



Ein Referat von Prof. Dr. med. Karsten Schrör  
 Direktor des Institutes für Pharmakologie und Klinische Pharmakologie  
 Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
 Moorenstraße 5, 40225 Düsseldorf

## Neues zur Pathophysiologie und Pharmakotherapie von Thrombosen

>..|

### Hämostase und Thrombose

Dass das Blut bei einer Verletzung innerhalb weniger Minuten gerinnt, ist ein Ereignis, das jeder aus täglicher Erfahrung kennt. Nur durch die rasche Bildung eines „Gefäßpfropfes“ (Thrombus) an der Verletzungsstelle der Gefäßwand, verbunden mit einer Vasokonstriktion, die ein Ausschwemmen des Thrombus verhindert, ist eine rasche Blutstillung und damit ein größerer Blutverlust zu vermeiden. Niemand würde ohne ein funktionierendes Gerinnungssystem überleben können. Ein ebenso lebensnotwendiger Vorgang ist aber auch, dass das Blut in den Blutgefäßen flüssig bleibt und nicht spontan gerinnt. Dies ist fast noch wichtiger, denn ohne Blutzirkulation, d.h. Versorgung der Gewebe und Organe mit Nährstoffen und Sauerstoff sowie Abtransport von Stoffwechselprodukten, wäre ein Überleben ebenfalls nicht möglich. Für die Aufrechterhaltung dieser Vitalfunktion „Hämostase“ ist ein gut ausbalanciertes, dynamisches Gleichgewicht zwischen zahlreichen gerinnungsfördernden und gerinnungshemmenden Faktoren verantwortlich. Diese kommen aus der

Gefäßwand, insbesondere dem Endothel, aus dem Blutplasma – vorzugsweise in Form inaktiver Vorstufen von Gerinnungsfaktoren (Prothrombin, Fibrinogen) und korpuskulären Elementen des Blutes – z.B. Thrombozyten-Faktoren. Wird dieses Gleichgewicht gestört, so kommt es bei zu starker Hämostasehemmung zu Blutungen, bei zu starker Hämostasesteigerung zu Thrombosen.

Unter physiologischen Bedingungen ist die Aufrechterhaltung der Blutzirkulation von entscheidender Bedeutung. Dies wird an der Kontaktstelle zwischen strömendem Blut und der Gefäßinnenwand, dem Endothel, kontrolliert. Das gesunde Gefäßendothel ist daher eine thromboresistente Oberfläche und verhindert die Aktivierung des Hämostasesystems. Daran sind verschiedene Überträgerstoffe (Mediatoren) beteiligt, die das gesunde Gefäßendothel bildet, am wichtigsten sind Prostacyclin und Stickstoffmonoxid (NO). Beide Wirkstoffe hemmen die Thrombozytenaktivierung und wirken gefäßerweiternd. Endotheliales Thrombomodulin, das Thrombin bindet und zur Aktivierung des antikoagulatorischen Proteins C an der Endotheloberfläche führt, verhindert zusätzlich die gerinnungsfördernden Folgen einer lokalen Thrombinbildung auf das Fibrinogen im Plasma. Als Nettoeffekt resultiert ein stabiler Gleichgewichtszustand, der eine unkontrollierte Thrombusbildung im zirkulierenden Blut verhindert: Bei Bedarf, d.h. Gefäßverletzung mit Schädigung des Endothels, kommt es zur Thrombusbildung und Vasokonstriktion. Die gerinnungshemmenden Faktoren im benachbarten gesunden Endothel verhindern jedoch ein unkontrolliertes Wachstum des Thrombus über die Verletzungsstelle hinaus und begrenzen damit die Thrombusbildung lokal auf den Ort der Schädigung.

Dieses subtile Gleichgewicht zwischen gerinnungsfördernden und gerinnungshemmenden Faktoren ist bei Gefäßerkrankungen zugunsten gerinnungsfördernder Faktoren verschoben. Die häufigste Ursache hierfür sind arteriosklerotische Veränderungen der Gefäßwand, die mit einer

EIN REFERAT  
 AUS DER  
 PHARMAZEUTISCHEN  
 WISSENSCHAFT

Abbildung 1:  
 Die ISIS-2-Studie

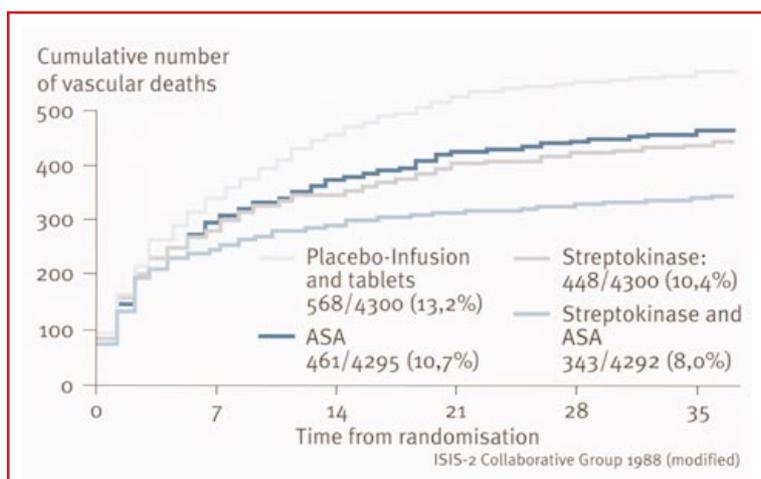
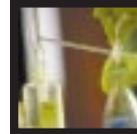


Foto: Bayer AG Germany



endothelialen Dysfunktion, d.h. Einschränkung oder Verlust der anti-thrombotischen Eigenschaften des Endothels, einhergehen. Eine solche Dysfunktion entwickelt sich über viele Jahre und wird durch Risikofaktoren wie Hypercholesterinämie, Diabetes, Hypertonie, Bewegungsarmut und anderes gefördert. Konsequenz ist die Ausbildung von Adhäsionsproteinen mit Erleichterung der lokalen Thrombozytenaktivierung im arteriellen System, vorzugsweise im Bereich arteriosklerotischer Plaques. Im venösen System mit seinem geringen Blutdruck dominieren eher Stase und Fibrinbildung. Entsprechend unterscheidet man auch den thrombozytenreichen Thrombus des arteriellen Systems („weißer Thrombus“) vom Erythrozyten/Fibrin-reichen Thrombus des venösen Systems („roter Thrombus“). Für die Pharmakotherapie solcher Funktionsstörungen ist wichtig, dass die Thrombusbildung im arteriellen und venösen System zwar prinzipiell auf den gleichen Ursachen beruht, d.h. einer Hämostasestörung, die daran beteiligten Mechanismen aber unterschiedlich sind und daher auch unterschiedliche pharmakotherapeutische Ansätze erfordern.



Foto: Bayer-AG Germany

Abbildung 2:  
Die Antiplatelet Trialists' Collaboration

Die wohl bekannteste Form arterieller Thrombosen ist der Herzinfarkt. Noch Mitte der 60er Jahre war unklar, ob dieser thrombotische Koronararterienverschluss Folge oder Ursache des Herzinfarktes ist. Alternativ wurde an einen Gefäßspasmus gedacht und z.B. die antianginöse Wirkung organischer Nitrate über einen solchen Mechanismus erklärt. Allerdings war die Herzinfarktforschung zumindest im klinischen Bereich noch kein zentrales Thema. Dabei ist zu berücksichtigen, dass

der Herzinfarkt in der Todesursachenstatistik der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts bei weitem nicht den Stellenwert hatte wie heute. Ein entscheidender Grund dafür war das geringe Durchschnittsalter der Bevölkerung (Infektionskrankheiten), das wenig Zeit für die Entwicklung der terminalen Stadien einer arteriosklerotischen Gefäßerkrankung ließ. Auch sollte man nicht vergessen, dass der schlechte Ernährungszu-

FORTSETZUNG AUF SEITE 10

Arterielle Thrombosen



EIN REFERAT  
AUS DER  
PHARMAZEUTISCHEN  
WISSENSCHAFT

# Fax-Formblatt



Ihre Anliegen, Kommentare, Anregungen und Fragen sind uns wichtig. Um die Kommunikation zu erleichtern, können Sie das mit dem Apothekenstempel versehene Formblatt an den entsprechenden Gesprächspartner des Herausgeberbeirates faxen. Für jede der vier pharmazeutischen Disziplinen steht Ihnen ein Kollege zur Verfügung. Wir werden unser Bestes tun Ihnen schnellstmöglich zu antworten.

Ihr Anliegen: \_\_\_\_\_

---



---



---



---



---



Apothekenstempel

**Chemie**

PD Dr. K.-J. Schleifer  
Fax: 0211-81-13847  
Tel. 0211-81-12532  
Email: kjs@pharm.uni-duesseldorf.de

**Biologie**

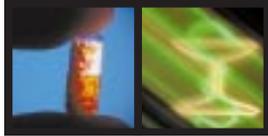
PD Dr. C. Passreiter  
Fax: 0211-81-11923  
Tel. 0211-81-14172  
Email: passreit@uni-duesseldorf.de

**Technologie**

Prof. Dr. C. Leopold  
Fax: 0341-4123007  
Tel. 0341-4229745  
Email: cleopold@uni-leipzig.de

**Pharmakologie**

PD Dr. G. Kojda  
Fax: 0211-81-14781  
Tel: 0211-81-12518  
Email: kojda@uni-duesseldorf.de



&gt;&gt; FORTSETZUNG VON SEITE 9

stand der Nachkriegszeit ungünstige Voraussetzungen für Hypercholesterinämie, Übergewicht oder Diabetes mit sich brachte. Während meiner Studienzeit Mitte der 60er Jahre gehörte ein Herzinfarkt an einer Medizinischen Universitätsklinik zu den ausgesprochen seltenen Krankheitsbildern. Das hat sich mittlerweile geändert und heute sind kardiovaskuläre Erkrankungen die mit Abstand häufigste Todesursache in den westlichen Industriegesellschaften.

Thrombozytenaktivierung ist der Initialvorgang der arteriellen Thrombusbildung. Bei der instabilen Angina pectoris und dem Herzinfarkt, beide auch heute zusammengefasst unter dem Oberbegriff „Akutes Koronarsyndrom“ erfolgt die Thrombozytenaktivierung nach Ruptur einer arterio-sklerotischen Plaque in einer Koronararterie. Dies führt zum Kontakt des hochgradig thrombogenen Plaque-materials mit dem strömenden Blut bei gleichzeitigem Fehlen eines antithrombotisch wirkenden Endothels. Thrombozytenaktivierung und Thrombusbildung haben zwei wesentliche Konsequenzen: 1. Bildung von Aggregaten mit Sekretion vasokonstriktorischer und mitogener Inhaltsstoffe sowie 2. Bereitstellung einer Oberfläche für die Thrombinbildung. Thrombozyten sind der physiologische Ort der Thrombinbildung im Blut.

Aus diesen Gründen war es für die Pharmakotherapie naheliegend, die Thrombozytenfunktion zu hemmen, um über diesen Mechanismus Thrombusbildung und Herzinfarkt zu verhindern. Acetylsalicylsäure (ASA) war die erste Substanz, die 1985 für diese Indikation zugelassen wurde. Vorausgegangen waren klinische Untersuchungen bei Patienten mit instabiler Angina pectoris, d.h. der reversiblen, durch akute Thrombusbildung ausgelösten Form des Koronararterienverschlusses. Acetylsalicylsäureanwendung führte zu einer Halbierung des Infarkttrisikos. In der ISIS-2-Studie an über 17.000 Patienten mit frischem Myokardinfarkt wurde darüber hinaus gezeigt, dass 162 mg Acetylsalicylsäure täglich die Zahl der vaskulären Todesfälle innerhalb von 35 Tagen um 25% reduzierte. Ein vergleichbarer Effekt wurde durch Thrombolyse mit Streptokinase erreicht. Die kombinierte Anwendung beider Therapien senkte das Risiko vaskulärer Todesfälle um insgesamt etwa 40% (Abb. 1).

Diese und weitere Untersuchungen über das antithrombotische Potential von Plättchenfunktionshemmern, zu über 95% ASA, wurden in den Metaanalysen der Antiplatelet Trialists' Collaboration zusammengefasst und ausgewertet. Die letzte publizierte Auswertung aus dem Jahr 1994 an 200.000 Hochrisikopatienten aus insgesamt 266 randomisierten Studien ergab eine Senkung des Risikos vaskulärer Ereignisse durch eine Antiplättchentherapie um 25%, ein Befund der in der im Druck befindlichen Weiterführung dieser Analyse bestätigt wird. Nach Schätzungen von Sir Richard Peto würde die regelmäßige Einnahme von 75-325 mg ASA/Tag durch Hochrisikopatienten weltweit jährlich etwa 100.000 Leben retten und 200.000 nichttödliche Herzinfarkte und Schlaganfälle verhindern. Die vier führenden Mitglieder der APT-Gruppe: Sir Richard

Peto, Peter Sleight, Rory Collins und Colin Baigent (Abb. 2) erhielten für diese Arbeiten im Dezember 2000 den „International-Aspirin-Senior-Award“.

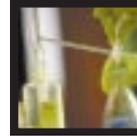
Eine Prävention vaskulärer Komplikationen um 25% ist eine beeindruckende Zahl. Sie besagt aber auch, dass unter Zugrundelegung dieses Parameters nur 1 von 4 behandelten Patienten von einer Acetylsalicylsäureprophylaxe profitiert. Die Gründe dafür sind nicht klar. Diskutiert werden eine Acetylsalicylsäureresistenz aus bisher ungeklärter Ursache oder auch ein Zustandekommen des Gefäßverschlusses über Mechanismen, die von Acetylsalicylsäure nicht beeinflusst werden. Hierzu gehört z.B. die Thrombozytenaktivierung durch Scherstress, insbesondere im Bereich arteriosklerotischer Plaques oder Thrombozytenaktivierung durch Katecholamine unter Stressbedingungen. In Diskussion ist auch eine unterschiedliche Wirkung von ASA auf arterielle und venöse Thrombosen in Anbetracht der unterschiedlichen Bedeutung von Thrombozyten für ihr Zustandekommen. Effektivere Antiplättchensubstanzen sind daher durchaus wünschenswert. Auch war und ist Acetylsalicylsäure nicht gut magenverträglich, obwohl diese Nebenwirkung nach dem Ergebnis der bereits erwähnten ISIS-2-Studie durch eine entsprechende Galenik (magensaftresistente Formulierungen) erheblich reduziert werden konnte. Alles das sind andererseits gute Voraussetzungen für die Suche nach therapeutischen Alternativen, die gerade in den letzten Jahren sehr erfolgreich war.

### *Neues bei der Arzneimitteltherapie der arteriellen Thrombosen*

Eine erste wesentliche Neuerung bei Antiplättchensubstanzen war die Einführung des ADP-Antagonisten Clopidogrel, dem Folgepräparat von Ticlopidin. Nach den Daten der CAPRIE-Studie war Clopidogrel leicht, aber signifikant besser als Acetylsalicylsäure hinsichtlich der Verhinderung vaskulärer Ereignisse bei Patienten mit fortgeschrittener Arteriosklerose, d.h. Patienten, die bereits einen Herzinfarkt oder (ischämischen) Schlaganfall erlitten hatten bzw. an fortgeschrittenen peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen litten. Es ist bisher noch nicht geklärt, welche Patientenpopulationen besonders von Clopidogrel profitieren, wichtige Studien dazu (CURE, CREDO, MATCH) werden derzeit durchgeführt und werden bald verfügbar sein. Aus pharmakologischer Sicht besteht die besondere Bedeutung von Clopidogrel im grundsätzlich anderen Wirkungsmechanismus (Abb. 3): Hemmung des Plättchenaktivators ADP im Gegensatz zur Hemmung des Plättchenaktivators Thromboxan A<sub>2</sub> durch Acetylsalicylsäure. Damit steht erstmals eine therapeutische Alternative für die Langzeitprophylaxe und -therapie arterieller Thrombosen zur Verfügung. Eine mögliche Alternative ist Clopidogrel auch bei ASA-Resistenz oder -Unverträglichkeit. Natürlich ist auch eine kombinierte Anwendung beider Substanzen, z.B. bei akut erhöhtem arteriellem Thromboserisiko, möglich, beispielsweise im Zusammenhang mit akuten Koronareingriffen. Die Gesamtinzidenz von Nebenwirkungen ist bei Clopidogrel und Acetylsalicylsäure nach dem Ergebnis der CAPRIE-Studie ähnlich,



EIN REFERAT  
AUS DER  
PHARMAZEUTISCHEN  
WISSENSCHAFT



allerdings ist die Art unterschiedlich, wobei insbesondere Magengeschwüre und Blutungen seltener auftreten als nach Standard-ASA. Clopidogrel scheint auch das Risiko einer thrombotisch-thrombozytopenischen Erkrankung nicht oder zumindest sehr viel geringer zu erhöhen als Ticlopidin. Allerdings ist eine abschließende Bewertung dieser sehr seltenen Nebenwirkung noch nicht möglich.

Die derzeit letzte prinzipielle Neuerung auf dem Gebiet der Antiplättchensubstanzen ist die Einführung der Fibrinogen-Rezeptorblocker (GPIIb/IIIa-Antagonisten). Diese Substanzen hemmen im Gegensatz zu Acetylsalicylsäure nicht die Plättchenaktivierung – einer der Gründe, weshalb sie immer zusammen mit ASA oder ähnlichen Substanzen gegeben werden sollten –, sondern ausschließlich das Endergebnis dieser Aktivierung – die Bildung von Plättchenaggregaten über Fibrinogenbrücken (Abb. 3). Mit diesen Substanzen scheint eine weitere Reduktion des arteriellen Thromboserisikos, insbesondere nach akuter Gefäßverletzung, z.B. im Zusammenhang mit der Ballondilatation oder dem Platzieren von Gefäßprothesen (Stents) bei akutem Herzinfarkt, möglich zu sein. Klinisch bewährt haben sich aber bisher nur die parenteral anzuwendenden Substanzen Abciximab, Tirofiban und Eptifibatid (Fibane). Dagegen sind umfangreiche und kostenaufwendige Studien, z.T. an

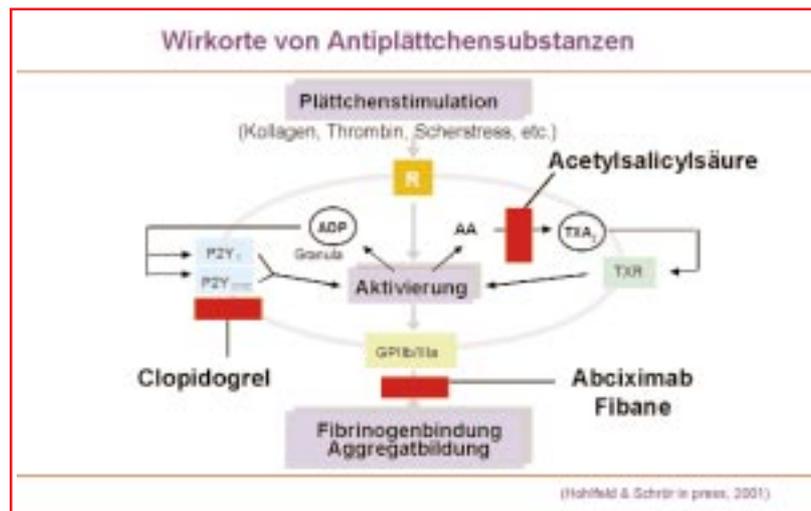


Abbildung 3: Plättchen-funktionshemmer

über 10000 Patienten (!) zur Einführung oral zu verabreichender Substanzen ausnahmslos fehlgeschlagen. Dies überrascht auch nicht, wenn man an die schlechte und individuell sehr variable Bioverfügbarkeit der untersuchten Substanzen denkt. Es stellt sich auch die grundsätzliche pharmakologische Frage, wie überhaupt mit diesen reversibel wirkenden Substanzen eine konstante Blockade von ca. 70-80% der thrombozytären Fibrinogenrezeptoren erreicht werden soll.

Die Anzahl tödlicher kardiovaskulärer Ereignisse, d.h. vor allem der Herzinfarkte, ist in den westlichen Industrieländern in den letzten 25 Jahren um etwa 40% gesunken. Dies ist ein beeindruckendes Ergebnis und demonstriert besonders deutlich nicht nur die Verbesserungen in der Diagnostik und klinischen Behandlung akuter Herzinfarkte, sondern auch die Fortschritte der Arzneimittelthera-

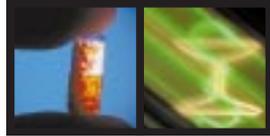
pie, wobei Antiplättchensubstanzen einen herausragenden Stellenwert haben.

#### Weitere Ansätze

Beeinflussung der Plättchenfunktion und -aggregation ist nicht der einzige Ansatz zur Prophylaxe und Therapie arterieller Thrombosen. Ausgehend vom Konzept der Plaqueruptur infolge entzündlicher lokaler Veränderungen, sind entzündungshemmende Therapien derzeit in experimenteller Erprobung. Ein weiterer, erfolgversprechender Ansatz ist ein Versuch der Plaquestabilisierung durch Reduktion des Lipidgehaltes, überwiegend Cholesterin bzw. Cholesterinester. Dies ist vielleicht eine Erklärung für die günstige Wirkung der Statine. Auch eine Beeinflussung der Gerinnungsvorgänge auf frühen Stufen, z.B. der Generation von „tissue factor“ ist aussichtsreich. Alle diese

FORTSETZUNG AUF SEITE 12





»» FORTSETZUNG VON SEITE 11

Substanzen würden wahrscheinlich synergistisch mit Antiplättchensubstanzen wirken und möglicherweise die Erfolgsrate zusätzlich erhöhen.

### Venöse Thrombosen

Venöse Thrombosen resultieren gewöhnlich aus einer Aktivierung der plasmatischen Blutgerinnung im Zusammenhang mit einer lokalen Stase. Letztere behindert das Auswaschen aktivierter Gerinnungsfaktoren bzw. ihre

physiologische Inaktivierung. Tiefe Venenthrombosen sind mögliche Komplikationen größerer operativer Eingriffe, vorwiegend im Bereich der Hüfte. Sie treten aber auch bei länger dauernder Bettlägrigkeit oder Immobilisation von Extremitäten auf, z.B. bei längerem Sitzen im Flugzeug. Das lebensbedrohende Ereignis ist hier die Lungenembolie.

### Neues bei der Arzneimitteltherapie der venösen Thrombosen

Orale Antikoagulantien und unfraktioniertes Heparin sind seit Jahrzehnten mit gutem Erfolg im klinischen Gebrauch. Das Problem ist das Auftreten von Blutungen und die damit verbundenen Kontrolluntersuchungen (z.B. Quick-Test) sowie unsichere und nicht vorhersagbare Pharmakokinetik bei unfraktioniertem Heparin. Ähnlich wie bei arteriellen Thrombosen, war dies Anlass zur Suche nach Alternativen. Pharmakologischer Ansatzpunkt ist die Thrombinhemmung und damit die Hemmung der Fibrinbildung. Im Mittelpunkt des Interesses stehen neben dem Thrombinhemmer Hirudin und anderen direkten Thrombininhibitoren vor allem die niedermolekularen Heparine. Dies ist eine heterogene Gruppe von Substanzen, die mit unterschiedlichen Verfahren aus Standardheparin durch Spaltung (Fraktionierung) gewonnen werden. Sie haben vor allem Vorteile hinsichtlich der Pharmakokinetik mit längerer und konstanter vorhersagbarer Halbwertszeit und konstanteren Plasmaspiegeln, was eine wesentliche Ver-

einfachung der klinischen Einstellung und des therapeutischen Monitoring bedeutet. Niedermolekulare Heparine sind trotz des höheren Preises schon heute das Mittel der Wahl zur Prophylaxe und Therapie venöser Thrombosen. Es ist möglich, dass sie auch im arteriellen Bereich Heparin verdrängen werden. Hierzu eine Zahl, die das Dosierungsproblem mit unfraktioniertem Heparin deutlich macht: In der ESSENCE-Studie, einem Vergleich von unfraktioniertem mit niedermolekularem (hier Enoxaparin) Heparin, waren unter kontrollierten klinischen Bedingungen innerhalb der besonders wichtigen ersten 12 Stunden nach Therapiebeginn nur 30% (!) der Patienten unter Heparin auf die wünschenswerte Verlängerung der Blutungszeit eingestellt.

Ähnlich wie bei arteriellen Thrombosen geht natürlich auch bei venösen Thrombosen die Suche nach oralen Alternativen zu Heparinen bzw. Antithrombinen weiter. Melagatran ist ein oral wirksamer Thrombininhibitor, mit dem klinische Studien derzeit laufen. Ein anderer neuer Ansatz ist Pentasaccharid, eine Alternative zu niedermolekularen Heparinen. Pentasaccharid hat zwar keine Antithrombinwirkung mehr, hemmt aber die Thrombinbildung und ist wahrscheinlich besser verträglich als Heparin. Hierzu gehört auch das Fehlen von schweren Thrombozytopenien, einer lebensbedrohenden Erkrankung, die bei unfraktioniertem Heparin immerhin in über 1% der behandelten Patienten auftreten kann.

### Zusammenfassung und Ausblick

Mit zunehmenden Kenntnissen der Pathophysiologie arterieller und venöser Thrombosen haben sich auch die pharmakotherapeutischen Möglichkeiten für ihre Prophylaxe und Therapie erheblich erweitert. Im arteriellen Bereich sind vor allem Clopidogrel und Fibrinogen-Rezeptorantagonisten wichtige Neueinführungen, obwohl Acetylsalicylsäure nach wie vor als Standardmedikation angesehen wird. Clopidogrel ist therapeutische Alternative zu Acetylsalicylsäure und möglicherweise bei bestimmten Patientengruppen wirksamer. GPIIb/IIIa-Antagonisten sind eine effektive Zusatzmedikation bei akuter Thrombozytenaktivierung. Im venösen Bereich sind niedermolekulare Heparine und kurzkettige Saccharide, z.B. Pentasaccharid, aussichtsreiche Neuentwicklungen und Alternativen zum unfraktionierten Heparin.

Der aktuelle Stand der Diskussion wird anlässlich der 45. Jahrestagung der Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung in Düsseldorf, in der Zeit vom 14. – 17. Februar 2001 präsentiert und diskutiert. Arterielle und venöse Thrombosen sowie die Pharmakologie der Hämostase sind Themenschwerpunkte. Ebenso findet ein Symposium zum Thema Arzneimittelnebenwirkungen auf die Hämostase statt, wozu ein Sonderheft anlässlich der Tagung verfügbar sein wird. Das Vorprogramm und Informationen sind über Internet <http://www.cpb.de/gth2001.html> abrufbar.

Prof. Dr. med. Karsten Schrör  
Direktor des Institutes für Pharmakologie  
und Klinische Pharmakologie  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Moorenstraße 5  
40225 Düsseldorf  
Tel. 0211 - 81 12500



EIN REFERAT  
AUS DER  
PHARMAZEUTISCHEN  
WISSENSCHAFT

## Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH)

### 45. Jahrestagung



Hämostaseologie in der vaskulären Biologie und Medizin *Hemostaseology in vascular biology and medicine*  
Hämostaseologische Diagnostik *Hemostaseological diagnosis*  
Pharmaka und Hämostase *Drugs and hemostasis*

Fortbildung *Educational Program*  
Genetische Aspekte von Blutgerinnungsstörungen  
Hämostase und kardiovaskuläre Erkrankungen  
Labordiagnostik / Klinisches Monitoring

Organisation:  
Congress Partner GmbH Bremen  
Tel.: +49(0)421/303131 Telefax: +49(0)421/303133  
E-mail: bremen@cpb.de

Internet:  
<http://www.cpb.de/gth2001.html>

Sekretariat:  
Frau E. Lohmann  
Institut für Pharmakologie und  
Klinische Pharmakologie  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Tel.: +49(0)211/632008  
E-mail: gth2001@uni-duesseldorf.de

Tagungspräsident:  
Prof. Dr. med. K. Schrör  
Wissenschaftlicher Sekretär:  
Dr. med. A. A. Weber

Düsseldorf  
14. bis 17. Februar  
2001