

Blutgerinnung

Prof. Dr. Katrin Streckfuß-Bömeke

Institut für Pharmakologie und Toxikologie

WiSe 2023/24

Katrin.streckfuss-boemeke@uni-wuerzburg.de

Lernziele

1. **Blutgerinnung/Hämostase:**

1. Definition, Grundlagen und Prinzipien
2. Primäre, sekundäre Hämostase (plasmatische Gerinnung)

2. **Thrombozytenfunktion, Pathophysiologie (Thrombozytopenie, Thrombozytopathie)**

3. **Gleichgewicht Gerinnung/Antikoagulation**

3. **Natürliche Mechanismen der Blutgerinnungshemmung**

4. **Thrombozytenaggregationshemmer**

1. COX-Inhibitoren (ASS)
2. ADP-Rezeptor-Antagonisten (Clopidogrel, Prasugrel)
3. Glykoprotein (GP)-IIb/IIIa-Antagonisten (Abciximab, Eptifibatid, Tirofiban)

5. **Antikoagulanzen: (echte) Blutgerinnungshemmende Stoffe**

-Definition, Wirkprinzipien

-Beispiele: Heparin, Unfraktioniertes vs. Niedermolekulares Heparin, Fondaparinux (Heparinoiden), Faktor Xa-Inhibitoren, Faktor IIa-Inhibitoren

-NOAKs, Antidots

Blutgerinnung: Grundlagen und Prinzipien

Die Hämostase wird durch Schädigung des vaskulären Endothels ausgelöst. Sobald Blut mit dem subendothelialen Bindegewebe in Kontakt kommt, wird der Prozess Hämostase im Gang setzen.

Ein normal funktionierendes Blutstillungssystem ist lebensnotwendig, andererseits ist bei erhöhter Gerinnungsneigung die Thrombose- und Emboliegefahr erhöht.

Primäre Hämostase:

Bildung von Thrombozytenaggregaten

primärer Verschluss der Gefäßläsion innerhalb weniger Sekunden

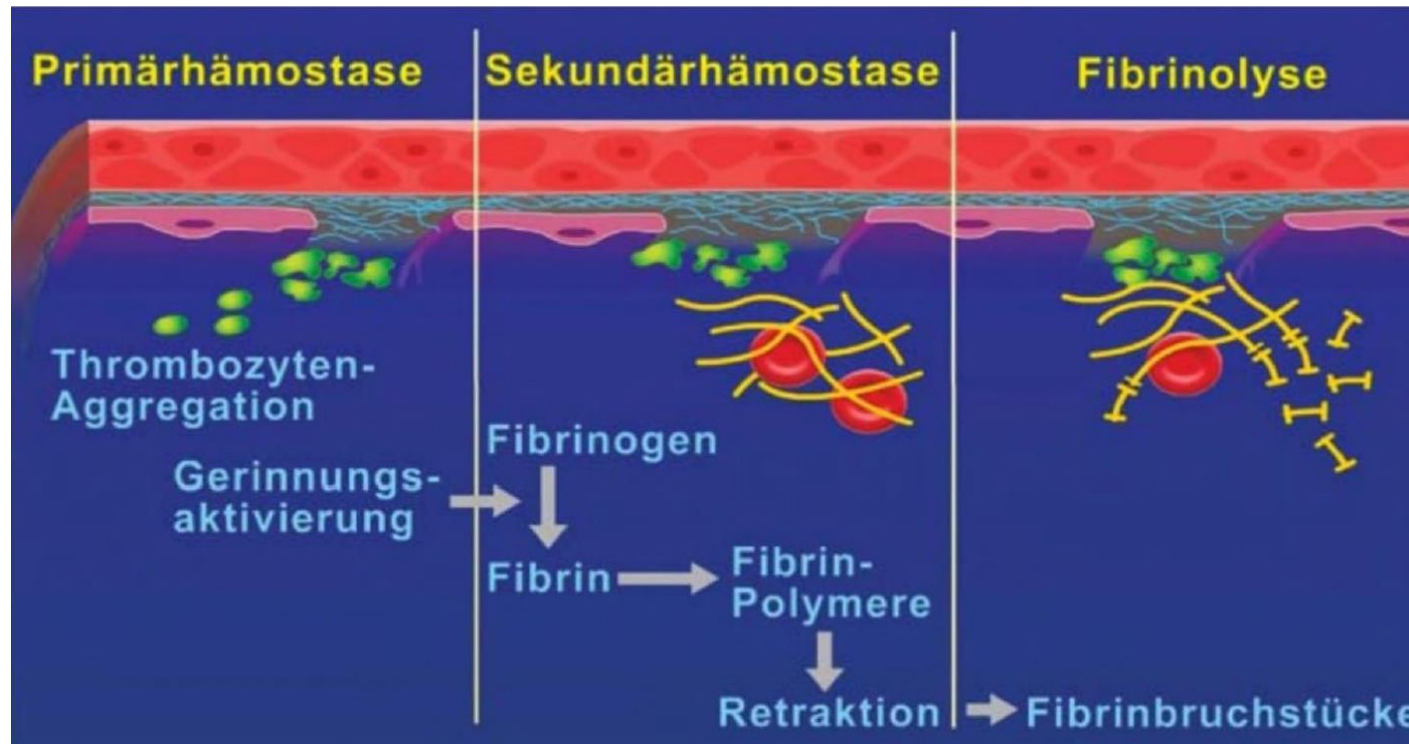
Sekundäre Hämostase:

Reaktion des plasmatischen Gerinnungssystems

Bildung von Fibrinsträngen zur Verstärkung des primären Thrombus innerhalb weniger Minuten



Blutgerinnung: Grundlagen und Prinzipien



Primäre Phase: vaskulär und zellulär

- Reflektorische Vasokonstriktion
- Thrombozyten-Adhäsion
- Thrombozyten-Transformation
- Thrombozyten-Aggregation
- Freisetzung von Faktoren

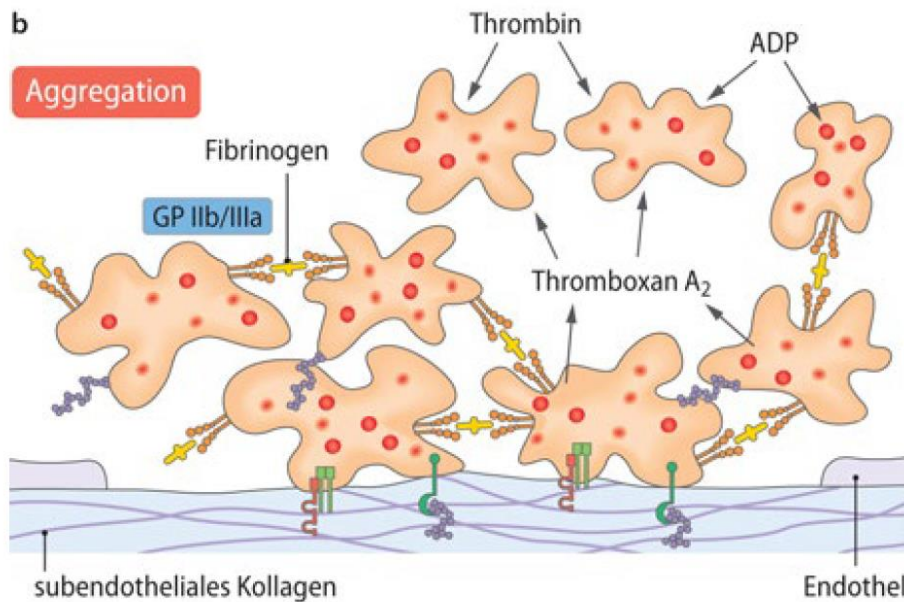
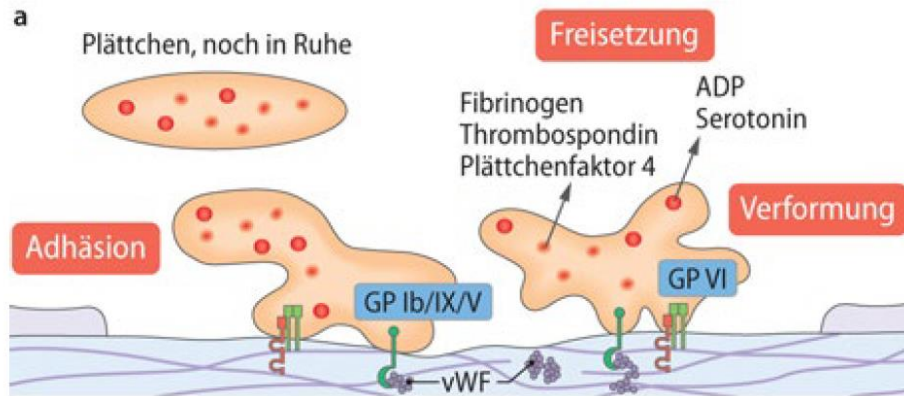
Sekundäre Phase: plasmatisch

- Enzyme der Gerinnungs-Kaskade

Fibrinolyse:

- Auflösung eines Fibringerinnsels und Heilungsprozesse

Primäre Hämostase



- Reflektorische Vasokonstriktion (TXA₂ und Serotonin)
- Thrombozyten**adhäsion** (vWF/GPIb, Kollagen/GPIa)
- Thrombozyten-Transformation
- Freisetzung von Faktoren (Thromboxan A₂ u.a.)
- Exprimieren von Oberflächenrez. für Gerinnungsproteine
- Thrombozyten-**Aggregation** (GP IIb/IIIa)

Die primäre Hämostase wird durch die Bestimmung der Blutungszeit überprüft (Normalwert < 6 min).

Pathophysiologie der Thrombozyten

Thrombozytopenien:

eine verminderte Bildung von Thrombozyten aufgrund eines Thrombopoietinmangels oder einer Knochenmarkschädigung oder ein gesteigerter Verlust von Thrombozyten; erhöhte Blutungsneigung; Schwere Blutungen bei Verringerung der TZ unter 10000/ μ l.

Thrombozytopathien/Thrombastenie:

Angeborene Störungen der Thrombozytenfunktion (Speicherfähigkeit der α -Granula oder der elektronendichten Granula eingeschränkt)

Die primäre Hämostase wird durch die Bestimmung der Blutungszeit überprüft (Normalwert < 6 min).

Sekundäre Hämostase: plasmatische Gerinnung

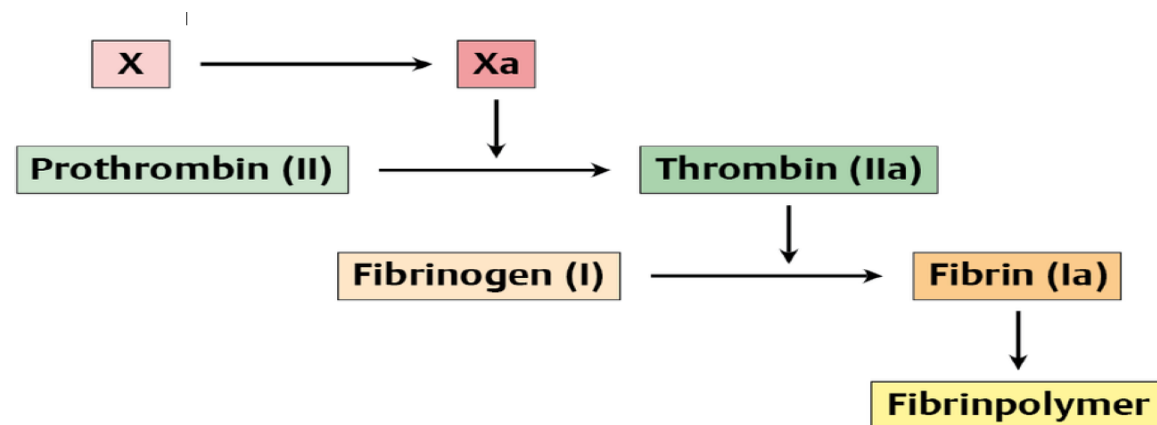
Eine Kaskade aus Gerinnungsfaktoren wird aktiviert, die letztendlich zur Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin führen.

Die einzelnen Schritte der Blutgerinnung lassen sich in drei Phasen unterteilen:

Aktivierungsphase: Schritte der Gerinnungskaskade mit extrinsischem und intrinsischem Weg und der gemeinsamen Endstrecke bis zur Bildung von Thrombin

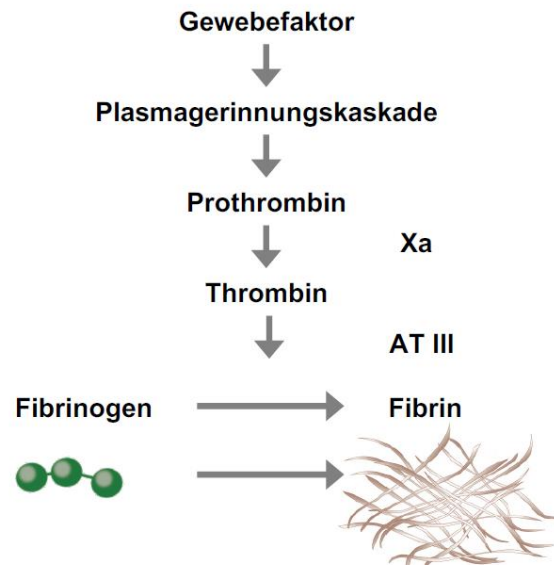
Koagulationsphase: Ausbildung des Fibrinnetzes ausgehend von Fibrinogen, das von Thrombin aktiviert wird

Retraktionsphase: Kontraktion des Fibrinnetzes und Annäherung der Wundränder

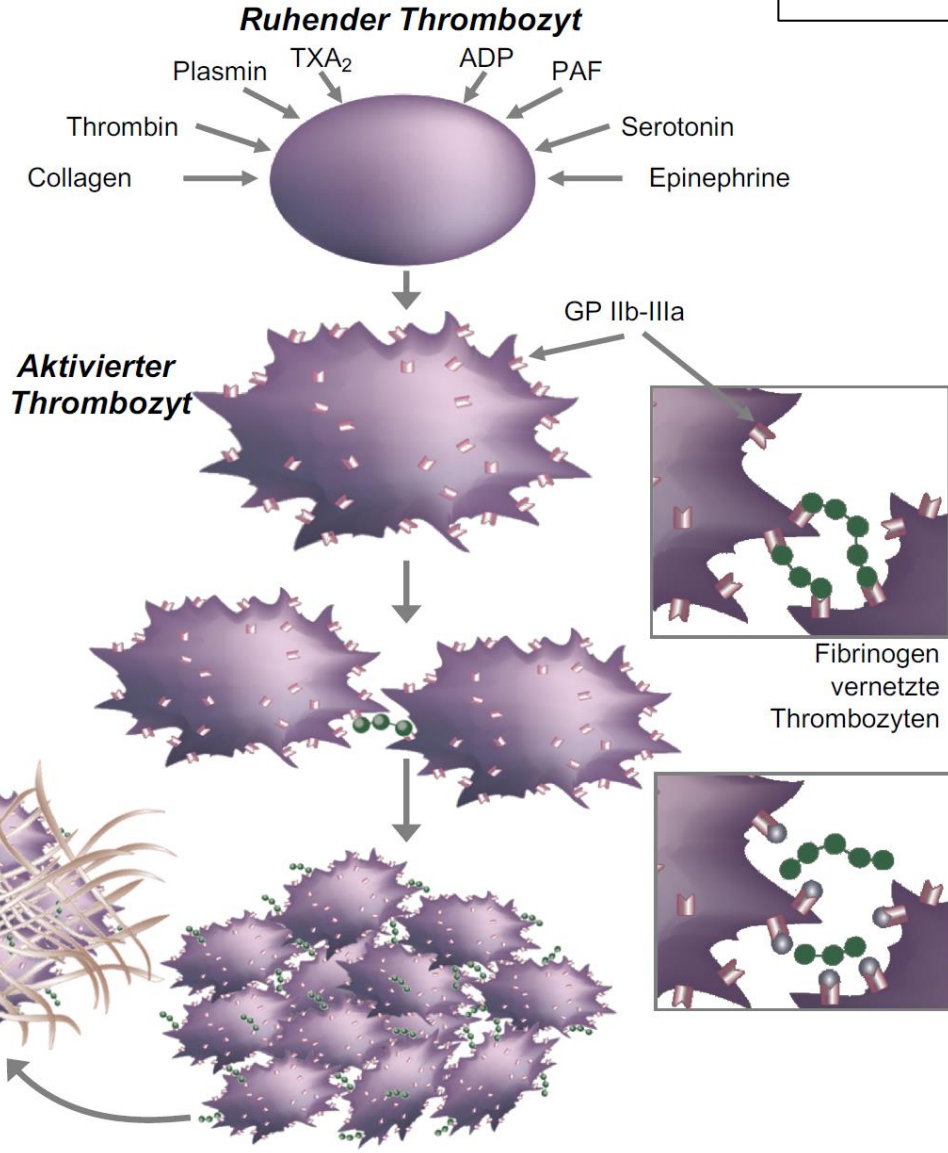


Prozesse der Hämostase

Plasmatische Gerinnung



Thrombozytenaktivierung



Thrombozyten-aggregation

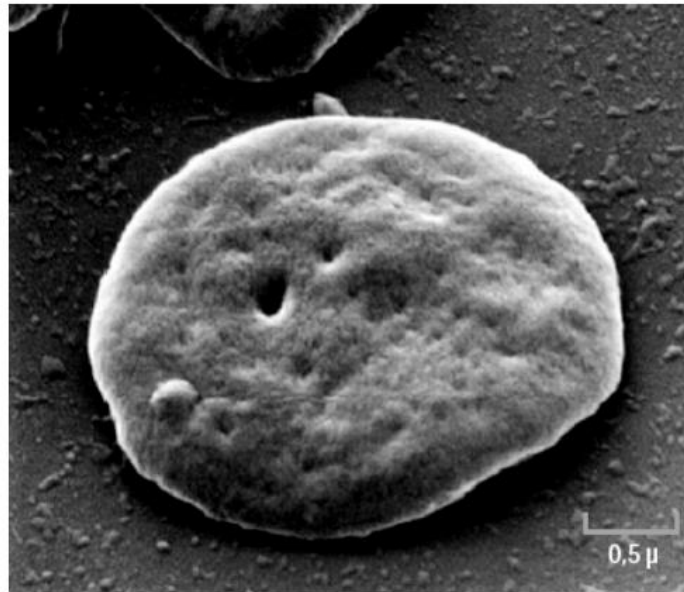
- AT III = Antithrombin III
- Xa = Faktor Xa
- PAF = Platelet Activating Factor
- TXA₂ = Thromboxan A₂
- ADP = Adenosine Diphosphate

stabiler Thrombus

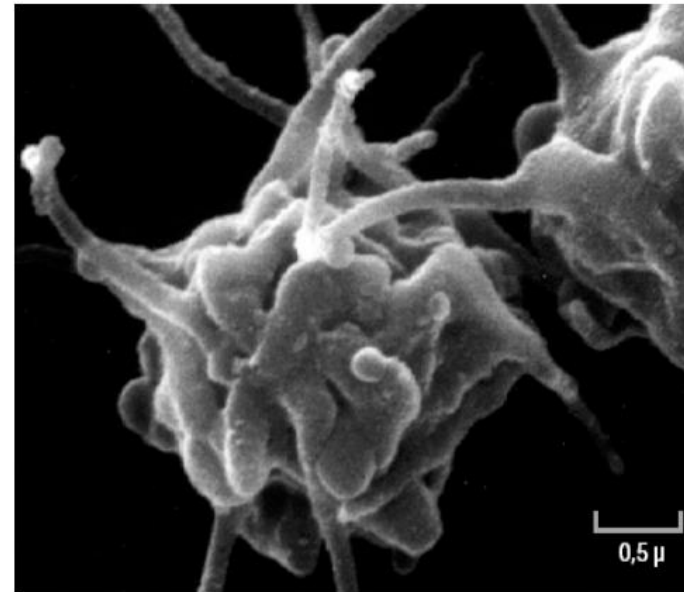
instabiler Thrombus

Prozesse der Hämostase

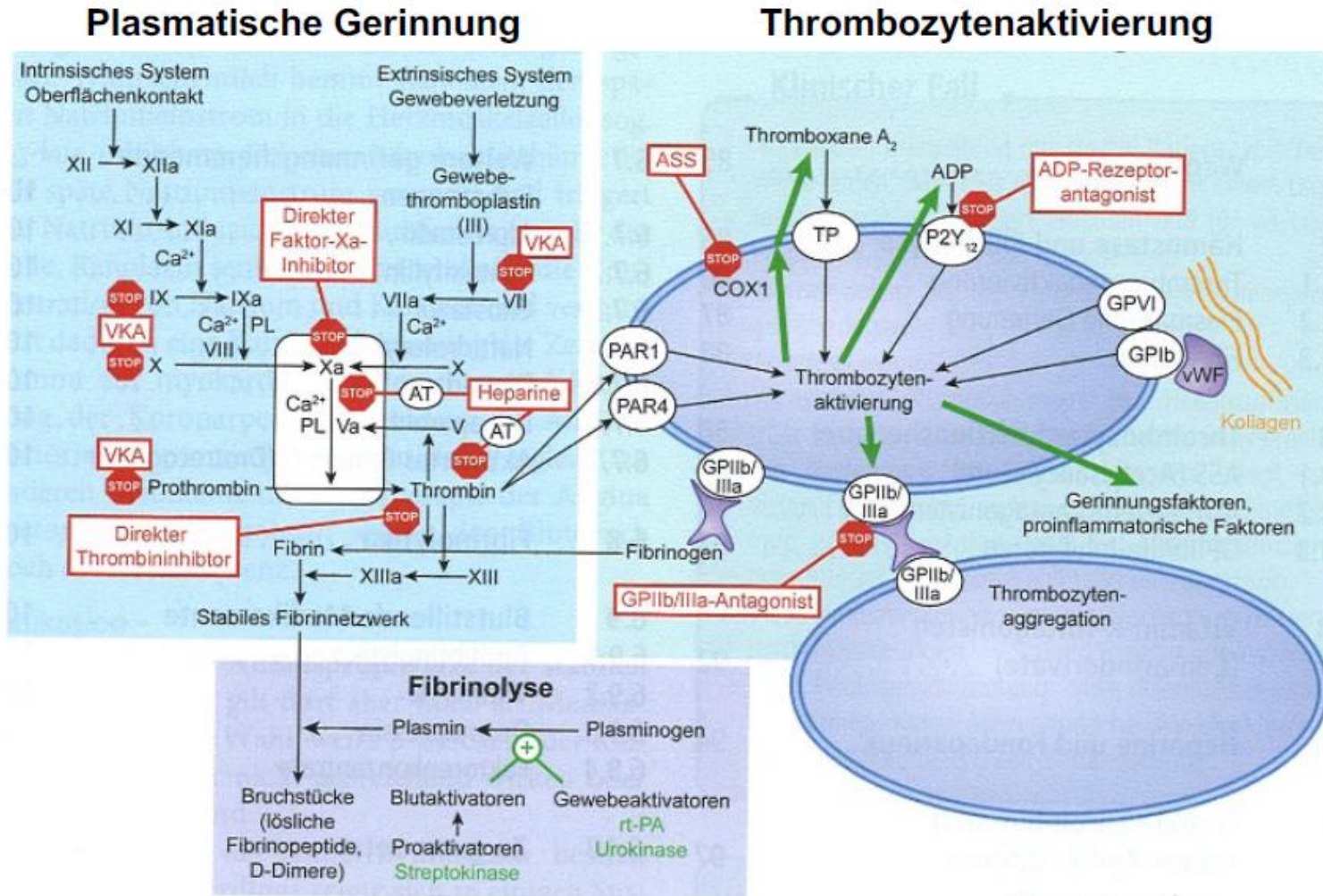
Ruhender Thrombozyt



Aktivierter Thrombozyt



Prozesse der Hämostase und Fibrinolyse: Pharmakologische Angriffspunkte



Thrombenbildung und Intervention

Bildung des „**Weiß**en“ Thrombus (Thrombozyten)

Verantwortlich für **arterielle Thromben**

Ursache:

Endotheldefekt, zB. Plaqueruptur beim Myokardinfarkt

Defekte zeigen sich u.a. als Petechien an der Haut

Adhäsion aktivierter Thrombozyten



Indikationen:

Koronare Herzkrankheit

Zerebralsklerose: Schlaganfall

Periphere arterielle Verschlusskrankheit

Intervention:

Hemmung der Thrombozytenaggregation

Bildung des „**Roten**“ Thrombus durch plasmatische Gerinnung (**Erys, Fibrin** u.a.)

Verantwortlich für venöse Thromben

Ursache:

Stasis, Hyperkoagulabilität, z.B. bei VHF, Venenthrombose

Defekte zeigen sich u.a. als flächige Einblutungen

(Sugillationen) an der Haut und als Gelenkblutungen

Aktivierung der Gerinnung

Indikationen:

Tiefe Beinvenenthrombose

Lungenembolie

Vorhofflimmern



Intervention:

**Hemmung der plasmatischen Gerinnung:
Antikoagulanzen**

Natürliche Mechanismen der Blutgerinnungshemmung



Antithrombin: von Leberzellen synthetisiert und sezerniert, bindet an Serin-Protease und inaktiviert sie (Thrombin und Factor Xa)



Prostazyklin und NO werden von Gefäßendothel freigesetzt und unterdrücken die Thrombozytenaktivierung



Heparansulfat: aktiviert Antithrombin

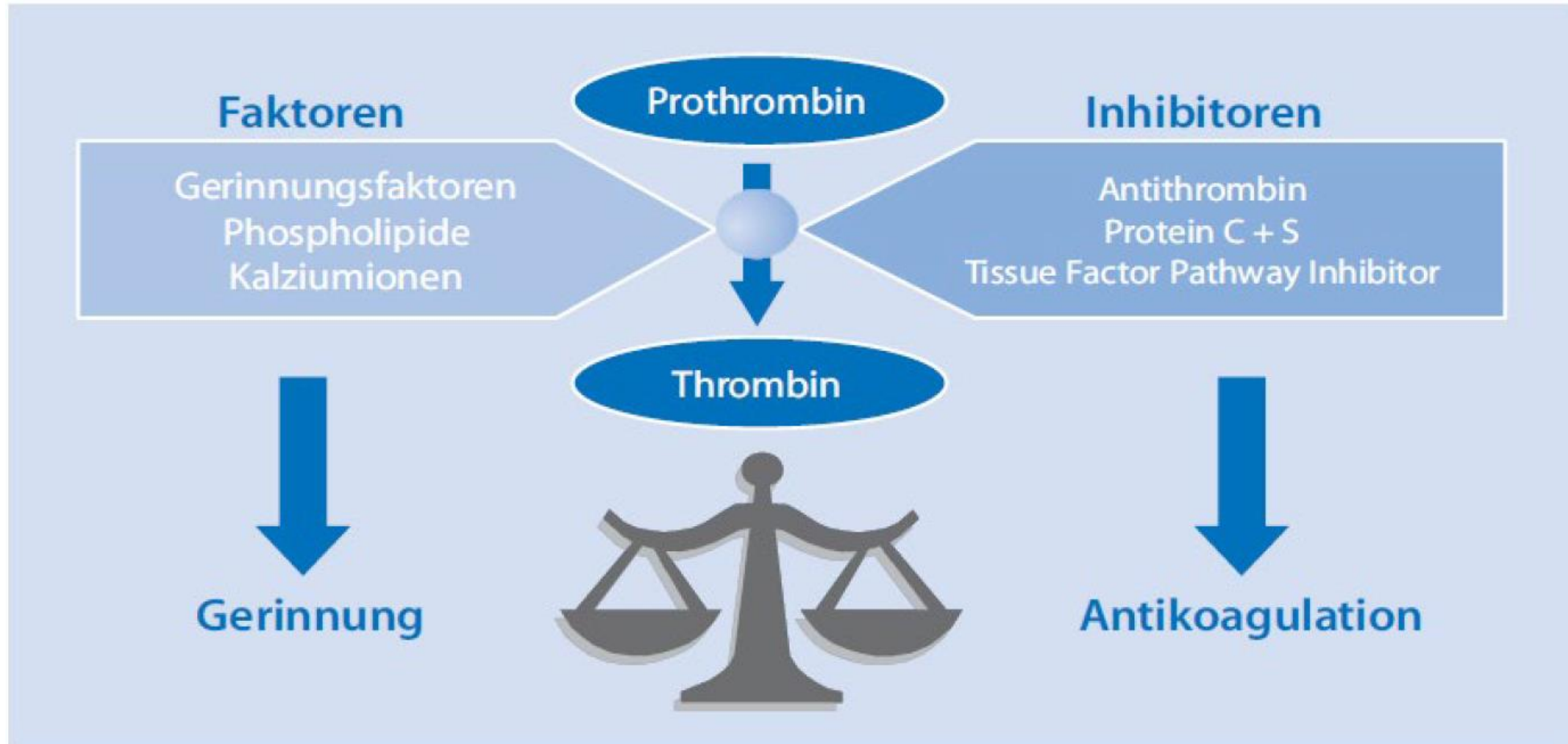


Thrombomodulin: aktiviert Protein C/S, einen Hemmer der FV und FVIII



Fibrinolyse: Die proteolytische Aktivität von Plasmin sorgt für Auflösung der fibrinhaltigen Blutgerinnsel. Plasminogen bindet mit hoher Affinität an Fibrin und wird dort durch zwei Serin-Proteasen, den Gewebe-Plasminogen-Aktivator und die Urokinase zu Plasmin aktiviert.

Physiologisches Gleichgewicht der Gerinnung



Substanzen, die in die Blutgerinnung eingreifen

	Arzneistoffgruppe	Arzneistoff	
Thrombozyten- aggregation	Irreversible Cyclooxygenase-Inhibitoren (Irreversible COX-Inhibitoren)	Acetylsalicylsäure (ASS)	Verhütung arterieller Thromben und deren Komplikationen
	P2Y ₁₂ -ADP-Rezeptor-Antagonisten (P2Y ₁₂ R-Antagonisten)	Clopidogrel, Prasugrel Ticagrelor	
	Glykoprotein (GP)-Iib/IIIa-Antagonisten	Abciximab, Eftifibatib, Tirofiban	
Plasmatische Gerinnung	Unfraktionierte Heparine (UFHs)	Heparin	<u>Antikoagulanzen</u> Prophylaxe und Therapie thrombo-embolischer Prozesse -direkte AK (interagieren mit den Gerinnungsfaktoren) -indirekte AK (hemmen die Biosynthese von Gerinnungsfaktoren)
	Niedermolekulare Heparine (NMHs)	Enoxaparin	
	Heparinoide	Fondaparinux	
	Heparin-Neutralisatoren	Protamin	
	Thrombin-Inhibitoren	Argatroban, Dabigatran	
	Faktor-Xa-Inhibitoren	Rivaroxaban, Apixaban	
	Neutralisatoren von Thrombin-Inhibitoren	Idarucizumab	
	Neutralisatoren von Faktor-Xa-Inhibitoren	Andexanet alfa	
	Vitamin-K-Antagonisten (VKAs)	Phenprocoumon	
	Gewebeplasminogen-Aktivatoren	Alteplase	

Hemmstoffe der Thrombozytenaggregation

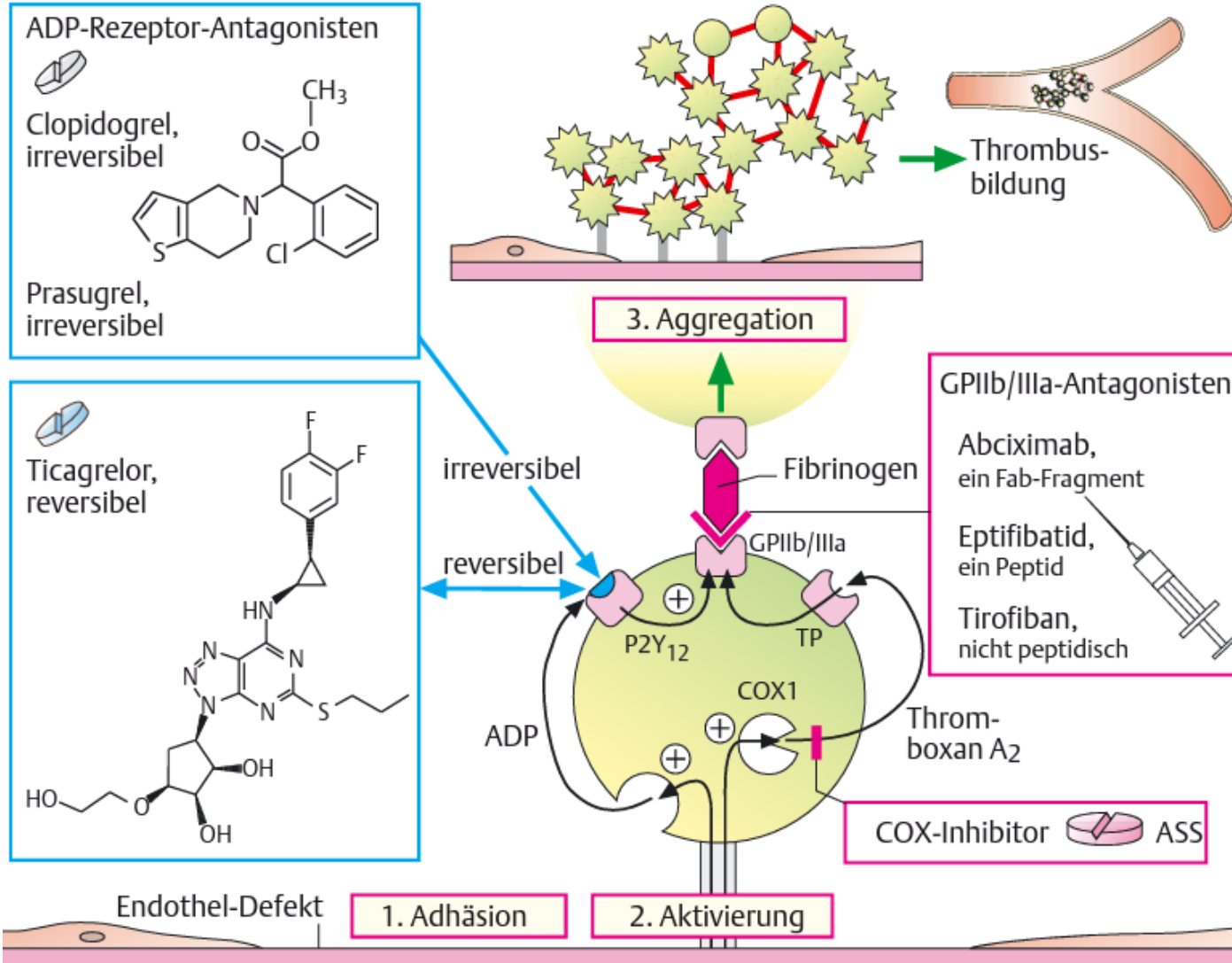
Die Aktivierung der Thrombozyten ist entscheidender Bedeutung für die Entstehung arterieller Thrombosen. Besonders bei Artherosklerose können Thrombozytenaggregationshemmer eine Thrombozytenaktivierung und damit arterielle Thrombosen verhindern.

- **COX-Inhibitoren (Acetylsalicylsäure, ASS)**
- **ADP-Rezeptor-Antagonisten (Clopidogrel, Prasugrel)**
- **Glykoprotein (GP)-IIb/IIIa-Antagonisten (Abciximab, Eftifibatib, Tirofiban)**

Thrombozytenaggregationshemmer

ADP Hemmstoffe:

-hemmt selektiv die Bindung von ADP an dessen Thrombozyten-Rezeptoren P2Y1 und P2Y12



Glykoprotein-(GP)IIb/IIIa-Antagonisten:

-TZ haben GPIIb/IIIa Rezeptoren auf der Oberfläche und binden Fibrinogen nach Aktivierung
-Fibrinogen bildet Brücken zwischen aktivierten TZ und induziert einen Plättchenthrombus

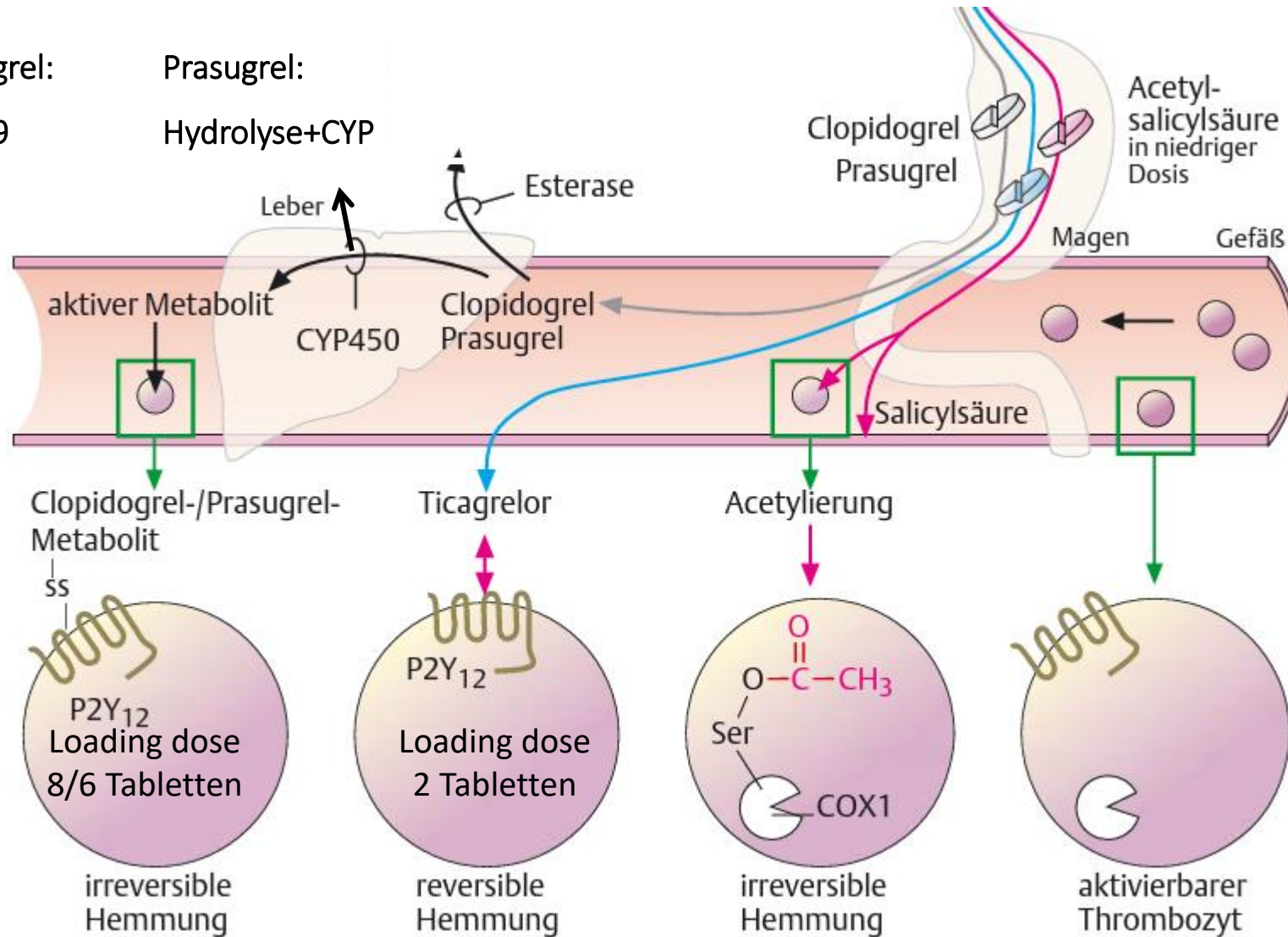
Cyclooxygenasehemstoffe:

-Acetylierung von Plättchenmembran und Plasmaproteinen
-irrv. Hemmung der COX1

Thrombozytenaggregationshemmer

Clopidogrel:
CYP2C19

Prasugrel:
Hydrolyse+CYP

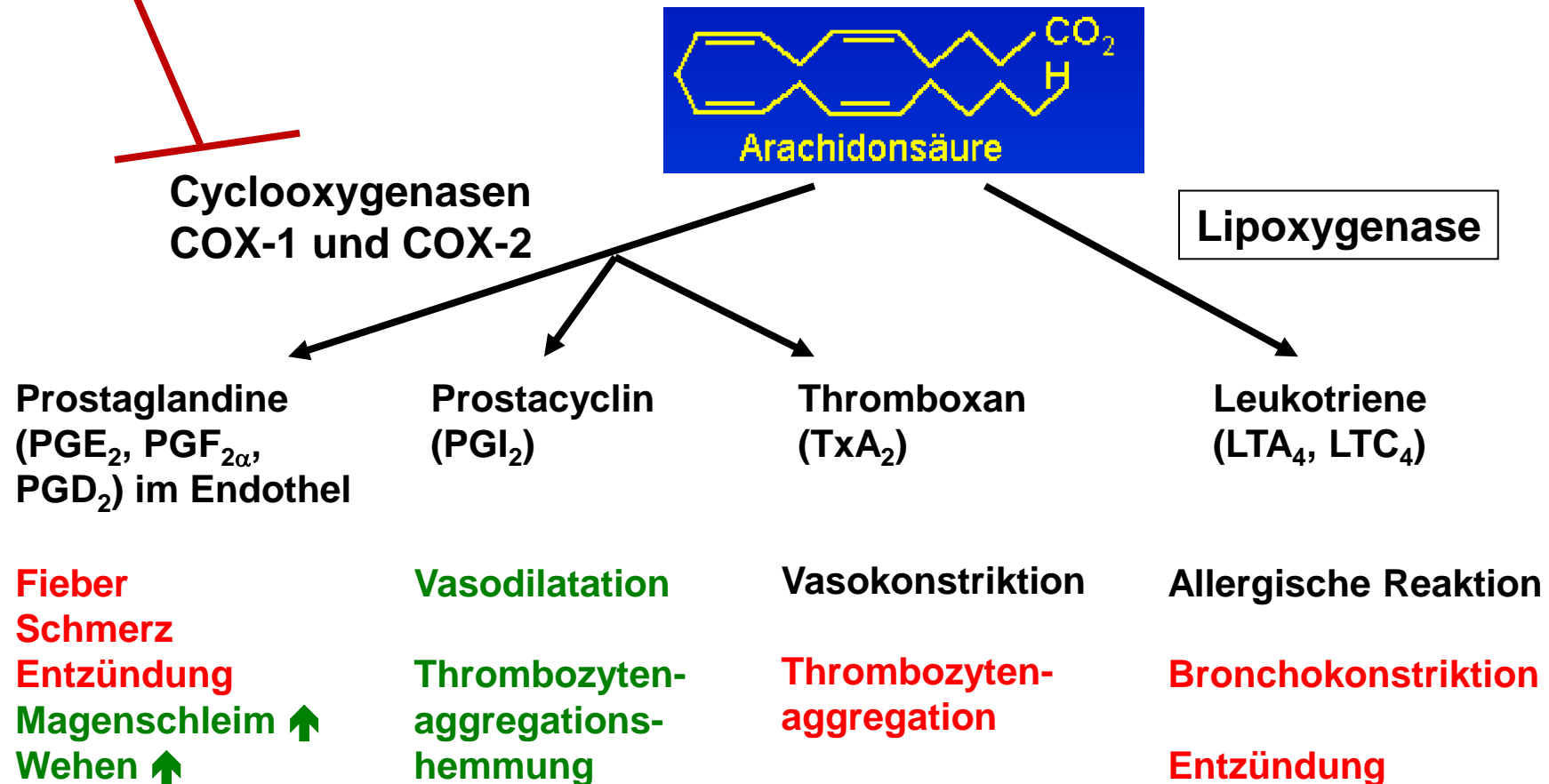


Kombination ADP-Rezeptor Antagonist mit ASS = **duale Plättchenhemmung**

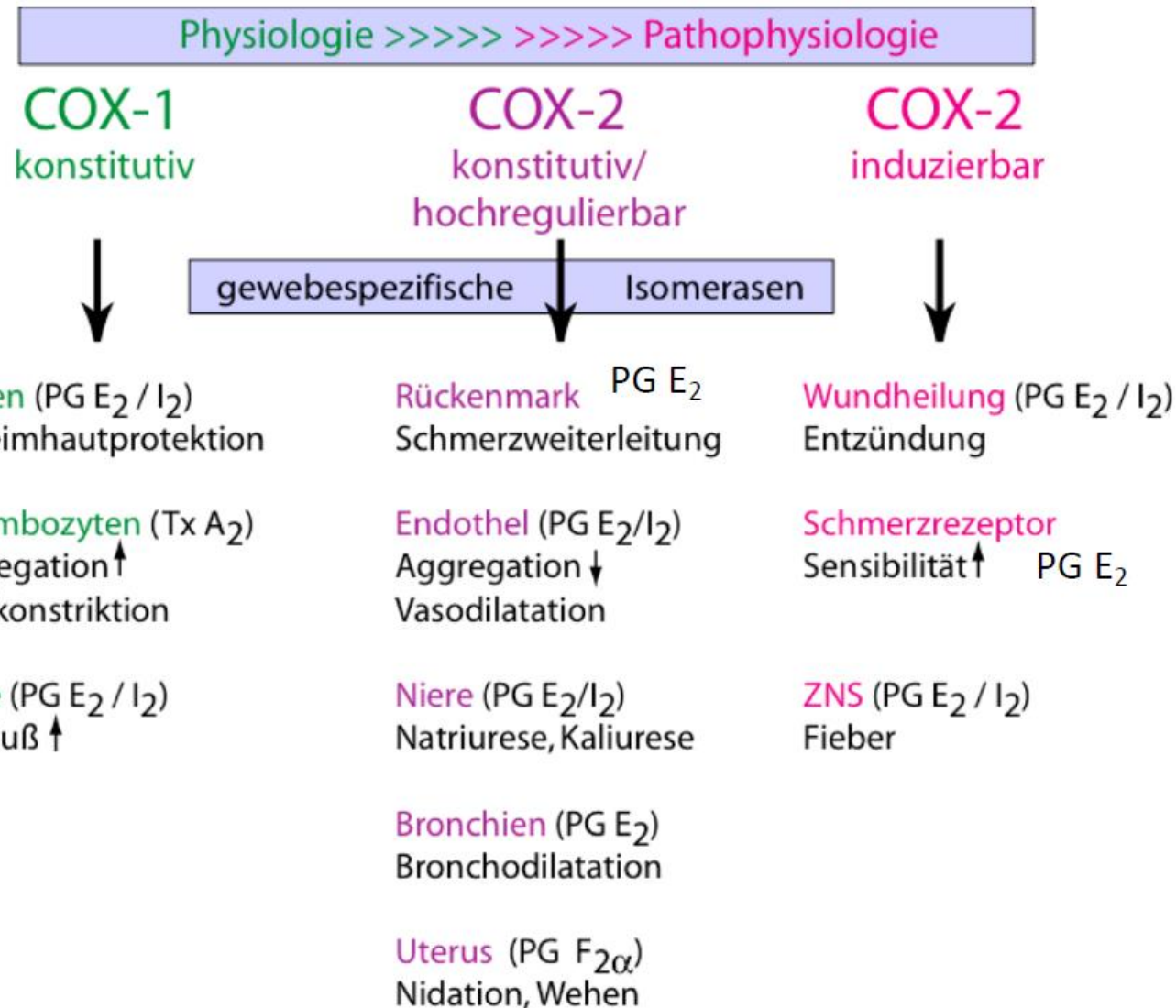
Akutes Koronarsyndrom

Wirkung der Cyclooxygenase-Inhibitoren

ASS: irreversible Hemmung der COX1 durch Acetylierung der für die Dauer der Thrombozytenlebenszeit (ca. 7 Tage), da kein Zellkern zur Neusynthese der COX



COX-Isoenzyme und deren vermittelte Funktionen

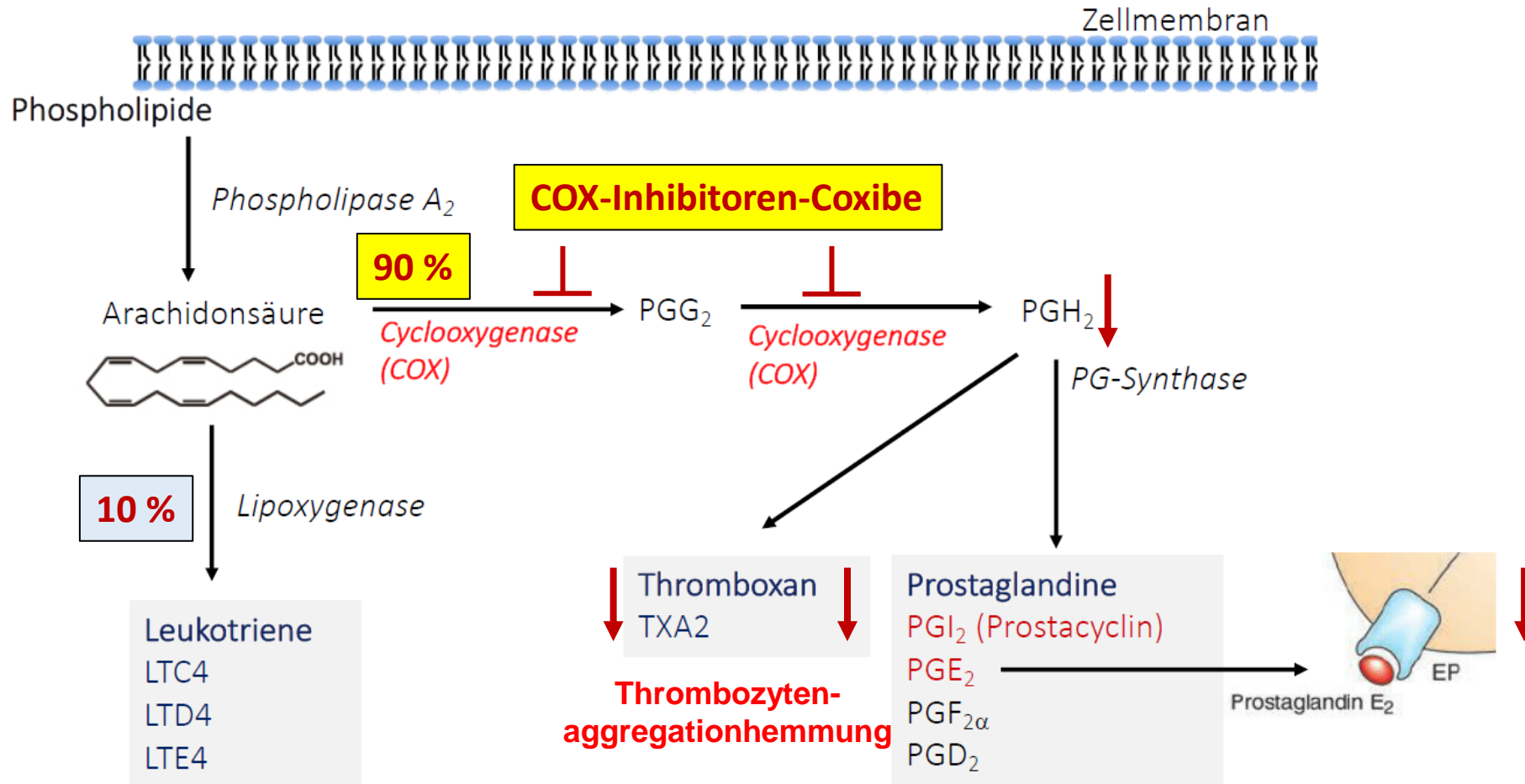


Die über **Cox-1** gebildeten Prostaglandine vermitteln überwiegend die in jedem gesunden Organismus erwünschten Wirkungen wie zB.

Magenschleimhautschutz, Plättchenaggregation, Nierenmarksdurchblutung

Die **Cox-2** wird bei Entzündungen gebildet (wird aber in Niere und Gefäßen zB auch konstitutiv exprimiert). Die Bildung von Prostaglandinen wird katalysiert und die Freisetzung anderer Entzündungsmediatoren erleichtert.

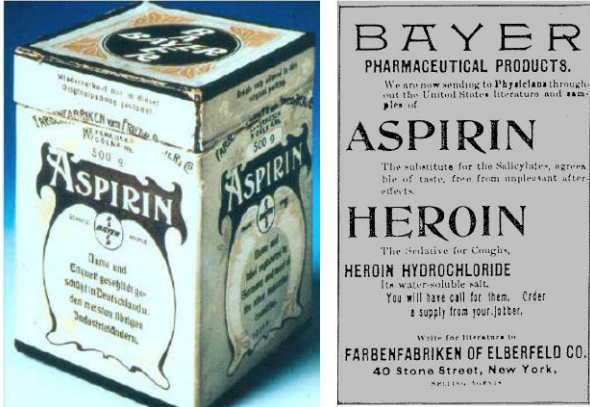
Wirkungsmechanismus COX-Hemmung



WM von ASS: irreversible Hemmung der Cyclooxygenase der Plättchenmembran und der Plasmaproteine -> Hemmung der Synthese von **Thromboxan A₂** (>90%)

Acetylsalicylsäure (ASS, Aspirin)

analgetisch, antipyretisch, antiphlogistisch



- 1897: Herstellung von reiner Acetylsalicylsäure im Bayer- Stammwerk in Elberfeld
- 1971 Aufklärung des Wirkmechanismus durch John Vane, Nobelpreis 1981

Indikation

- Schmerzen
- Fieber

Thrombozytenaggregationshemmer der ersten Wahl:

- bei akutem Herzinfarkt, instabiler Angina pectoris, nach koronaren Interventionen
- Sekundärprävention bei KHK, pAVK, zerebrale Durchblutungsstörung
- Sonderfall: entzündungshemmend beim Kawasaki-Syndrom (hochdosiert)

Dosierung: Wirkung von ASS ist dosisabhängig:

- 100-300 mg/d: **Thrombozytenaggregationshemmung** (erst nach 5-7 Tagen normalisiert, Standarddosis 100 mg/Tag)
- 1-3 g/d: **analgetisch, antipyretisch**
- 3-6 g/d: **antiphlogistisch** (chron. entzündl. Erkrankungen)

Nebenwirkungen:

Blutungen, Magen-Darm-Beschwerden, Ulcera, allerg. Reaktionen

Kontraindikationen:

Drittes Trimenon, Wehenhemmung, vorzeitiger Schluss des Duct. art. Botalli

Kindern <12 Jahren mit Virusinfekt: führt zum Reye-Syndrom (akute Enzephalopathie, die oft 3-5 Tage nach einer Infektion des oberen Respirationstraktes und Einnahme von ASS auftritt)

Inhibitoren des ADP-Rezeptors – Clopidogrel und Prasugrel

Substanz: Clopidogrel, Prasugrel; gehören zur Gruppe der Thienopyridine

Indikation:

Clopidogrel:

- bei Myokardinfarkt, ASS-Unverträglichkeit, KHK-Hochrisikopatienten,
- zur Sekundärprophylaxe nach koronaren Stents, Apoplex, pAVK

Prasugrel: bislang zugelassen bei ACS mit PCI in Kombination mit ASS.

PK: Applikation oral als inaktives pro-drug, in der Leber CYP450-abhängige Verstoffwechslung zum aktiven Metaboliten

WM: Hemmung der ADP-abhängigen Thrombozytenaktivierung durch irreversible Blockierung der ADP-Rezeptoren, wodurch die Thrombozytenaggregation gehemmt wird

Nebenwirkungen

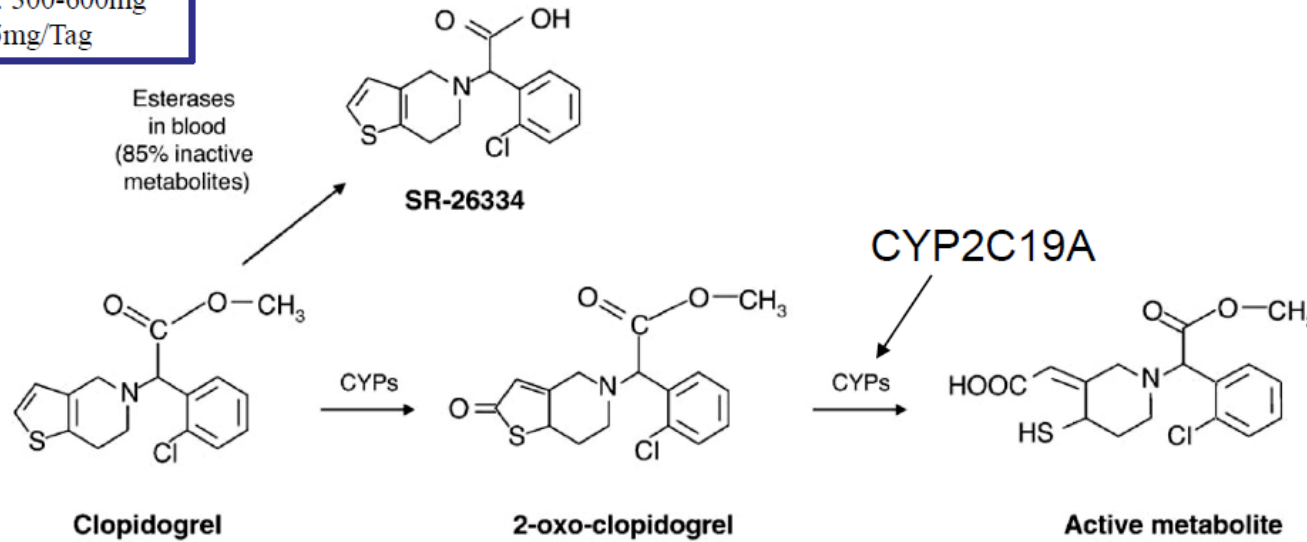
- Blutungen, Kopfschmerz, Übelkeit, Durchfall, Neutropenie (sehr selten)

Kontraindikationen

- schwere Leberfunktionsstörungen, akute Blutungen

Inhibitoren des ADP-Rezeptors – Clopidogrel versus Prasugrel

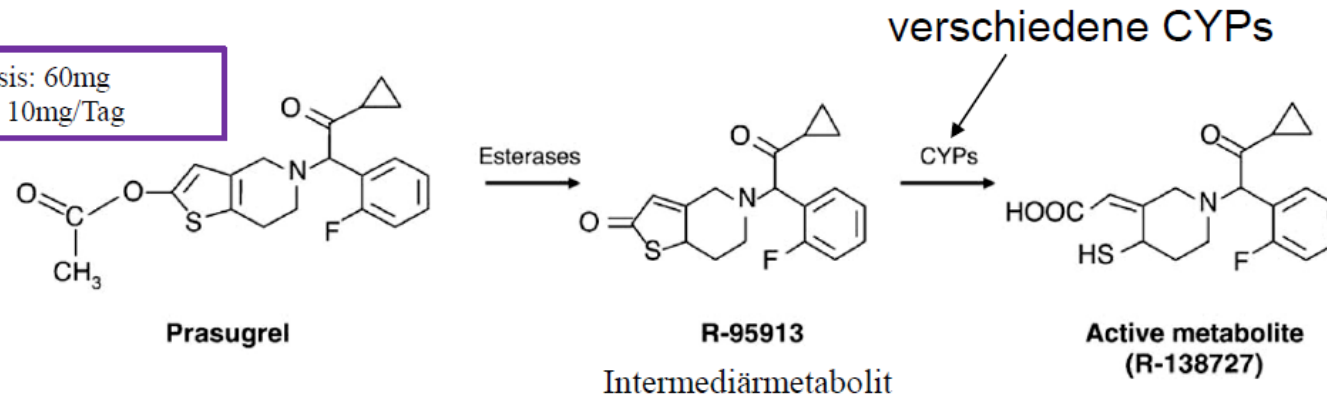
Aufsättigungsdosis: 300-600mg
Erhaltungsdosis: 75mg/Tag



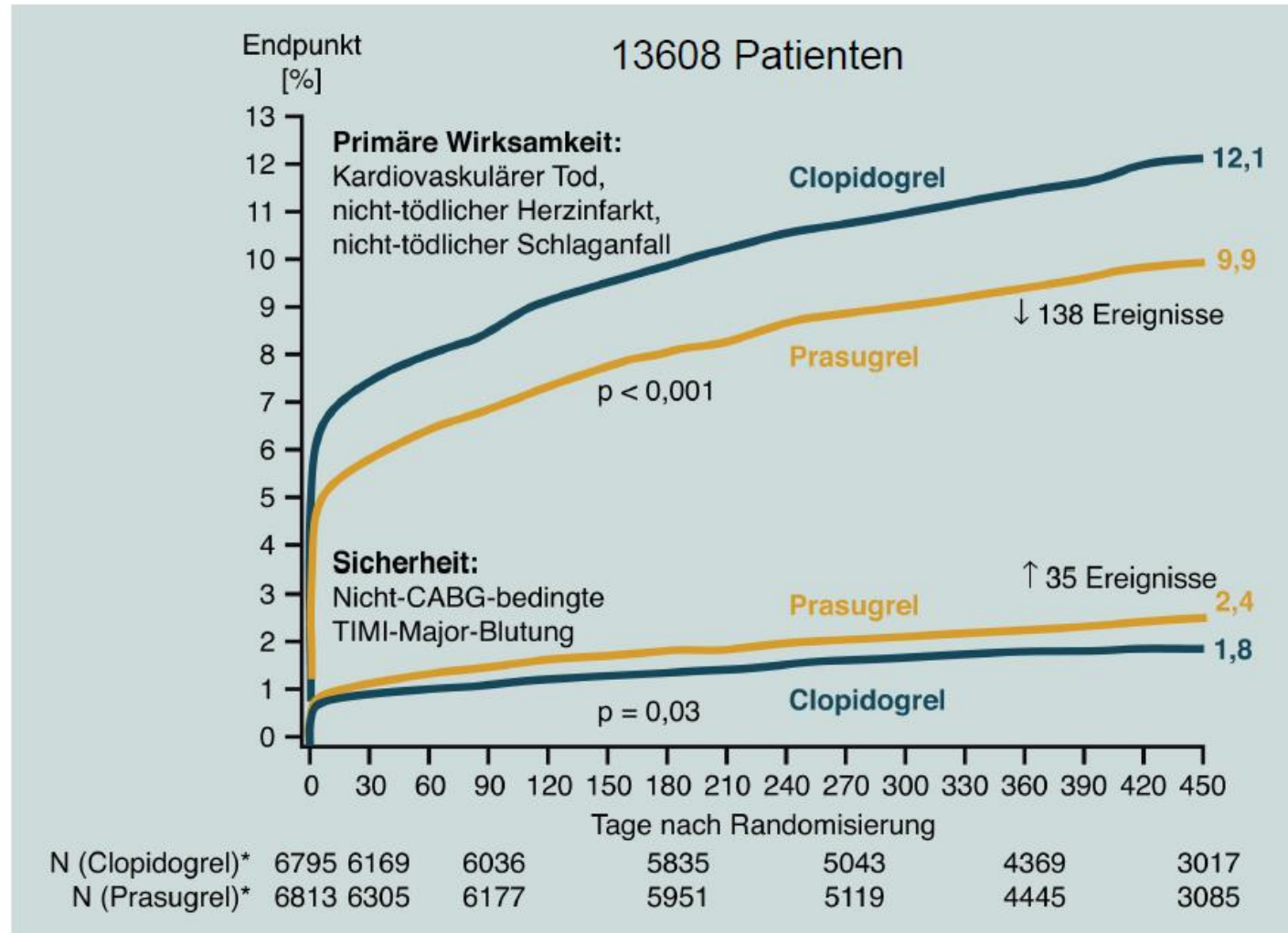
Prodrugs:

**Aktivierung über
Esterasen und/oder
CYP-Enzyme**

Aufsättigungsdosis: 60mg
Erhaltungsdosis: 10mg/Tag



TRITON-TIMI 38: Prasugrel vs. Clopidogrel bei Patienten mit akutem ACS



https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa0706482?url_ver=Z39.882003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dwww.ncbi.nlm.nih.gov

- Prasugrel senkt im Vergleich zu Clopidogrel die Gefahr eines Re-Infarkts
- Prasugrel erhöht im Vergleich zu Clopidogrel das Blutungsrisiko

Clopidogrel vs. ASS

CAPRIE-Studie untersuchte Art und Häufigkeit von Nebenwirkungen:

	Alle Ereignisse		Schwere Ereignisse	
	Clopidogrel	ASS	Clopidogrel	ASS
Exanthem	6,02	4,61*	0,26	0,10*
Diarrhö	4,46	3,36*	0,23	0,11
Dyspepsie/ Schwindel/				
Erbrechen	15,01	17,59*	0,97	1,23
Intra- kraniale Blutung	0,35	0,49	0,31	0,43
GI-Blutung	1,99	2,66*	0,49	0,71*
Leber- funktions- störung	0,35	0,49	0,31	0,43

Clopidogrel 75 mg/Tag (n = 9599) oder ASS 325 mg/Tag (n = 9586)

*p < 0,05 für alle Ereignisse

CAPRIE Steering Committee. Lancet 348 (1996), 1329–1339.

Glykoprotein IIb/IIIa Antagonisten

Ind.: - Akutes Koronarsyndrom (nicht in Kombination mit Fibrinolyse)
- Hochrisiko - PCI

NW: Blutungen (die potentesten Thrombozytenaggregationshemmer)

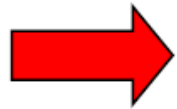
Substanz	Abciximab	Eptifibatid	Tirofiban
Gruppe	Antikörper	Heptapeptid	Tyrosin-Analog
Thrombozyten-gebundene $t_{1/2}$	Stunden-Tage	Sekunden	Sekunden
Plasma- $t_{1/2}$	Minuten	2,5 h	1,8 h
Drug-Receptor-Ratio	1,5-2,0	250-2500	>250
Dosisanpass. bei Niereninsuff.	nein	ja	ja
Reversibilität durch Thrombozyten	ja	nein	nein
Antigene Eigenschaften	ja	gering	gering

chimärer
Monoklonaler AK

synthetische Moleküle,
Arg/Lys-Gly-Asp-Sequenz, kompetitiv

Der therapeutische Nutzen der GPIIb/IIIa Rezeptorantagonisten wird in neuen Studien vom vermehrten Auftreten von Blutungskomplikationen aufgehoben.

Thrombozytopenien (Abciximab)



Nur bestimmten Indikationen vorbehalten.

Abciximab

- PTCA
- instabile Angina pectoris bei geplanter Koronarintervention.

Eptifibatid und Tirofiban

- Akutes Koronarsyndrom.

KI:

Bei erhöhter Gefahr innerer Blutungen

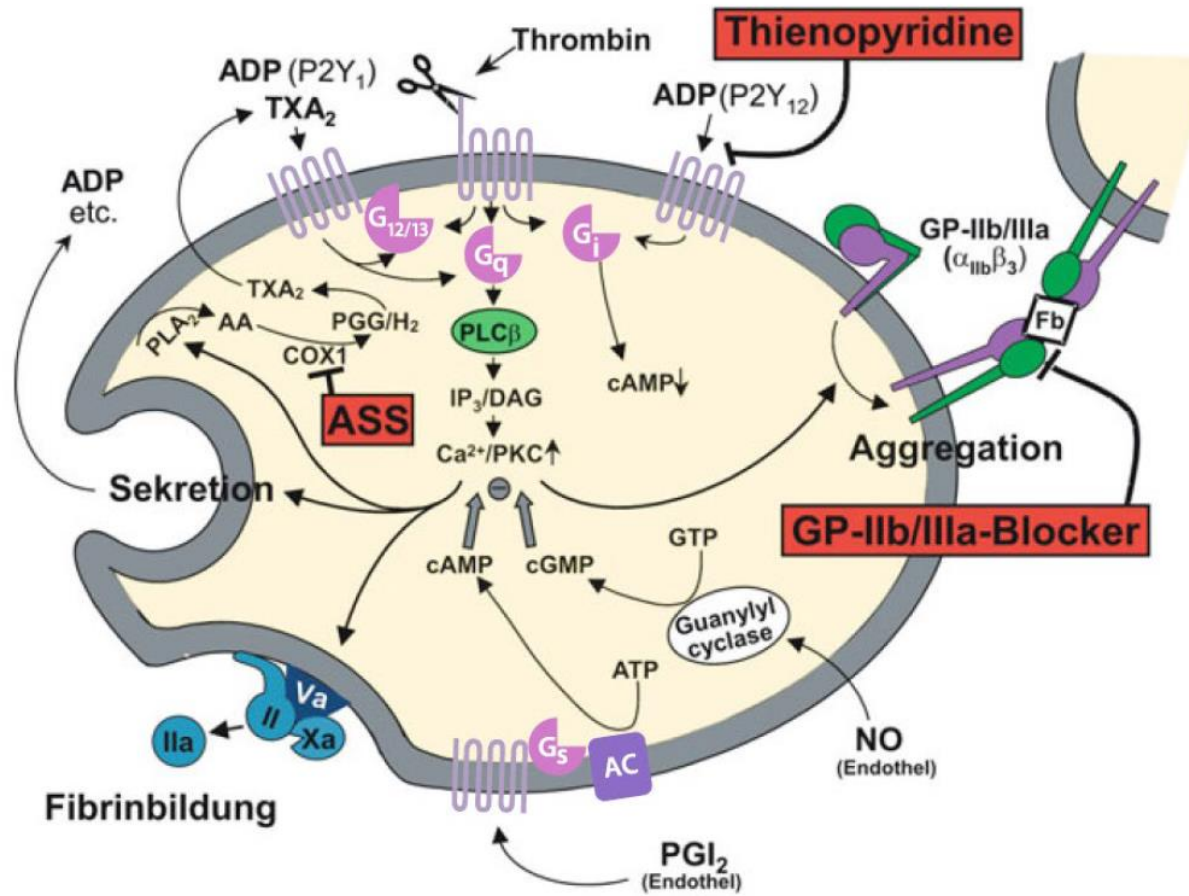
Bei schwerer Niereninsuffizienz kontraindiziert (Eptifibatid)

Tirofiban Dosisanpassung

Thrombozytenaggregationshemmer: Therapeutische Angriffspunkte am Thrombozyten

ADP Hemmstoffe:

-hemmt selektiv die Bindung von ADP an dessen Thrombozyten-Rezeptoren P2Y1 und P2Y12



Cyclooxygenasehemmstoffe:

-Acetylierung von Plättchenmembran und Plasmaproteinen
-irrv. Hemmung der COX1

Glykoprotein-(GP)IIb/IIIa-Antagonisten:

-TZ haben GPIIb/IIIa Rezeptoren auf der Oberfläche und binden Fibrinogen nach Aktivierung
-Fibrinogen bildet Brücken zwischen aktivierten TZ und induzierten Plättchenthrombus

Antikoagulanzen : echte Gerinnungshemmer

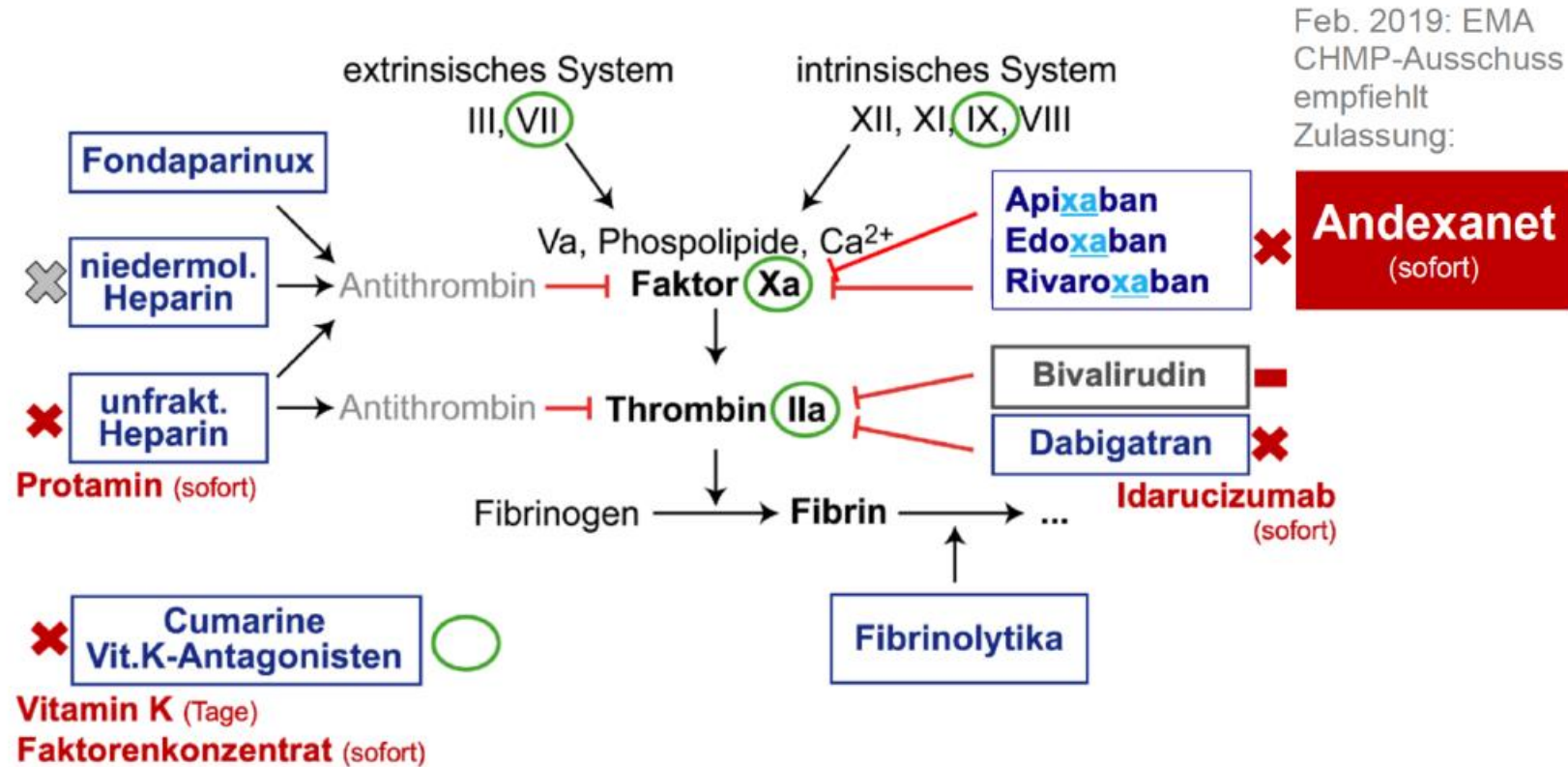
Als **Antikoagulanzen** werden Pharmaka bezeichnet, die zur **Fibrinbildung führende Prozesse der plasmatischen Gerinnung hemmen.**

Antikoagulanzen werden zur Prävention und Behandlung arterieller und venöser Thrombosen eingesetzt.

Antikoagulanzen können vier grundsätzlichen Wirkprinzipien zugeordnet werden:

1. Aktivatoren von Antithrombin III (Heparine, Pentasaccharide)
2. Faktor-IIa-(Thrombin)-Inhibitoren (Hirudine, Argatroban, Dabigatranetexilat)
3. Vitamin-K-Reduktase-Hemmer (Cumarin)
4. Faktor-Xa-Inhibitoren (Rivaroxaban, Apixaban)

Gerinnungskaskade und Antikoagulanzen



X = antagonistierbar **X** = partiell antagonistierbar **■** = nicht antagonistierbar

Antikoagulanzen: Heparin

S	Polysaccharid aus Glucosamin + Hexurinsäure(n), MW 4 - 40kDa (im Mittel 15 kDa)
Wm	Komplexbildung mit Antithrombin III → verstärkt dessen Wirkung → Inaktivierung zahlreicher Gerinnungsenzyme: Thrombin, Faktoren Xa, (XIIa, XIa, IXa)
Pk	- Applikation i.v. oder s.c.
Do	- Prophylaxe oder niedrig dosierte Therapie: 2-3x 5.000 IE s.c./Tag - Therapie (Thrombose, Embolie): 20.000-40.000 IE i.v./Tag
NW	Blutungen (Protaminsulfat zur Antagonisierung), Allergie, Thrombozytopenie (HIT), Osteoporose, Haarausfall
KI	offene Wunden, Uterusblutungen, Magen-Darm-Ulcera, Hypertonie, ZNS-OPs
Ind	Thromboseprophylaxe, -therapie, Verbrauchskoagulopathie, Embolie, Herzinfarkt, Operationen mit Herz-Lungen-Maschine u.a.

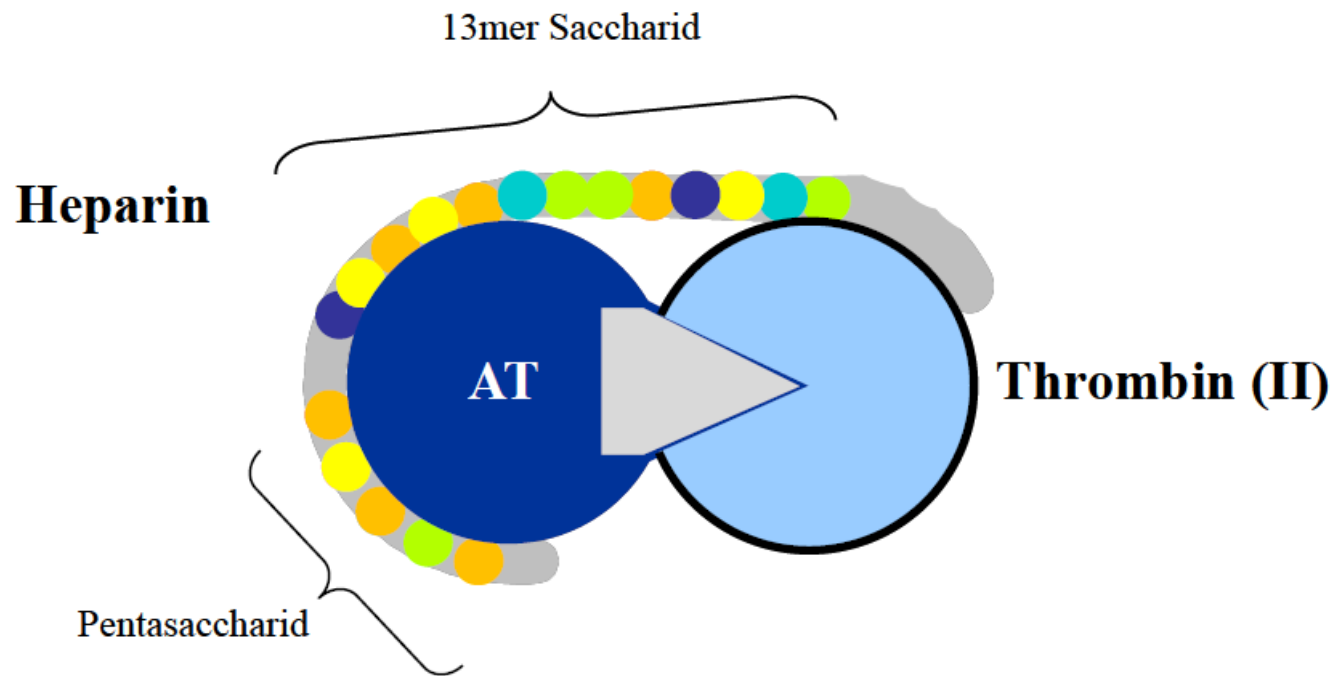
Antikoagulanzen: Heparin

S

Polysaccharid aus Glucosamin + Hexurinsäure(n), MW 4 - 40kDa
(im Mittel 15)

Wm

Komplexbildung mit Antithrombin III → verstärkt dessen Wirkung



Die Aktivierung von Anti-Thrombin erfolgt durch ein Pentasaccharid im Heparin, dessen Bindung an Anti-Thrombin zur Konformationsänderung und so zur Aktivierung führt.

Thrombinhemmung erfordert:
Ternären Komplex aus **Heparin**,
Antithrombin und **Thrombin**

→ Inaktivierung zahlreicher Gerinnungsenzyme: Thrombin,
Faktoren Xa, (XIIa, XIa, IXa)

Unfraktioniertes vs. Niedermolekulares Heparin

	UFH	NMH
Molekulargewicht	4-40 kDa	4-9 kDa
Dosierung	nach PTT	nach Gewicht
Wirkdauer (HWZ)	2 h	4-6 h
Anti-IIa-Aktivität	+++	0
Anti-Xa-Aktivität	++	+++
Antagonisierbarkeit mit Protamin	sehr gut	partiell (rund 50%)
Elimination	hepatisch	renal → nicht bei NI
NW	- Blutungskompl. 1-5% - HIT II 0.5-2% - Osteoporose	1-3% sehr selten seltener

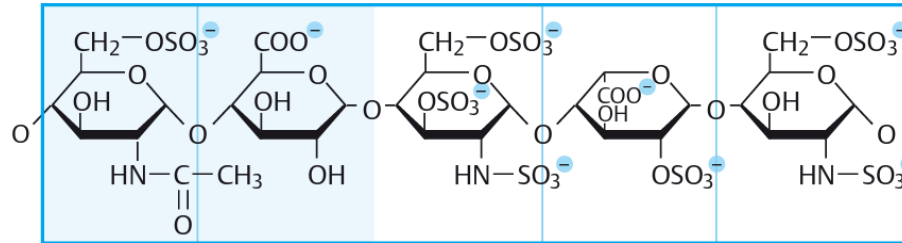
Fondaprinux (Heparinoiden)

S	Synthetisches Pentasaccharid
Wm	Komplexbildung mit Antithrombin III, selektive Inhibition von F-Xa;
PK	HWZ ca.18 h, BV 100%, renale Elimination
Do	1 x tgl. s.c.
NW	<ul style="list-style-type: none">- Blutungen aller Art (Risiko aber geringer als bei anderen Heparinen),- Thrombozytopenie (ähnlich häufig wie bei anderen Heparinen), aber keine HIT II,- erhöhte Leberenzyme;
KI	aktive Blutungen, bakterielle Endokarditis, NI (Krea-Clearance <20ml/min)
Ind	postop. Thromboseprophylaxe bei Hochrisikopatienten; Therapie der tiefen Beinvenenthrombose, Lungenembolie, akutes Koronarsyndrom; cave: keine Antagonisierungsmöglichkeit mit Protamin!

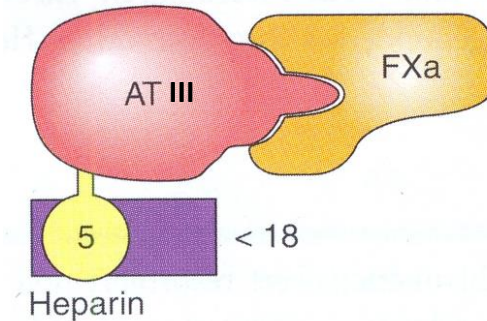
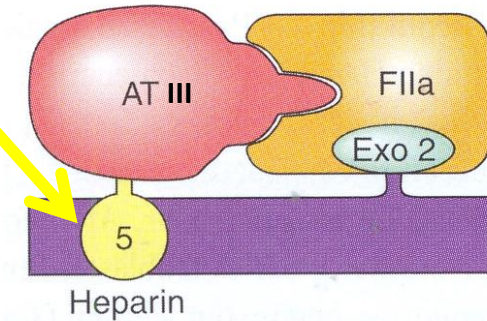
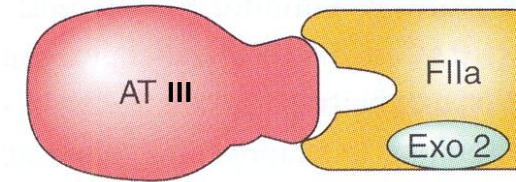
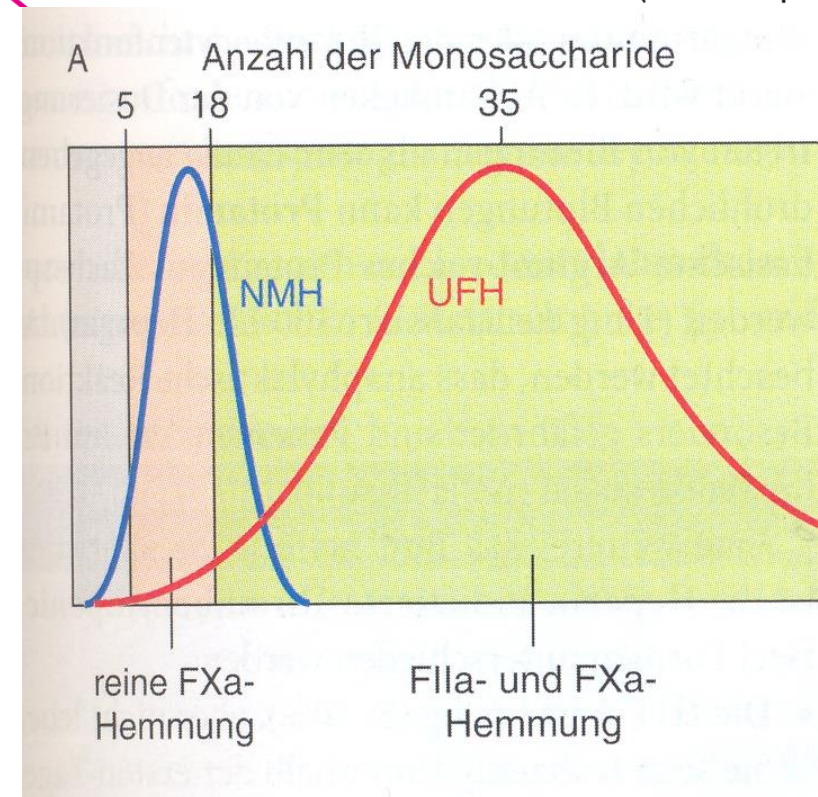
Wirkung der parenteralen Antikoagulantien

NMH: Niedermolekulares Heparin:
15 Zuckereinheiten

UFH: Unfraktioniertes Heparin:
35 Zuckereinheiten

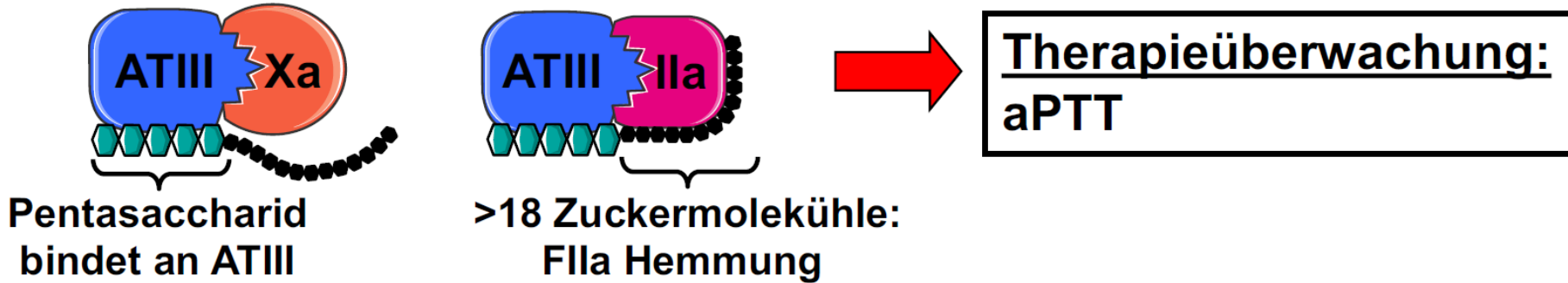


Pentasaccharid-Grundbaustein von Heparin
(= Fondaparinux)

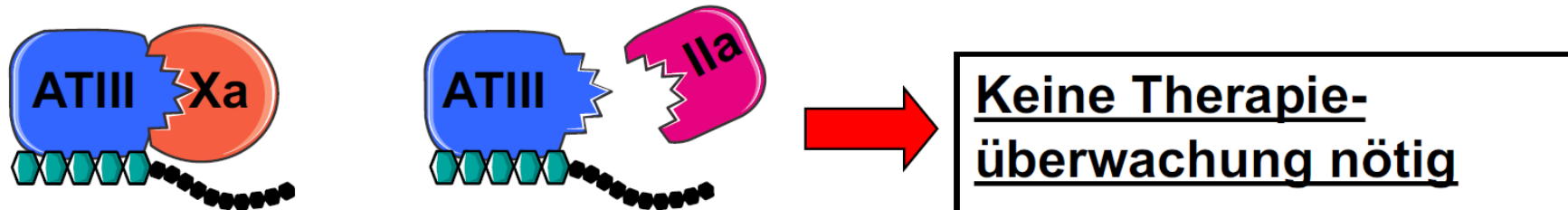


Fraktioniertes Heparin: Reduzierte FIIa Hemmung

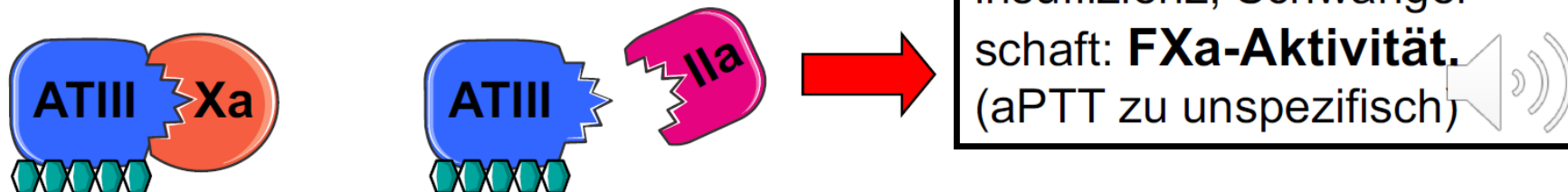
Unfraktioniertes Heparin (Ø 35 Zuckereinheiten)



Fraktioniertes Heparin (Ø 15 Zuckereinheiten)



Fondaparinux (= 5 Zuckereinheiten)

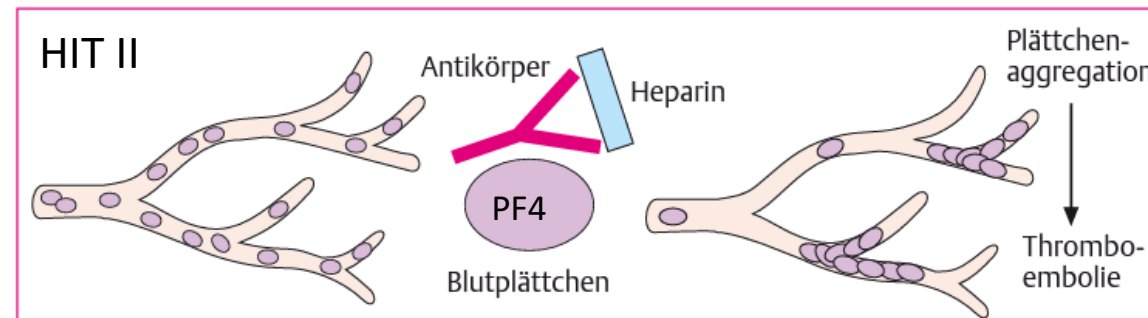


Unerwünschte Wirkungen Heparine

Blutungen (renale Elimination beachten, außer UFH), allergische Reaktionen

Heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT)

HIT I: Häufigkeit: 5-10%, früher Beginn (ersten 4 Tage); Senkung der Plättchenzahl um 20-30%, reversibel, komplikationslos



HIT II: Häufigkeit 0,5-3%, später Beginn (5-11 Tag); Senkung der Plättchenzahl bis auf 50.000/ μ l

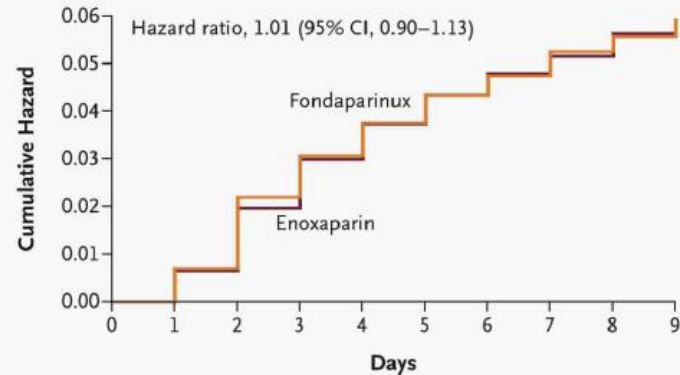
Therapie: sofortiges Abbrechen der Heparintherapie; antithrombotische Therapie mit direkten Thrombininhibitoren (z.B. Argatroban)

Merke! Argatroban: Niedermolekularer Thrombininhibitor, nur parenteral, hepatische Elimination, bei Patienten mit HIT II

Fondaparinux (Heparinoiden)

Fondaparinux versus Enoxaparin bei akutem Herzinfarkt

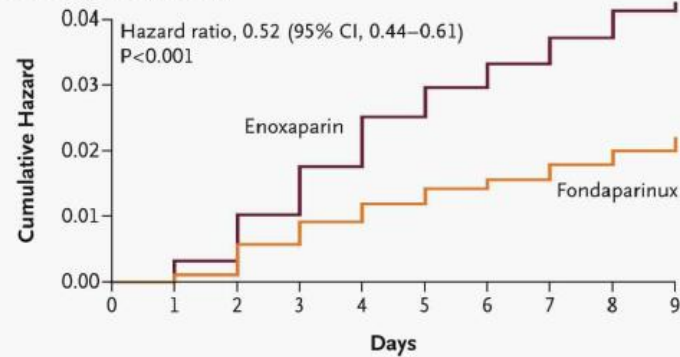
A Death, Myocardial Infarction, or Refractory Ischemia through Day 9



No. at Risk

Enoxaparin	10,021	9954	9824	9724	9652	9593	9550	9515	9470
Fondaparinux	10,057	9986	9836	9752	9684	9628	9589	9541	9510

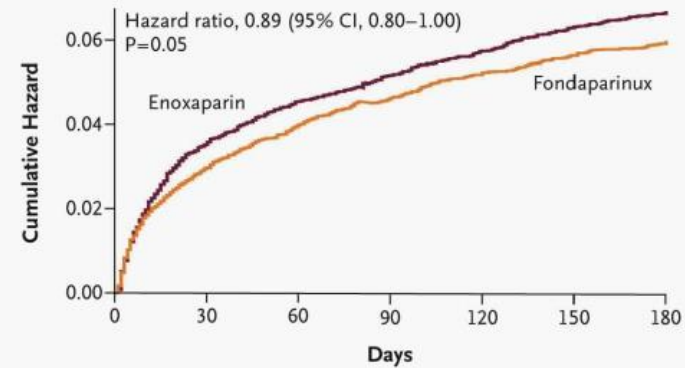
B Major Bleeding through Day 9



No. at Risk

Enoxaparin	10,021	9,979	9,871	9,774	9,682	9,625	9,575	9,527	9,478
Fondaparinux	10,057	10,028	9,951	9,884	9,838	9,796	9,773	9,738	9,709

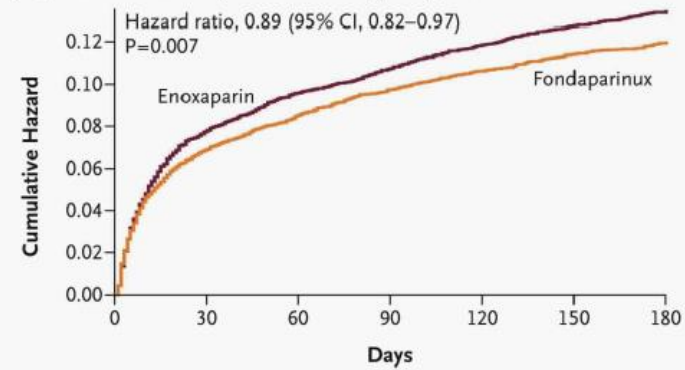
A Death through Day 180



No. at Risk

Enoxaparin	10,021	9673	9574	9495	8594	8506	8321
Fondaparinux	10,057	9762	9664	9585	8611	8549	8386

B Death, Myocardial Infarction, or Stroke through Day 180



No. at Risk

Enoxaparin	10,021	9274	9105	8985	8078	7971	7772
Fondaparinux	10,057	9390	9238	9110	8141	8053	7888

Orale Antikoagulanzen

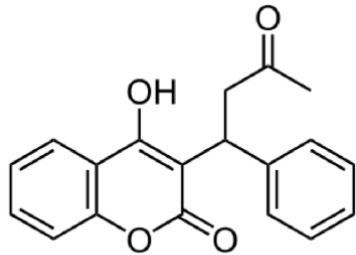
Table 3 Summary of the characteristics of currently available anticoagulant drugs

Characteristic	Warfarin	Oral			
		Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Mechanism of action	Vitamin K antagonist	Direct inhibition IIa	Direct inhibition Xa	Direct inhibition Xa	Direct inhibition Xa
Bioavailability (%)	80	6	66	62	80
Plasma half-life	20–60 h	12–14 h	8–15 h	10–14 h	7–10 h
Duration of action from last dose	48–96 h	48 h	24 h	24 h	24 h
Peak plasma concentration	Variable	2 h	2.5–4 h	1–2 h	1–3 h
Elimination	Metabolism	80% renal	25% renal	50% renal	50% renal, 50% hepatic
Drug interaction	CYP2C9, CYP3A4, CYP1A2	P-glycoprotein inhibitors	CYP3Y4, P-glycoprotein inhibitors	P-glycoprotein inhibitors	Strong CYP3A4 inhibitors or inducers and P-glycoprotein inhibitors

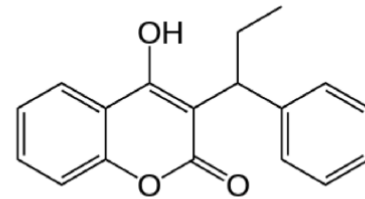
Orale Antikoagulanzen

Cumarin-Derivate

**WARFarin
(Coumadin®)**



**Phenprocoumon
(Marcumar®, Falithrom®)**



Wirkmechanismus:

Hemmung der Synthese Vitamin K abhängiger
Gerinnungsfaktoren (X, IX, VII, II) in der Leber

Orale Antikoagulanzen

Cumarin-Derivate

S	Phenprocoumon (Marcumar®), HWZ 150h Warfarin (Coumadin®), HWZ 37 - 50h
Wm	Hemmung der Vit. K-Epoxidreduktase → Hemmung der Synthese Vit. K-abhängiger Gerinnungsfaktoren (Faktoren II, VII, IX und X) in der Leber
Do	oral; initial 3 Tbl./d (= 3x3mg), ab 3. Tag Dosierung nach Quick-Wert bzw. INR; Zielwert: Quick ca. 15 - 35% ≈ INR 2,0 - 4,5
NW	Blutungen, Cumarin-Nekrosen, Haarausfall (reversibel), verzögerte Knochenheilung
KI	- Erhöhte Blutungsbereitschaft jeder Genese - Schwangerschaft, Stillzeit
Ind	Phlebothrombose, Vorhofflimmern, schwere Herzinsuffizienz, künstliche Herzklappenprothesen, Herzklappenfehler, rezidivierende Embolien
Ant	antagonisierbar mit Vitamin K (Konakion®) oral oder i.v.

Wirkmechanismus der Vitamin K-Antagonisten:

- Cumarine blockieren die Regenerierung von Vitamin-K-hydrochinon
- Damit wird die ψ -Carboxylierung von Glutamatresten verhindert
- Diese ist essentiell für die Biosynthese der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX, X (1972) sowie deren Antagonisten Protein C & S in der Leber

Orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten

Indikationen:

- Vorhofflimmern
- Tiefe Beinvenen-thrombose (Rezidiv)
- Lungenembolie
- Mechanischer Herzklappenersatz

Kontraindikationen:

- Blutungsneigung
- Schwangerschaft und Stillzeit
- u.a.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen:

- Blutungen! Cumarinnekrosen → Therapie in Kombination mit Heparinen einleiten.

Maßnahmen bei schwerer VKA-Blutung:

Gabe von Blutplasma und/oder

Prothrombinkomplex (PPSB): **Faktor II, VII, IX, X**, Protein C und S



Vitamin-K-Antagonisten: Interaktionen

Acetaminophen	Chloramphenicol	Fenofibrate	Lepirudin	Pantoprazole	Streptokinase
Alcohol	Chloral hydrate	Fenopropfen	Levamisole	Paroxetine	Sulfamethoxazole
Allopurinol	Cholestyramine	Fluconazole	Levothyroxine	Penicillin G intravenous	Sulfinpyrazone
Amiodarone HCl	Cimetidine	Fluoxetine	Liothyronine	Phenytoin	Sulfisoxazole
Argatroban	Ciprofloxacin	Flutamide	Lovastatin	Piperacillin	Tamoxifen
Acetylsalicylic acid	Clarithromycin	Fluvastatin	Methimazole	Pravastatin	Tetracycline
Atorvastatin	Clofibrate	Gefitinib	Methyldopa	Prednisolone	Thyroid
Azithromycin	Danazol	Gemfibrozil	Methylphenidate	Propafenone	Ticlopidine
Bivalirudin	Dextran	Glucagon	Metronidazole	Propranolol	Tissue plasminogen activator
Cefamandone	Dextrothyroxine	Heparin	Nalidixic acid	Propylthiouracil	Tolbutamide
Cefazolin	Diclofenac	Ibuprofen	Naproxen	Quinidine	Tramadol
Cefoperazone	Dicumarol	Ifosfamide	Norfloxacin	Rabeprazole	Urokinase
Cofoxitin	Diflunisal	Influenza virus vaccine	Ofloxacin	Ranitidine	Valdecoxib
Ceftriaxone	Doxycycline	Itraconazole	Olsalazine	Rofecoxib	Vitamin E
Celecoxib	Erythromycin	Ketoprofen	Oxandrolone	Simvastatin	Zafirlukast
Chenodiol	Esomeprazole	Lansoprazole	Oxaprozin	Stanozolol	
	Ezetimibe		Oxymetholone		

DRAN DENKEN UND IM ZWEIFEL NACHSEHEN!!

Halbwertszeit Vitamin K-abhängiger Gerinnungsfaktoren

		HWZ
Prokoagulatorisch	Faktor II	72-100 h
	Faktor VII	4-6 h
	Faktor IX	20-30 h
	Faktor X	48-76 h
CAVE: Wirkungseintritt mit Verzögerung von 1-3 d <u>aber auch Latenz</u> beim Absetzen		
Antikoagulatorisch	Protein C	~6 h
	Protein S	
Evtl. zu Beginn Marcumarnektrose		

Zahnchirurgische Eingriffe an Patienten, die Cumarine einnehmen

Metaanalyse (Daten aus Wahl MJ, J. Am. Dent. Assoc., 2000)

	Therapie mit oralen Antikoagulantien	
	unterbrochen	nicht unterbrochen
Zahl der Eingriffe	575	>2400
Komplikationen	bei 5 P. Thrombembolien	bei 12 P. Blutung, die mit lokalen Maßnahmen nicht zu beherrschen war
Tod	4 P.	0 P.

→ von einem Absetzen einer oralen Antikoagulationstherapie vor zahnchirurgischen Eingriffen ist dringend abzuraten!

- sinnvoll ist die
- präoperative Kontrolle der Gerinnungsparameter
 - ggf. die vorübergehende Anhebung des Quick-Wertes / Reduktion der INR innerhalb des therap. Bereichs in Absprache mit dem behandelnden Arzt
 - und / oder vorübergehende Behandlung mit Heparin

DOAKs: direkt wirkende Antikoagulanzen mit oraler Anwendung

Synonyme:

neue orale Antikoagulanzen (NOAKs), nicht-VKA (Vitamin-K-Antagonisten), orale Antikoagulanzen, DOAC(s)

- Gruppe von **direkt wirkenden Antikoagulanzen** mit **oralen Anwendung**.
- zu unterscheiden: Cumarine (indirekte Wirkung, orale Verabreichung), Hirudine (direkte Wirkung, parenterale Verabreichung), Heparine und Heparinoide (indirekte Wirkung, parenterale Verabreichung).

DOAKs **nicht** zugelassen

- zur Antikoagulation nach künstlichen Herzklappenersatz
- bei valvulären Vorhofflimmern
- bei mechanischen Herzunterstützungssystemen (z.B. LVAD).

DOAK

Direkte orale Antikoagulanzen

NOAK

Neue orale Antikoagulanzen

Nicht-Vitamin K-abhängige orale Antikoagulanzen

Thrombin-
Inhibitor

- **Dabigatran (Pradaxa®)**
 - **nicht-valvuläres VHF mit mindestens 1 Risikofaktor**
 - Therapie & Rezidivprophylaxe venöser Thromboembolien
 - Prävention venöser Thromboembolien (Hüft- / Kniegelenksersatz)

Faktor Xa-
Inhibitoren

- **Rivaroxaban (Xarelto®)**
 - **nicht-valvuläres VHF mit mindestens 1 Risikofaktor**
 - Therapie & Rezidivprophylaxe venöser Thromboembolien
 - Prävention venöser Thromboembolien (Hüft- / Kniegelenksersatz)
 - *mit ASS ± Clopidogrel oder Ticagrelor bei akutem Koronarsyndrom*
- **Apixaban (Eliquis®)**
 - **nicht-valvuläres VHF mit mindestens 1 Risikofaktor**
 - Therapie & Rezidivprophylaxe venöser Thromboembolien
 - Prävention venöser Thromboembolien (Hüft- / Kniegelenksersatz)
- **Edoxaban (Lixiana®)**
 - **nicht-valvuläres VHF mit mindestens 1 Risikofaktor**
 - Therapie & Rezidivprophylaxe venöser Thromboembolien



Faktor IIa – Inhibitoren; NOAK

S	Dabigatran (Pradaxa®)
Wm	Direkter Faktor IIa (Thrombin) - Inhibitor durch kompetitive Thrombin-Bindung; pro-drug, aus dem erst durch Esterasen der aktive Hemmstoff abgespalten wird; Wirkeintritt nach 2h
Do	1 x tgl 300mg p.o. mit hohem Blutungsrisiko 1 x tgl. 220mg p.o.
PK	BV 6-7%; HWZ 12 bis 17 h; > 80% unverändert renal eliminiert;
NW	Blutungen aller Art
KI	akute Blutungen, schwere Niereninsuffizienz (GFR<30ml/min), schwere Leberinsuffizienz, mechanische Herzklappen (Rote-Hand-Brief vom 07.01.2013)
Ind	Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten - nach elektiver Hüft- oder Kniegelenksersatz-OP (EU-Zulassung 4/2008) - mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern zur Vorbeugung von Schlaganfällen (EU-Zulassung 9/2011)

Faktor Xa – Inhibitoren, NOAK

S	Rivaroxaban, Apixaban (synthetisches Molekül, gegensatz Heparinoiden oral wirksam)
Do	1 x tgl. 10mg p.o.
PK	BV > 80%; Wirkeintritt binnen 3 h nach Einnahme, HWZ 8 bis 12 h; zu 30% unverändert renal eliminiert, Rest wird in Leber metabolisiert;
NW	Blutungen aller Art
Ind	Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten - nach elektiver Hüft- oder Kniegelenksersatz-OP (EU-Zulassung 10/2008) - mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern zur Vorbeugung von Schlaganfällen (EU-Zulassung 12/2011)

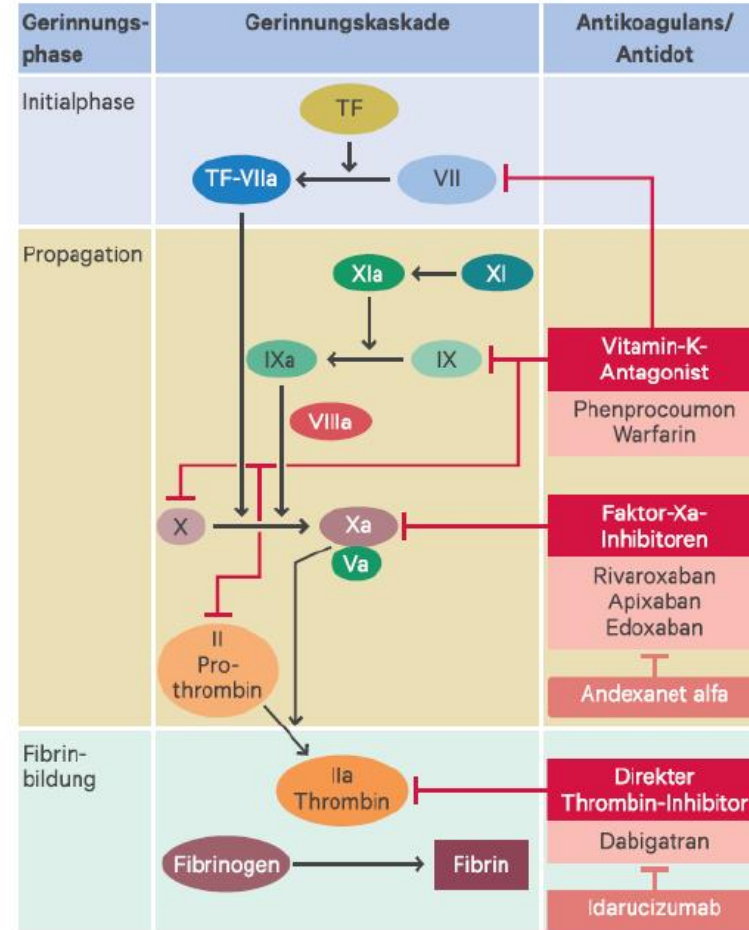
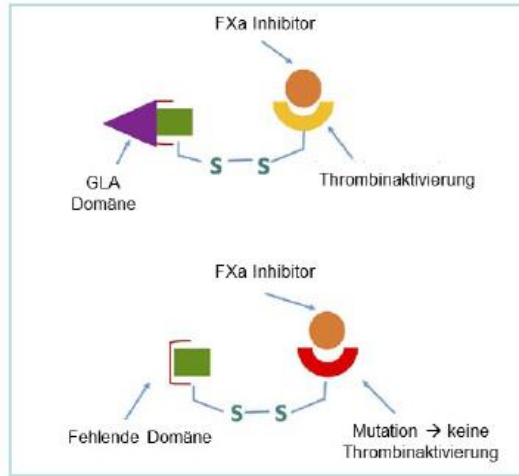
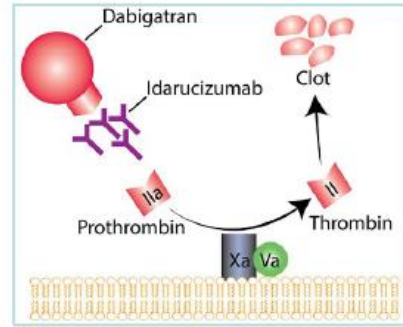
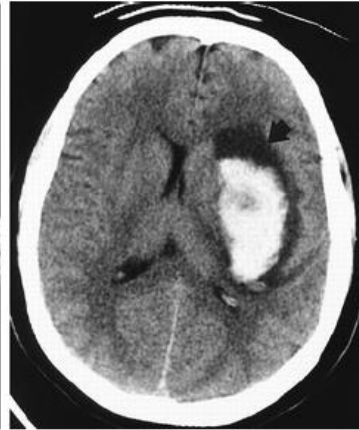


„Signifikanzen“ für NOAK vs. Warfarin Überblick – qualitativ, Gesamtstudie

vs. Warfarin	Insult + SEE	ischäm. Insult	schwere Blutungen	Hirn- blutungen
Dabigatran 2 x 110mg	↔	↔	↓	↓
Dabigatran 2 x 150mg	↓	↓	↔	↓
Rivaroxaban 1 x 20mg	↔	↔	↔	↓
Apixaban 2 x 5mg	↓	↔	↓	↓
Edoxaban 1 x 30mg	↔	↑	↓	↓
Edoxaban 1 x 60mg	↔	↔	↓	↓



Antidote gegen DOAK



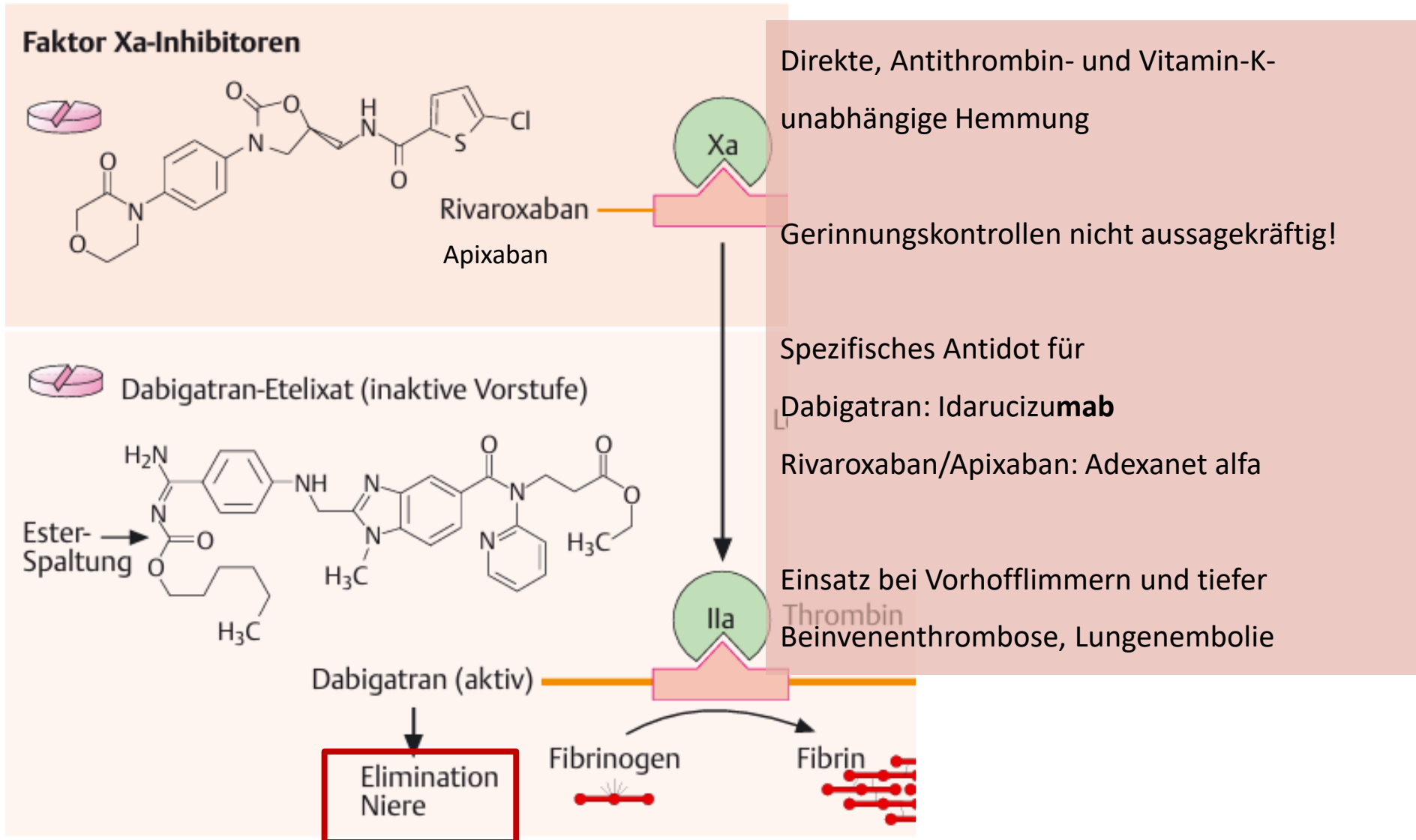
DOAK Vorteile

- feste Dosis, kein Therapiemonitoring
- rascher Wirkbeginn (innerhalb 2 bis 4 h) und rasches Ende der Wirksamkeit
- keine Wechselwirkung mit Nahrungsmitteln
- weniger zerebrale Hämorrhagien

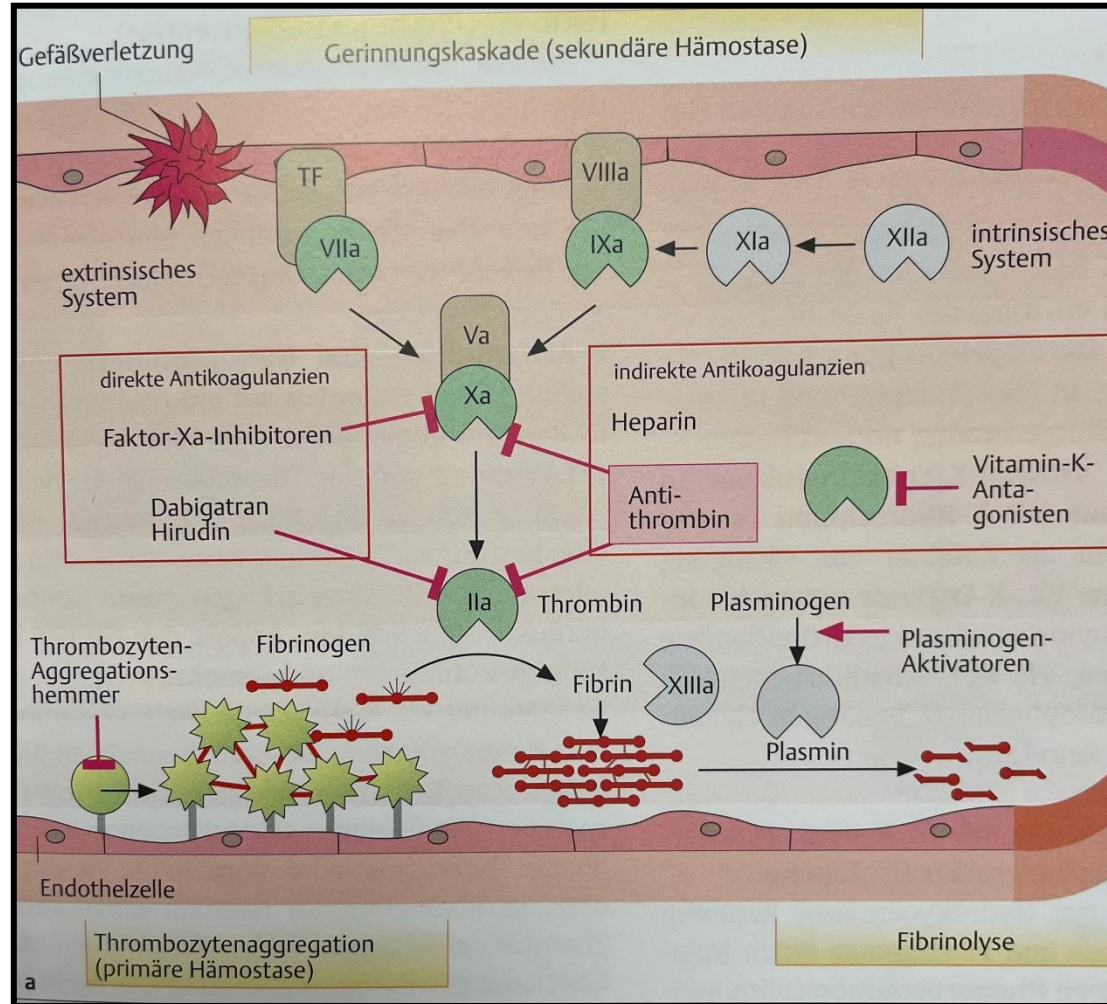
.... und Nachteile

- im Gegensatz zu VKA keine Zulassung zum Einsatz bei künstlichen Herzklappen
- hoher Preis
- limitierter Einsatz bei Niereninsuffizienz
- Complianceprobleme: starkes Thromboserisiko bereits wenige Stunden nach vergessener Einnahme

Direkte orale Antikoagulantien (DOAK) (NOAK: Nicht Vitamin K-abhängig)



Prozesse der Hämostase und Fibrinolyse: Pharmakologische Angriffspunkte



Fibrinolytika

Wm	Aktivierung von Plasminogen zu Plasmin; Plasmin baut quervernetztes Fibrin ab
Ind	akuter Myokardinfarkt; akute Lungenembolie; tiefe Bein- oder Beckenvenenthrombose; akuter Arterienverschluss; akuter ischämischer Insult.
NW	<ul style="list-style-type: none"> • 10% transfusionsbedürftige oder lebensgefährliche Blutung, 1% intrakraniell • allergische Reaktionen (Streptokinase)
KI	aktuelle nicht komprimierbare Blutung oder erhöhtes Blutungsrisiko, u.a. Z. n. hämorrhagischem Apoplex oder Apoplex unbekannter Ätiologie, zerebrovaskuläre Ereignisse <1 Jahr; ischämischer Apoplex <6 Monate; Schädigung oder Neoplasie am zentralen Nervensystem; Schädelverletzung <3 Wochen; gastrointestinale Blutung <1 Monat; bekannte Gerinnungsstörung etc.

Fibrinolytika

	Strepto-kinase (Streptase®)	Uro-kinase (Actosolv®)	Alteplase rt-PA (Actilyse®)	Reteplase rPA (Rapilysin®)	Tenecteplase TNK (Metalyse®)
Ursprung	Hämolyt. Streptok.	menschl. Urin	Gentechnik	Gentechnik	Gentechnik
Antigenität	+	-	-	-	-
Cortison	+	-	-	-	-
Plasma-t _{1/2}	30 min	5 min	4 min	18 min	20 min
Dosis	1,5 Mio E	3 Mio E	100 mg	2 x 10 U	40-50 mg
Appl.-Zeit	60 min	90 min	90 min	2x Bolus in 30 min	1x Bolus
Wirkung	indirekt	direkt	direkt	direkt	direkt
Fibrin-Spezifität	-	-	+	+	+

Literatur:

Pharmakologie und Toxikologie

Graefe/Lutz/Bönisch,

Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie

Begründet von W. Forth, D. Henschler, W. Rummel 12. Auflage

Aktories, Klaus (Herausgeber); Förstermann, Ulrich (Herausgeber); Starke, Klaus (Herausgeber); Hofmann, Franz Bernhard (Herausgeber)

Erscheinungsdatum : 08/2017

Mutschler Arzneimittelwirkungen

Pharmakologie – Klinische Pharmakologie – Toxikologie

Begründet von Ernst Mutschler

