

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

Kongreßbericht: 4th International Summit on Atherothrombosis

Mathies R

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2004; 11

(7-8), 340-342

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Veranstungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

4th International Summit on Atherothrombosis

R. Mathies

Am 27. und 28. März 2004 fand in Kopenhagen das **4th International Summit on Atherothrombosis** mit dem Thema „**Atherothrombosis – Causes, Consequences and Prevention**“ statt. Das Symposium wurde von **Prof. Giancarlo Agnelli** (Universität Perugia), **Prof. Marie-Germaine Bousser** (Paris) und **Prof. Keith A. Fox** (Universität Edinburgh) geleitet und gab einen umfassenden Überblick über Thrombozytenpathophysiologie, Pathologie der Atherothrombose, den Stand der klinischen Studien sowie deren Relevanz für die kardiologische, angiologische und neurologische Praxis.

Alan D. Michelson (University of Massachusetts) hielt das Referat über „Die zentrale Rolle der Thrombozyten in der Pathogenese der Atherothrombose“. Bei einer Gefäßverletzung werden zirkulierende Thrombozyten angehalten und von Kollagen und von Willebrand-Faktor (VWF) aktiviert. Thrombozyten werden übereinandergeschichtet, bilden Thrombin und Thrombozytenaggregate. Dabei sind verschiedene Oberflächenrezeptoren involviert, GPIIb/IIIa ist nur einer von vielen. Später wird der Thrombozytenpfropf stabilisiert und vor frühzeitigem Zerfall bewahrt. Dieser Prozeß wird derzeit erforscht, eine zentrale Rolle scheint der Signalübertragung ins Innere der Thrombozyten durch Oberflächenintegrine und Rezeptor-Tyrosin-Kinase zuzukommen. Während eines atherothrombotischen Prozesses sind aktivierte Thrombozyten, durch Oberflächen-P-Selektin gekennzeichnet, und Leukozyten-Thrombozyten-Aggregate ätiologisch wichtig. Der P-Selektin-Spiegel im Blut ist zudem unabhängig von anderen Faktoren mit der Gefäßwanddicke menschlicher Karotiden assoziiert. VWF und P-Selektin, welches auf abnormalen Endothelzellen vorliegt, treiben die Adhäsion von Thrombozyten voran. Adhärierende Thrombozyten wiederum ermöglichen die Adhäsion von Leukozyten, die auch mit P-Selektin-exprimierenden Endothelzellen interagieren, und setzen mitogene Faktoren frei, die wiederum das Plaquegrößenwachstum stimulieren, den Metabolismus von Low-density-Lipoproteinen beeinflussen und die Bildung von Schaumzellen begünstigen.

Atherothrombose ist durch eine plötzliche, unvorhersehbare Plaqueruptur, die zur Thrombozytenaktivierung und Thrombusbildung führt, gekennzeichnet. Thrombozyten haben zudem eine wichtige Rolle bei der Entzündung. Löslicher CD40-Ligand (sCD40L) z. B. wirkt prothrombotisch und proinflammatorisch. Der größte Anteil von Plasma-sCD40L wird von aktivierten Thrombozyten freigesetzt und wenn dieser erhöht ist, besteht ein größeres Risiko für das Eintreten kardiovaskulärer Ereignisse. Die Erhöhung des Plasmaspiegels kennzeichnet eine Untergruppe von Patienten, die wahrscheinlich von einer Thrombozytenfunktionshemmung profitieren.

Clopidogrel, ASS und GPIIb/IIIa-Antagonisten inhibieren jeweils die Freisetzung von sCD40L durch Thrombozyten. Clopidogrel inhibiert den P2Y₁₂-Rezeptor für ADP der Thrombozyten und blockiert dadurch die Amplifikation der

Thrombozytenaggregation und -sekretion. Clopidogrel verhindert folgende ADP-Effekte:

- a) Das ADP, das von Thrombozyten in Granula freigesetzt wird, führt wiederum zur Adhäsion und Aktivierung von Thrombozyten durch Interaktion mit dem P2Y₁₂-Rezeptor, was zur Aktivierung von GPIIb/IIIa führt.
- b) ADP-P2Y₁₂-Interaktionen vermitteln eine weitere Rekrutierung von Thrombozyten und führen dadurch zu einem wachsenden Thrombus.
- c) P2Y₁₂ könnte über P-Selektin, Gas6 und CD40L zu einer höheren Stabilität des Thrombus beitragen.

Joachim Röther (Universität Hamburg) stellte das „REACH- (REduction of Atherothrombosis for Continued Health-) Register“ vor. Er führte aus, daß die Atherothrombose eine Systemerkrankung sei, das Risiko atherothrombotischer Ereignisse könne durch das klinische Erscheinungsbild, betroffene Gefäße, geographische Unterschiede und Behandlung variieren. Erkenntnisse aus klinischen Studien seien nicht direkt auf den „alltäglichen“, ambulanten Patienten übertragbar. Es gebe derzeit keine prospektiven Langzeitdaten für Risikopatienten unter Alltagsbedingungen und evtl. Unterschiede zwischen Subpopulationen.

Das REACH-Register ist ein internationales, prospektives Register, welches Management und Langzeitrisiko für atherothrombotische Ereignisse einer (beinahe) weltweiten Bevölkerung in unterschiedlichen klinischen Subgruppen beurteilen wird. In das REACH-Register sollen 55.000 über 45 Jahre alte Menschen in über 5000 Studienzentren (hauptsächlich Praxen) in über 30 Ländern Europas, Australiens, Asiens, des Nahen Ostens und Amerikas eingeschlossen werden. Die Haupteinschlußkriterien sind: Zusammentreffen von mindestens 3 Risikofaktoren (Männer > 65 J., Frauen > 70 J., aktueller Nikotingebrauch, Diabetes mellitus, diabetische Nephropathie, arterielle Hypertonie, Knöchel-Arm-Index < 0,9, asymptomatische Karotisstenose > 70 %, Vorhandensein einer Karotisplaque, Hypercholesterinämie) und/oder bekannte, dokumentierte koronare, zerebrovaskuläre oder symptomatische periphere Gefäßerkrankung. Jeder Prüfer schließt konsekutiv Patienten ein, die die Kriterien erfüllen. Nach der Aufnahmeuntersuchung werden die Patienten über 2 Jahre verfolgt. Die kombinierten Endpunkte sind:

- a) kardiovaskulärer Tod, nichttödlicher Schlaganfall, nichttödlicher Myokardinfarkt, Gefäßinterventionen und Hospitalisierung wegen eines atherothrombotischen Ereignisses
- b) nichttödlicher Schlaganfall, nichttödlicher Myokardinfarkt und kardiovaskulärer Tod.

Eine interessante Studie stellte **Hugh Markus** (St. George's Medical School, UK) vor. Dabei handelt es sich um die Detektion von Embolien mit dem transkraniellen Doppler. Eine Vielzahl von Schlaganfällen ist embolischer Natur, eine ASS-Therapie führt aber nur zu einer ca. 15–20%igen Reduktion zerebrovaskulärer Ereignisse. Wahrscheinlich ist eine

Kombination mehrerer Thrombozytenfunktionshemmer wirkungsvoller. Tiermodelle und *In-vivo*-Messungen der Thrombozytenfunktion können nicht die klinische Situation widerspiegeln, daher wäre ein *In-vivo*-Modell, das Embolien nachweisen kann, hilfreich. Seit den frühen 1990er Jahren ist bekannt, daß mittels transkranieller Dopplersonographie hochintense Signale im Dopplerströmungsspektrum empfangen werden können. Diese Signale entsprechen Mikroembolien (MES = microembolic signals). Somit könnte dieser Parameter die Wirksamkeit einer Thrombozytenfunktionshemmung nachweisen. Es konnte gezeigt werden, daß eine entsprechende Therapie die Anzahl von MES reduzieren kann, bei einigen Patienten bleiben die MES jedoch unverändert bestehen. Die Hinzugabe zu ASS des NO-Donators S-Nitrosithiol oder des GPIIb/IIIa-Antagonisten Tirofiban konnte die Zahl der MES dramatisch verringern, 2 nicht-placebokontrollierte Pilotstudien lassen vermuten, daß Clopidogrel einen additiven Effekt zu ASS hat.

Die CARESS-Studie ist eine internationale, multizentrische Untersuchung, in der die Emboliedetektion mit transkraniell Doppler als Surrogatparameter bei Schlaganfall untersucht wird. Es werden 100 Patienten mit symptomatischer Karotisstenose, die MES bei der Einschlußuntersuchung aufweisen, unter ASS mit zusätzlich 75 mg Clopidogrel (Loadingdose 300 mg) pro Tag oder Placebo untersucht. Primärer Endpunkt ist der Nachweis von MES nach einer Woche, sekundäre Endpunkte das Vorhandensein von MES an Tag 2 und die Frequenz von MES an Tag 2 und Tag 7. Markus hofft, daß diese Studie Informationen über die Wirksamkeit der Kombinationstherapie bei diesen Patienten mit sehr hohem Risiko eines Frührezidivs erbringt. Die Rekrutierung der Patienten wurde im Dezember 2003 abgeschlossen, die Daten werden zur Zeit ausgewertet. Es traten keine schweren, insbesondere keine symptomatischen intrakraniellen Blutungen auf. In der Diskussion merkte die Vorsitzende, **Frau Bousser**, an, daß ihrer Meinung nach Patienten mit symptomatischer hochgradiger Karotisstenose nicht in Studien eingeschlossen, sondern einer sofortigen Karotidesobliteration unterzogen werden sollten.

Geoffrey Donnan (University of Melbourne) gab einen Überblick über die bislang mit Clopidogrel durchgeführten Studien, die ausgehend von CAPRIE, in der Clopidogrel gegen ASS in der Sekundärprävention atherothrombotischer Ereignisse geprüft wurde (relative Risikoreduktion 8,7 %), in weiterer Folge Clopidogrel in verschiedenen Indikationen als zusätzliche Therapie zu ASS untersuchten und deutlich höhere Verringerungen des relativen Risikos erzielen konnten. Derzeit laufen mehrere Studien bei Schlaganfallpatienten mit Clopidogrel zusätzlich zu ASS oder sind gerade abgeschlossen worden. Die MATCH-Studie untersucht die Kombinationstherapie in der Sekundärprävention nach TIA oder nicht-behinderndem Schlaganfall, die Ergebnisse wurden im Mai dieses Jahres publiziert. In der CHARISMA-Studie wird ein breiteres Hochrisikokollektiv, entsprechend etwa den CAPRIE-Einschlußkriterien, untersucht. In die SPS3 werden Patienten mit lakunärem Schlaganfall, in FASTER Patienten mit TIA und Karotisstenose, in CLAIR Patienten mit akutem Schlaganfall und in CARESS Patienten mit symptomatischer Karotisstenose eingeschlossen. Die PROfESS untersucht die Kombination ASS + Clopidogrel gegen ASS + Dipyridamol

bei Schlaganfallpatienten. In ACTIVE wird die Kombination ASS + Clopidogrel gegen Warfarin geprüft, ARCH untersucht die Wirksamkeit der ASS-Clopidogrel-Kombination bei Patienten, bei denen die Emboliequelle für den Schlaganfall im Aortenbogen vermutet wird.

Als nächster Redner referierte **Christian Hamm** (Max-Planck-Institut, Bad Nauheim) über die „Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen – von den Richtlinien zur klinischen Praxis – aus europäischer Sicht“. Die europäische, kardiologische Gesellschaft (ESC) veröffentlichte 2002 ein Update der Empfehlungen für Diagnostik, Risikostratifizierung und Behandlung des akuten Koronarsyndroms, das nur unwesentlich von den Richtlinien der AHA/ACC abweicht. Die Risikostratifizierung der ESC basiert auf wiederholten Troponinmessungen und unterscheidet im Gegensatz zu den amerikanischen Guidelines nur zwischen Patienten mit hohem und niedrigem Risiko. Die Diagnose „Diabetes“ wird von der ESC höher eingestuft und weist den Patienten direkt der Hochrisikogruppe zu. Hochrisikopatienten sollten innerhalb von 24–48 Std. einer invasiven Diagnostik unterzogen werden. Die medikamentöse Therapie beinhaltet neben unfractioniertem oder niedermolekularem Heparin eine Dreifachtherapie mit Thrombozytenfunktionshemmern bestehend aus ASS, Clopidogrel und einem GPIIb/IIIa-Antagonisten (Tirofiban oder Eptifibatid). Das Blutungsrisiko wird, bei einer ASS-Dosis von 100 mg/d oder weniger, als annehmbar eingeschätzt. Beide Richtlinien sind ziemlich ungenau betreffend unbekannte Koronar anatomie und die mögliche Notwendigkeit einer Bypassoperation.

Die Ergebnisse der CREDO-Studie haben noch keinen Eingang in die aktuellen Richtlinien gefunden. Die neuen deutschen Richtlinien gestatten es, mit dem Einsatz von Clopidogrel zuzuwarten, wenn der Katheter sofort (innerhalb 3–6 Std.) durchgeführt wird. Es ist bekannt, daß das Befolgen von Richtlinien Mortalität und Morbidität senkt. Dennoch werden erwiesenermaßen Guidelines nur unvollständig umgesetzt, was u. a. an finanziellen Hindernissen für neue Optionen und an lokalen Gegebenheiten (z. B. Vorhandensein eines Katheterplatzes) liegt.

Deepak Bhatt (Cleveland Clinic Foundation) beleuchtete dasselbe Thema aus amerikanischem Blickwinkel. Auch Bhatt stellte fest, daß Richtlinien und deren Umsetzung in der klinischen Praxis erheblich auseinanderweichen. Insbesondere Frauen, Diabetiker und ältere Patienten werden oft nicht ihrem Risiko entsprechend behandelt.

Sidney Smith (University of North Carolina) sprach über das Erkennen der Zeichen einer generalisierten atheromatösen Erkrankung. Die peripher-arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) ist ein anerkannter Risikofaktor für Myokardinfarkt, Schlaganfall und Tod. Die CAPRIE-Studie zeigte, daß 41,1 % der Patienten mit PAVK auch eine symptomatische KHK oder zerebrovaskuläre Erkrankung hatten, 8,6 % waren in allen 3 Gefäßprovinzen symptomatisch erkrankt. Die PAVK kann einfach durch Messung des Knöchel-Arm-Index (ankle-brachial-index = ABI) diagnostiziert werden, die Therapie besteht aus Änderung der Lebensweise, Pharmako- und chirurgischer Therapie.

Einer AHA-Statistik zufolge haben 12–20 % der Amerikaner über 65 J. eine PAVK, und zukünftig wird das Problem durch steigendes Durchschnittsalter der Bevölkerung, Zunahme von Adipositas und Typ-II-Diabetes sowie das Auftreten kardiovaskulärer Risikofaktoren bei immer jüngeren Patienten dramatisch zunehmen. 95 % der amerikanischen Ärzte kennen die Behandlungsrichtlinien für PAVK-Patienten, jedoch nur 18 % der PAVK-Patienten werden richtliniengemäß therapiert. Die AHA hat das Ziel, bis 2010 Mortalität und Morbidität von KHK und Schlaganfall um 25 % zu senken. Um dies zu erreichen, was aber 6 Jahre vor Ablauf der Frist unmöglich scheint, muß eine massive Initiative, bestehend aus Gesundheitserziehung (community level), Primär- und Sekundärprävention, gestartet werden, die durch neue PAVK-Richtlinien der AHA unterstützt werden soll.

Abschließend berichtete **Shamir Mehta** (Mc Master University, Hamilton) über zukünftige Gründe, Clopidogrel bei Risikopatienten einzusetzen. Clopidogrel hemmt nicht nur die Thrombozytenaggregation als ADP-Rezeptor-Antagonist, sondern ist ein potenter Unterdrücker des CD40-Liganden und von P-Selektin, reduziert die Leukozytenbindung, ist somit ein Modulator von Entzündungsreaktionen und senkt das CRP. Die CURE-Studie belegt die Sicherheit und den signifikanten, additiven Effekt von ASS und Clopidogrel nicht nur in der Akutphase eines atherothrombotischen Ereignisses, sondern auch noch Monate danach. Daher wird derzeit untersucht, ob die Kombinationstherapie bei Patienten mit vorhergegangener kardio-, zerebro- oder periphervaskulärer Manifestation der Atherothrombose der alleinigen ASS-Therapie generell überlegen ist (CHARISMA-[Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischaemic Stabilization, Management and Avoidance-]Studie).

An das Summit schlossen sich 4 Workshops zu den Themen:

- Diagnosis of TIA/Stroke
- Practice vs. Guidelines in Cardiology
- Focus on Atherothrombosis
- Focus on PAD

an, die alternativ besucht werden konnten. Letzteren, in dessen Rahmen das „CASCADE-Projekt“ vorgestellt wurde, hat der Verfasser besucht.

Da die PAVK weitestgehend unterdiagnostiziert und untertherapiert ist, die Erkrankung aber mit einer extrem hohen Mortalität und Morbidität behaftet ist, hat sich eine internationale Expertengruppe gebildet, die das CASCADE-Programm erarbeitet hat. Es handelt sich hierbei um eine medizinische Weiterbildungsinitiative, die

- das Bewußtsein für die PAVK und ihre Konsequenzen erhöhen,
- Identifizierung symptomatischer AVK-Patienten ermöglichen,
- ein Screening-Protokoll für Risikopatienten anbieten,
- die Behandlungsraten von diagnostizierten PAVK-Patienten erhöhen und
- die Rate frühzeitiger Erkennung asymptomatischer PAVK-Patienten erhöhen soll.

Neben einer basalen Information anhand von typischen Fällen über Epidemiologie, Pathogenese, Risikofaktoren und deren Management, spezifische Therapie und Therapieziele, soll die Methode der Dopplerdruckmessung zur Erhebung des ABI vermittelt werden. Zielgruppe sind Allgemeinmediziner beinahe weltweit. Insgesamt ist das CASCADE-Projekt annähernd identisch mit der Fortbildungsinitiative „Basale Gefäßmedizin“ der Akademie der Ärzte Österreichs und der Gesellschaft für Internistische Angiologie/Gesellschaft für Gefäßmedizin, die seit Mai 2003 in Österreich läuft.

Korrespondenzadresse:

*Dr. med. Rainer Mathies
Leiter des Bereichs Angiologie
Landeskrankenhaus Feldkirch
6800 Feldkirch, Carinagasse 47–49
E-Mail: rainer.mathies@lkhf.at*

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung