Emma Children's Hospital / Academic Medical Center (AMC)
PO Box 22660
NL-1100 DD Amsterdam
m.peters@amc.uva.nl

SYMPOSIUM 13

Friday, February 26, 2010
8:00 – 9:30, St. Petersburg

What's new (and hot) in paediatric hemostasis
Chairs: Karin Kurnik (Munich),
Marjolein Peters (Amsterdam)

Risk factors for inhibitor formation in haemophilia: Gene or environment?
Marjolein Peters (Amsterdam)

Literature:

1. ter Avest PC et al. Risk stratification for inhibitor development at first treatment for severe hemophilia A: a tool for clinical practice. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 2048-54.
2. Eckhardt CL et al. Intensive peri-operative use of factor VIII and the Arg593 Cys mutation are risk factors for inhibitor development in mild/moderate hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 930-37.

¹ Dept of Pediatric Hematology, Emma Children's Hospital Academic Medical center, Amsterdam



Dr. Marjolein Peters

inhibitor development in mild/moderate hemophilia A patients.

Both studies emphasize the key role of genetic testing. The results enable the clinician to make individualized approaches of risk stratification and targeted treatment in high risk hemophilia A patients.

Hemophilia: who gets inhibitors?

MARJOLEIN PETERS¹, CORIEN ECKHARDT¹, KARIN FIJNVANDRAAT¹, ANSKE VAN DER BOM²

early start of regular prophylactic substitution therapy and the subsequent prevention of high intensity FVIII exposures may protect patients from inhibitor development.

Recently, a tool for clinical practice to predict the development of inhibitors in untreated severe hemophilia A patients has been developed, incorporating three predictors at initial treatment: positive family history of inhibitors (2 points), high risk gene mutation type (2 points) and intensive treatment moment (3 points) (1) (table).

A second study evaluated the role of genotype and intensive FVIII exposure in inhibitor development in patients with mild/moderate hemo-

philia A (2). Longitudinal clinical data from 138 mild/moderate hemophilia A patients were retrospectively collected from 1980–2009 and analyzed by multivariate analysis using Poisson regression. Genotyping demonstrated that the Arg593Cys missense mutation in 38 % of the patients. Patients with this mutation had a 10-fold increased risk of developing inhibitors (RR 10; 95 % CI, 0.9–119). Five patients with genotype Arg593Cys and two patients with other missense mutations developed inhibitors after peri-operative use of FVIII concentrate (RR 186; 95 % CI 25–1403). In five of the 10 inhibitor patients FVIII was administered by continuous infusion during surgery (RR 13; 95 % CI 1.9–86). Thus, besides the Arg 593Cys mutation, intensive peri-operative use of FVIII concentrates, especially administered by continuous infusion, was associated with an increased risk for

Tab.: Absolute risk (last column) of inhibitor development for patients classified according to their scores.

	No. of Patients	Predicted No. of Inhibitors	Observed No. of Inhibitors	Positive Predictive Value
low: score 0	95	8	6	0.06
medium: score 2	170	38	39	0.23
high: score ≥ 3	67	36	38	0.57

Swedish Orphan International und LFB – starke Kooperation im Bereich der Hämostaseologie in Deutschland

Die Unternehmen LFB und Swedish Orphan agieren künftig gemeinsam im Bereich der Hämostaseologie in Deutschland. Startschuss für die Zusammenarbeit ist der Launch von WILLFACT®, dem ersten von-Willebrand-Faktor-Konzentrat ohne funktionellen Faktor-VIII-Anteil. Swedish Orphan International wird in Deutschland Marketing und Vertrieb der LFB-Präparate übernehmen.

Etwa ein Prozent der Frauen und Männer in der Bevölkerung sind von der von-Willebrand-Erkrankung betroffen. Die häufigste vererbte Blutgerinnungsstörung zeigt sich in einer quantitativen oder qualitativen Abweichung des von-Willebrand-Faktors (VWF), einem Protein, das sowohl für die primäre Hämostase wichtig ist als auch für die Gerinnung essenziellen Faktor VIII (FVIII) stabilisiert.

Der zielgenaue von-Willebrand-Faktor WILLFACT® ist indiziert zur

Behandlung von Blutungen und operationsbedingten Blutungen sowie zur Prophylaxe, da sich bei häufigen Injektionen lediglich der körpereigene von-Willebrand-Faktor normalisiert. Dadurch wird der physiologische FVIII-Level nicht überschritten und kein erhöhtes Thromboserisiko verursacht. In Frankreich profitieren Patienten bereits seit 20 Jahren von der maßgeschneiderten Substitution mit dem reinen von-Willebrand-Faktor. Durch den besonderen Herstellungs-

prozess, welcher neben S/D- und Trockenerhitzungsverfahren auch eine 35 nm-Nanofiltration umfasst, hat WILLFACT® einen einzigartigen 3fachen Sicherheitsstandard bei Plasmaprodukten.

Auch bei der Vermarktung des Präparates BETAFACT®, welches bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) in Deutschland zugelassen ist, greift die Allianz zwischen Swedish Orphan und LFB. BETAFACT® ist ein reines Faktor-IX-

Präparat zur Prophylaxe und Therapie der Hämophilie B. Bereits seit 1994 wird das Faktor-IX-Konzentrat in Frankreich erfolgreich eingesetzt. Der Herstellungsprozess von BETAFACT® umfasst fünf Sicherheitsstufen, inklusive einer 15 nm-Nanofiltration.

Das Unternehmen Swedish Orphan International ist spezialisiert auf die Entwicklung und Bereitstellung von Orphan Drugs, Medikamente zur Behandlung seltener, oft lebensbedrohlicher Erkrankungen. Swedish Orphan International wurde 1988 gegründet und ist ein Pionier und internationaler Marktführer auf dem Gebiet der Orphan Drugs. Das Unternehmen bietet mehr als 40 Produkte mit Niederlassungen in insgesamt 14 Ländern für Patienten an, deren Erkrankungen nicht oder nicht

adäquat behandelt werden können.

Die Therapieschwerpunkte von Swedish Orphan International liegen derzeit in den Bereichen Stoffwechselerkrankungen, Onkologie/Hämatologie und Hämostaseologie. Im Jahre 2009 erhielt das Unternehmen unter anderem den Galenus-von-Pergamon-Preis in der Kategorie Specialty Care für das Produkt ORFADIN®. Zukünftig wird das Unternehmen seine Aktivitäten im Bereich Forschung und Entwicklung verstärken und ist kürzlich mit dem schwedischen Pharmaunternehmen Biovitrum fusioniert.

Die Kooperation mit LFB, einem französischen biopharmazeutischen Unternehmen, welches sich auf therapeutische Plasmaproteine spezialisiert hat, besteht seit 2009.

OVERVIEW SCIENTIFIC PROGRAMME OVERVIEW SCIENTIFIC PROGRAMME OVERVIEW SCIENTIFIC PROGRAMME OVERVIEW SCIENTIFIC PROGRAMME

Plenary Lectures**Thursday, February 25, 2010****PL1**

Current insight into diagnostics and pathophysiology of the antiphospholipid syndrome
Philip G. de Groot (Utrecht)

Heparin-induced thrombocytopenia
Andreas Greinacher (Greifswald)

PL2

Genetics and epidemiology of thrombophilia
Frits Rosendaal (Leiden)

Inflammation, innate immunity and blood coagulation
Charles T. Esmon (Oklahoma)

Friday, February 26, 2010**PL3**

Coagulant response in sepsis and inflammation
Marcel Levi (Amsterdam)

Cellular targets of the protein C pathway in inflammation
Hartmut Weiler (Milwaukee)

PL4

Platelets, the coagulation system and placental development
Berend Isermann (Heidelberg)

Pregnancy and thrombophilia
Saskia Middeldorp (Leiden)

Saturday, February 27, 2010**PL5**

Update on platelet function disorders
Marco Cattaneo (Milano)

Arterial thrombus formation: Novel mechanisms and targets
Bernhard Nieswandt (Würzburg)

PL6

Platelet signaling defects and bleeding disorders
Steve Watson (Birmingham)

New insight into the molecular basis of hemophilia
Johannes Oldenburg (Bonn)

Symposia**Thursday, February 25, 2010**

Coagulation factor signaling (SY01)
Chairs: Henri H. Versteeg (Leiden), Karsten Schrör (Düsseldorf)

Venous thrombosis (SY02)

Chairs: Sebastian Schellong (Dresden), Sabine Eichinger (Vienna)

Risk stratification in acute pulmonary embolism and deep vein thrombosis (SY03)
Chairs: Menno Huisman (Leiden), Drahomir Aujesky (Lausanne)

Vascular biology/EPCs (SY05)

Chairs: Victor W.M. van Hinsbergh (Amsterdam), Angelika Bierhaus (Heidelberg)

Contact activation (SY06)

Chairs: Thomas Renne (Stockholm), Coen Maas (Utrecht)

vWF and platelets (SY07)

Chairs: Hans Deckmyn (Leuven), Reinhard Schneppenheim (Hamburg)

Antiplatelet therapy and monitoring (SY08)

Chairs: Christoph Bode (Freiburg), Christian Hackeng (Nieuwegein)

Platelets: Novel Aspects (SY09)

Chairs: Andreas Greinacher (Greifswald), Jan-Willem Akkerman (Utrecht)

Structure function coagulation factors (SY11)

Chairs: Tilman Hackeng (Maastricht), Gerry Nicolaes (Maastricht)

Friday, February 26, 2010**Inflammation and hemostasis (SY04)**

Chairs: Kees van 't Veer (Amsterdam), Sacha Zeerleder (Amsterdam)

Fibrinolysis (SY10)

Chairs: Joost C. Meijers (Amsterdam), Carl-Erik Dempfle (Mannheim)

Anticoagulation (SY12)

Chairs: Henri Bournameaux (Geneva), Harry R. Büller (Amsterdam)

What's new (and hot) in pediatric hemostasis? (SY13)

Chairs: Karin Kurnik (Munich), Marjolein Peters (Amsterdam)

Hemostasis in the elderly (SY14)

Chairs: Frits R. Rosendaal (Leiden), Inge Scharrer (Mainz)

Microparticles (SY15)

Chairs: Auguste Sturk (Amsterdam), Armin J. Reininger (Munich)

Novel diagnostic approaches (SY16)

Chairs: Hugo ten Cate (Maastricht), Johan Heemskerk (Maastricht)

Megakaryocytes (SY17)

Chairs: Christine Mannhalter (Vienna), John Hartwig (Boston)

Symposia of the European platelet group (EPG)**Friday, February 26, 2010**

Symposium 1 of the European platelet group (EPG 1)

Platelet Signaling

Chairs: Johan Heemskerk (Maastricht), Attila Braun (Würzburg)

Symposium 2 of the European platelet group (EPG2)

Platelet functions

Chairs: Christian Gachet (Strasbourg), Bernhard Nieswandt (Würzburg)

Saturday, February 27, 2010

Symposium 3 of the European platelet group (EPG3)
Thrombosis models
Chairs: Peter Presek (Halle), Johan Heemskerk (Maastricht)

Educationals**Thursday, February 25, 2010**

Educational 3

Cancer and coagulation

Educational 4

Transplantation, hemostasis and transfusion medicine

Educational 5

Platelets and analysis of thrombus formation

Educational 6

Quality management in the coagulation laboratory (Joint session of DGKL, ÖGLMKC, GTH, INSTAND and ECAT)

Friday, February 26, 2010

Educational 1

Measuring risk factors in (pediatric) thrombosis

Educational 2

Tailored therapy in perioperative bleeding

DATES, VENUE AND CONTACTS

February 24 – 27, 2010

1. Joint Meeting GTH & NVTH

54. Jahrestagung der Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung
Symposium van de Nederlandse Vereniging voor Trombose en Hemostase

VENUE

CCN Ost
NürnbergMesse GmbH
Messezentrum
D-90471 Nürnberg
Germany
www.congressing.de

CONGRESS PRESIDENTS

Prof. Dr. Ulrich Walter, Würzburg
Prof. Dr. Frits Rosendaal, Leiden

CONTACTS

Managing Scientific Congress Secretaries
Dr. Jörg Geiger (Würzburg)
Dr. Sabine Herterich (Würzburg)
Prof. Dr. Bernhard Nieswandt (Würzburg)
Ms Silvia Schüle (office Prof. U Walter)

Universitätsklinikum Würzburg
Institut für Klinische Biochemie & Pathobiochemie – Zentrallabor (IKBZ)
Oberdürrbacher Str. 6
D-97080 Würzburg (Germany)
Tel.: +49-931-201-45000
institut@klin-biochem.uni-wuerzburg.de
www.ikbz.de

CONGRESS ORGANIZATION

MCI Deutschland GmbH
MCI-Berlin Office
Katrin Taepke
Markgrafenstraße 56
D-10117 Berlin (Germany)
Tel.: +49-30-2045-924
Fax: +49-30-2045-950
gth-nvth2010@mci-berlin.de

INTERNET

www.gth-nvth2010.de

PLENARY LECTURES 2

18:00 – 19:30, Tokyo

Genetics and epidemiology of thrombophilia

Frits Rosendaal (Leiden)

Inflammation, innate immunity and blood coagulation

Charles T. Esmon (Oklahoma)

Inflammation, innate immunity and thrombosis

CHARLES T. ESMON, OKLAHOMA CITY, USA

Inflammation augments many of the steps leading to clot formation and decreases many of the mechanisms that limit clot formation. Elements that are particularly enhanced by inflammation include the induction of tissue factor, increase in fibrinogen concentration and increased reactivity of platelets. On the regulatory side,

inflammation down regulates thrombomodulin and in many patients results in decreased protein S levels both of which are critical to effective control of coagulation.

Reduced thrombomodulin would also be predicted to result in increase complement activation because of the central role the protein plays in

these cascades. Furthermore inflammation down regulates fibrinolysis by increasing the major inhibitor levels.

In arterial and microvascular thrombosis, clinical studies support the link between inflammation and thrombosis. On the venous side, low level chronic inflammation which is associated with arterial thrombosis has at most a weak association with increased risk of venous thrombosis. Acute inflammation is, however associated with increased risk of venous



Charles T. Esmon, Ph.D.

thrombosis and pulmonary embolism.

A major cause of venous thrombosis is tissue injury. In addition to exposing tissue factor and procoagulant lipids, the injury results in tissue necrosis which will release nuclear proteins including histones. Histones trigger coagulation by activating receptors that in turn drive to coagulation cascade. Activated protein C can block this activity of histones. This provides a clear example of the interaction of inflammation and coagulation. Future studies are needed to understand the relationship between cellular necrosis and thrombus growth and stability.

Correspondence to:

Charles T. Esmon, Ph.D.

Oklahoma Medical Research Foundation
Howard Hughes Medical Institute

825 NE 13th Street

Oklahoma City, OK 73104 USA

esmonc@omrf.org



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

CHEFREDAKTION:
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:
Rosi Braun
Postfach 13 02 26
64242 Darmstadt
Tel.: 0 61 51 / 5 46 60
Fax: 0 61 51 / 59 56 17
rbraunwerb@aol.com

GESTALTUNG UND DRUCK:
Schröders Agentur
kontakt@schroeders-agentur.de
www.schroeders-agentur.de

z.Zt. gültige
Anzeigenpreisliste 24/2010

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

Die Beiträge unter der Rubrik „Infodienst“ 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.

Die Kongresspräsidenten haben die im MedReport vertretenen Beiträge weder selbst ausgewählt noch haben sie diese fachlich überprüft oder verändert. Für die Inhalte der Beiträge sind die Autoren und die Redaktion verantwortlich.

Nr. 02 | 34. Jahrgang
Berlin, im Februar 2010

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