

Hämostase im Schock*

Teil 5: Hämostasewirksame Medikamente

Zusammenfassung

Zur pharmakologischen Beeinflussung der Hämostase sind mit unterschiedlich potenten Thrombozytenfunktionshemmern und Gerinnungshemmern vielfältige Optionen zur Prophylaxe und Therapie thromboembolischer Ereignisse vorhanden. Dem nachgewiesenen Nutzen steht als unerwünschte Wirkung vor allem das Risiko von Blutungsereignissen gegenüber. Daher ist beim Einsatz von Thrombozytenfunktionshemmern wie ASS, nichtsteroidalen Antiphlogistika oder ADP-Rezeptor-Antagonisten wie Clopidogrel besonders auf deren pharmakodynamische Interaktionen und Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten zu achten, die ggf. zusätzlich die Thrombozytenfunktion hemmen – hierzu zählen z.B. selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmstoffe. Nach der Entwicklung niedermolekularer Heparine mit vermindertem Thrombozytopenie-Risiko stehen mit der Einführung direkter oraler Antikoagulanzen (DOAC) zusätzliche Optionen zur Prophylaxe thromboembolischer Ereignisse zur Verfügung. Diese haben in kardiologischen Leitlinien teilweise bereits Priorität gegenüber Vitamin-K-Antagonisten gewonnen. Jedoch weisen auch diese Medikamente Arzneimittel-Interaktionen auf und bedürfen teilweise einer engmaschigen Kontrolle der Nierenfunktion. Erste Antidote sind bereits zugelassen oder stehen kurz vor der Markteinführung.

Haemostasis in shock

Part 5: Haemostatically active drugs

I. Cascorbi · L. Lampl · H.A. Adams · G. Baumann · M. Emmel · D. Fischer · S. Flohé · D. Fries · A. Gänsslen · S. Geiger · A.R. Heller · F. Hildebrand · E. Klar · H.J. Klippe · H. Prange · U. Rolle · A. Sarrafzadeh · R.E. Scharf · T. Standl · W. Teske · G. Werner – Sektion Schock der DIVI

Summary

For prevention and treatment of thromboembolic events, a number of different potent antiplatelet agents and anticoagulants are available for a pharmacological intervention of haemostasis. Despite the proven benefit, the risk of bleeding is one major adverse effect. Therefore, the parallel use of antiplatelet agents such as acetyl salicylic acid, NSAID or ADP receptor antagonists such as clopidogrel may cause pharmacodynamic interactions. Special caution is necessary when further drugs that cause an additional inhibition of platelet function are prescribed, e.g. selective serotonin reuptake inhibitors. After the development of low-molecular-weight heparins, which are associated with a lower risk of thrombocytopenia, the introduction of direct oral anticoagulants (DOAC) provided further options in the prophylaxis of thromboembolic events. Some DOACs have already gained priority over vitamin K antagonists in cardiology guidelines. However, these drugs also bear/harbour the risk of drug-drug interactions and, to some extent, require a close monitoring of renal function. First antidotes have already been approved or are awaiting approval.

Thrombozytenfunktionshemmer

Grundlagen

Die Hemmung der primären Hämostase (Abb. 1) mit Hilfe von **Thrombozytenfunktionshemmern** – auch Thrombo-

* Hämostase im Schock

Teil 1: Historische Aspekte

(Anästh Intensivmed 2014;55:181-189)

Teil 2: Physiologie der Hämostase

(Anästh Intensivmed 2014;55:272-281)

Teil 3: Allgemeine Pathophysiologie der Hämostase

(Anästh Intensivmed 2016;57:14-23)

Teil 4: Spezielle pathophysiologische Aspekte

(Anästh Intensivmed 2016;57:58-67)

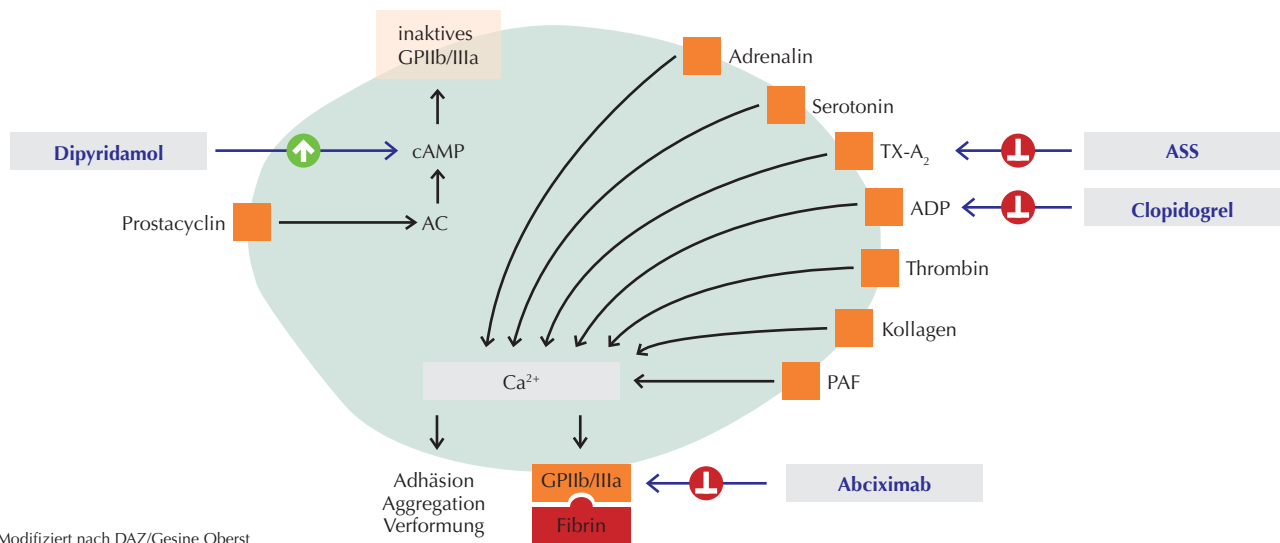
Schlüsselwörter

Thrombozytenfunktionshemmer
– Gerinnungshemmer – Heparin
– Phenprocoumon – DOAC –
Fibrinolytika – Antifibrinolytika
– Hämostyptika

Keywords

Platelet Inhibitors –
Anticoagulants – Heparin
– Phenprocoumon – DOAC –
Fibrinolytics – Antifibrinolytics
– Haemostyptics

Abbildung 1



© Modifiziert nach DAZ/Gesine Oberst

Typische Wirkorte von Thrombozytenfunktionshemmern.

zytenaggregationshemmer genannt – umfasst ein breites Indikationsgebiet. Die Mehrzahl der Medikamente wirkt direkt oder indirekt auf Oberflächenrezeptoren und darüber hinaus auf die intrazelluläre Kalzium-Homöostase der Thrombozyten ein. Die Folge ist eine Hemmung der Adhäsion, Aggregation sowie GP IIb/IIIa-vermittelten Fibrin-Bindung.

Traditionelle NSAID (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs)

Grundlagen

Traditionelle nicht-steroidale Anti-phlogistika bzw. Antirheumatika (non-steroidal antiinflammatory drugs; NSAID) sind die am häufigsten eingesetzten analgetisch-antiphlogistischen Medikamente überhaupt [1]. Ihr wesentliches Wirkprinzip ist die Hemmung der Cyclooxygenasen (COX) 1 und 2 und damit die für die Analgesie wesentliche Inhibierung der Prostaglandin-Synthese.

- Die Hemmung der COX-1 inhibiert auch die Synthese von Thromboxan A₂, das zur Thrombozytenaggregation beiträgt.

- Die antiphlogistische und analgetische Wirkung der NSAID beruht überwiegend auf der Hemmung der **induzierbaren** COX-2, die in entzündetem Gewebe exprimiert wird.
- Die Nebenwirkungen lassen sich teilweise aus der Hemmung der COX-1 ableiten, die im Magen, der Niere und in Thrombozyten **konstitutiv** (permanent) exprimiert wird. Folgen einer langfristigen Behandlung mit NSAID sind daher vor allem gastrointestinale COX-1-vermittelte Erosionen und Ulzerationen sowie – substanz- und dosisabhängig und weniger häufig – Nierenschäden.
- In jüngerer Zeit wurde die Aufmerksamkeit auf kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Risiken nach langfristiger Einnahme von NSAID gelenkt. Dies gilt nicht nur für Coxibe (siehe unten), sondern auch für traditionelle NSAID [2]. Als Mechanismus wird eine durch COX-2-Hemmung vermittelte Dysbalance zwischen dem vermindert synthetisierten Endoperoxiden Prostacyclin PGI₂ und Prostaglandin E₂ sowie dem gleichzeitig vermehrt exprimierten Thromboxan A₂ mit potentieller Stimulation der Thrombozytenaggregation vermutet [3].

Acetylsalicylsäure

Acetylsalicylsäure (ASS) führt durch Acetylierung vor allem zu einer irreversiblen Hemmung der COX-1 und weniger der COX-2.

In der Nähe des katalytischen Zentrums der COX-1 wird ein Serin-Rest in Position 529 acetyliert und damit die Aktivität der COX-1 für die gesamte Lebensdauer des Thrombozyten inhibiert, da die kernlosen Thrombozyten die COX-1 nicht neu synthetisieren können.

Dieser Effekt tritt für Thrombozyten schon nach Dosen von 50-70 mg ein; Präparate zur Thrombozytenaggregationshemmung enthalten daher regelhaft 100 mg ASS. Die analgetische Wirkung setzt erst ab 500 mg ein, bei Tagesdosen von 2 g kommt eine COX-2 vermittelte antiphlogistische Wirkung hinzu.

Wesentliche **Indikationen** für 1x100 mg ASS pro Tag sind die koronare Herzkrankheit (KHK) in ihren verschiedenen Ausprägungen und die Schlaganfallprävention. Zu den **unerwünschten Wirkungen** (auch schon bei niedrigen Dosen) zählen okkulte gastrointestinale Blutungen mit Eisenmangelanämie so-

wie gastrointestinale Ulzera. Häufig treten Sodbrennen, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen und Diarrhöen auf; weiter werden kutane Überempfindlichkeitsreaktionen beobachtet.

Die Fortführung oder Beendigung einer Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS muss individuell – unter Berücksichtigung des Blutungs- und des kardialen Risikos – indiziert werden [4]. Zur Neubildung einer ausreichenden Zahl von funktionsfähigen Thrombozyten sind – unter Beachtung der Ausgangskonzentration – zwei bis drei Tage erforderlich; häufig wird auch eine Woche zugrunde gelegt.

Weitere NSAID

Alle weiteren NSAID wie Ibuprofen, Diclofenac oder Naproxen hemmen ebenfalls die COX-1 und COX-2 – der Effekt auf die COX-1 ist jedoch konzentrationsabhängig und reversibel, weil keine Acetylierung, sondern eine sterische Hemmung des Enzyms erfolgt. Die Präparate sind daher nicht zur prophylaktischen Thrombozytenaggregationshemmung geeignet. Sie können jedoch – ebenso wie ASS – zu Blutungskomplikationen führen, weshalb sie bei blutungsgefährdeten Eingriffen entsprechend der Halbwertszeit (HWZ) abgesetzt werden [5].

Interaktionen

Die gleichzeitige Einnahme von NSAID und Glukokortikoiden erhöht das Risiko **gastrointestinaler** Blutungen, während die gleichzeitige Einnahme von Antikoagulanzen die **allgemeine** Blutungsneigung verstärkt. Zusätzlich können NSAID die diuretische und blutdrucksenkende Wirkung von Diuretika sowie die antihypertensive Wirkung von ACE-Hemmern (Angiotensin Converting Enzyme) und Betablockern vermindern.

Eine weniger bekannte Interaktion einiger NSAID mit ASS ist die sterische Inhibition der ASS-vermittelten Acetylierung des Serin-Rests im katalytischen Zentrum der COX-1. Insbesondere Ibuprofen soll nicht gleichzeitig mit ASS appliziert werden, weil die Thrombozytenaggregationshemmung dann nicht mehr gewährleistet ist (zwischen der Gabe von ASS und der von Ibuprofen

soll ein Abstand von ca. 2 h eingehalten werden). Ähnliche Interaktionen wie mit ASS wurden auch mit Naproxen, Celecoxib und Metamizol beobachtet [6]. Bei Diclofenac und Paracetamol tritt diese Interaktion wegen der chemisch anderen Struktur dieser Substanzen nicht auf.

Die dauerhafte gleichzeitige Medikation mit ASS und Ibuprofen hat einen negativen Effekt auf die Überlebensrate von Patienten mit KHK [7].

COX-2-Hemmer – Coxibe

Coxibe weisen eine besonders hohe Selektivität zur COX-2 auf.

Die Entwicklung von COX-2-Hemmern zielte daher insbesondere auf die Verminderung der für die COX-1-Hemmer typischen gastrointestinalen Nebenwirkungen. Bei längerfristiger Einnahme von Rofecoxib wurde jedoch eine erhöhte Rate an kardiovaskulären Erkrankungen (wie Myokardinfarkten) beobachtet [8], so dass diese Substanzen derzeit in der antiphlogistischen Behandlung nur geringe Bedeutung haben. Zugelassen sind gegenwärtig Celecoxib, Etoricoxib und Parecoxib.

ADP-Rezeptor-Antagonisten

Grundlagen

Thrombozyten tragen an der Oberfläche Purin-Rezeptoren ($P2Y_1$ und $P2Y_{12}$), die durch Bindung von Adenosindiphosphat (ADP) die Aggregation stimulieren.

Die spezifische ADP-vermittelte Aktivierung der Thrombozyten über $P2Y_1$ wird von den ADP-Rezeptor-Antagonisten nicht verhindert. Ihr Wirkprinzip ist vielmehr die Hemmung der $P2Y_{12}$ -vermittelten Stabilisierung von Thromben, womit sie der Thrombosierung insgesamt entgegenwirken.

Clopidogrel

Das Thienopyridin-Derivat Clopidogrel bindet irreversibel an den $P2Y_{12}$ -Rezep-

tor. Es ist für ein breites Spektrum der Prävention atherothrombotischer Ereignisse zugelassen – dazu zählen der stattgehabte Myokardinfarkt (weniger als 35 Tage zurückliegend), der ischämische Schlaganfall (7 Tage bis weniger als 6 Monate zurückliegend) und die periphere arterielle Verschlusskrankheit. Weiterhin ist Clopidogrel beim akuten Koronarsyndrom (ACS) und nach PCI (percutaneous coronary intervention; perkutane Koronarintervention) indiziert.

Clopidogrel ist ein Prodrug, das in der Leber durch Cytochrom-P450-Enzyme in zwei Schritten zu seinem aktiven Metaboliten umgesetzt wird. Die Wirkung ist nach maximal 6 h voll ausgeprägt. Die Plasma-HWZ beträgt 8 h, die Wirkdauer jedoch einige Tage. Zu den wichtigsten unerwünschten Wirkungen zählen Blutungen.

Bezüglich von Interaktionen ist zu beachten, dass Clopidogrel u.a. durch CYP2C19 in seine aktive Form metabolisiert wird. Insbesondere der Protonenpumpenhemmer Omeprazol ist ein Inhibitor von CYP2C19 und kann so die Aktivierung von Clopidogrel behindern und das Risiko eines ACS möglicherweise erhöhen [9]. Auch wenn die Studienergebnisse hierzu nicht konsistent sind, empfiehlt die Food and Drug Administration (FDA) der USA, bei Patienten mit Clopidogrel-Therapie als Protonenpumpenhemmer Pantoprazol einzusetzen, das CYP2C19 kaum hemmt. Darüber hinaus gibt es – genetisch bedingt – inaktive CYP2C19-Varianten mit einem möglicherweise erhöhten Risiko für eine Stent-Thrombose [10,11]. Während die FDA bei Vorliegen einer solchen Variante dezidiert den alternativen Einsatz von Prasugrel empfiehlt, weist die European Medicines Agency (EMA) lediglich auf diesen Zusammenhang hin.

Prasugrel

Auch Prasugrel ist ein Thienopyridin-Derivat und irreversibler $P2Y_{12}$ -Antagonist. Die Substanz hat gegenüber Clopidogrel den Vorteil, dass die Aktivierung des Prodrug zum aktiven Thio-lacton CYP2C19-unabhängig erfolgt –

Wechselwirkungen mit Protonenpumpenhemmern oder vom *CYP2C19*-Genotyp abhängige Unterschiede der Aktivierung sind daher vernachlässigbar. Bei mehrtägiger Wirkdauer erfolgt die Ausscheidung überwiegend renal mit einer HWZ von 7 h. Wie bei Clopidogrel zählen Blutungen zu den wichtigsten unerwünschten Wirkungen.

Ticagrelor

Ticagrelor ist der erste Vertreter der Gruppe der Cyclopentyltriazolpyrimidine; die Substanz hemmt den P2Y₁₂-Rezeptor spezifisch und reversibel. Ticagrelor ist kein Prodrug, sondern wirkt direkt. Die Zulassung umfasst die Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit ACS (zusammen mit ASS) sowie bei Patienten nach PCI oder CABG (coronary artery bypass grafting; Koronararterien-Bypass). Ticagrelor gilt – bei gleichem Blutungsrisiko – als potenter als Clopidogrel [12]. Bei mehrtägiger Wirkdauer beträgt die HWZ 7 h; ein aktiver Metabolit hat eine HWZ von 8,5 h.

Cangrelor

Jüngster Vertreter der direkt wirksamen reversiblen P2Y₁₂-Rezeptor-Hemmer ist Cangrelor, das nur als i.v.-Formulierung verfügbar ist. Es ist zusammen mit ASS bei KHK-Patienten indiziert, die sich einer PCI unterziehen, zuvor keine oralen P2Y₁₂-Hemmer erhielten und bei denen eine orale Therapie mit P2Y₁₂-Hemmern nicht möglich oder wünschenswert ist. Die Wirkung erfolgt rasch; nach einer Bolusinjektion mit nachfolgender Infusion wird innerhalb von 2 min eine Thrombozytenhemmung erreicht. Die HWZ von Cangrelor beträgt unabhängig von der Dosis nur 3-6 min; nach Beendigung der Infusion wird die Thrombozytenfunktion innerhalb von 1 h wiederhergestellt.

GP IIb/IIIa-Rezeptoren-Blocker

Grundlagen

Der Glykoprotein (GP) IIb/IIIa-Komplex ist wesentlich für die durch Fibrin, von-Willebrand-Faktor und andere adhäsive Moleküle vermittelte Quervernetzung der Thrombozyten

verantwortlich. Der Komplex fungiert als gemeinsame Endstrecke für Aktivatoren wie Thromboxan A₂, ADP, Thrombin oder Noradrenalin, so dass dessen Blockade die Thrombozytenaggregation unmöglich macht.

Die wichtigste unerwünschte Wirkung ist die Blutung. Derzeit sind nur parenteral zu verabreichende Substanzen verfügbar.

Abciximab

Abciximab ist ein Fab-Fragment des chimeren monoklonalen Antikörpers C7E3 gegen GP IIb/IIIa; darüber hinaus bindet es an den thrombozytären Vitronectin-Rezeptor. Es wird bei instabiler Angina pectoris (AP) sowie bei PCI – zusätzlich zur Anwendung von Heparin und ASS – eingesetzt. Im Anschluss an eine intravenöse Bolusinjektion fällt die freie Plasmakonzentration mit einer HWZ von 10-30 min ab. Die allgemeine Thrombozytenfunktion normalisiert sich innerhalb von 48 h. Häufige Nebenwirkungen sind Blutungen, Thrombozytopenien sowie anaphylaktoide Reaktionen.

Eptifibatid

Das synthetisch hergestellte Peptid Eptifibatid ist zur Prävention eines drohenden Myokardinfarkts bei Erwachsenen mit instabiler AP oder Non-Q-wave-Myokardinfarkt indiziert. Die Substanz wird mit einer HWZ von 2,5 h und zu 50% unverändert renal eliminiert. Häufige Nebenwirkungen sind Blutungen; gelegentlich tritt eine Thrombozytopenie auf.

Tirofiban

Der nicht-peptidische reversible GP IIb/IIIa-Antagonist Tirofiban wird bei Patienten mit instabiler AP und Myokardinfarkt – während Koronarangiographie – eingesetzt. Die Thrombozytenfunktion kehrt innerhalb von 8 h nach dem Absetzen zum Ausgangswert zurück. Tirofiban wird weitgehend unverändert mit einer HWZ von 2 h vorwiegend über die Nieren und teils via Galle über die Fäces ausgeschieden. Die häufigste Nebenwirkung sind Blutungen.

Adenosin-Transporter-Hemmer

Der einzige Vertreter dieser Klasse ist Dipyridamol, dessen Wirkmechanismus nur teilweise geklärt ist. Vieles deutet darauf hin, dass die Wirkung hauptsächlich über eine Hemmung des ABC-Effluxtransporters ABCC4 (MRP4) erfolgt [13]. ABCC4 ist u.a. in den Granula der Thrombozyten hoch exprimiert und trägt wesentlich zum Einwärtstransport von Adenosin bei. Dipyridamol hemmt die Aufnahme von Adenosin in Erythrozyten, Thrombozyten und Endothelzellen. Darüber hinaus tragen weitere Effekte wie die Anreicherung von cAMP (cyclisches Adenosinmonophosphat) in den Thrombozyten zur Hemmung der Thrombozytenaggregation bei. Weiter wurde gezeigt, dass ASS über den Effluxtransporter ABCC4 aus Thrombozyten heraus transportiert wird, so dass dessen Hemmung durch Dipyridamol die ASS-Wirkung verstärkt [14].

Retardiertes Dipyridamol (200 mg) ist in fester Kombination mit 25 mg ASS verfügbar. Dipyridamol hat eine Plasma-HWZ von 40 min und wird in der Leber glukuronidiert; die Metabolite werden vorwiegend über die Fäces ausgeschieden. Die mittlere Körperverweildauer beträgt 11 h. Als unerwünschte Wirkungen dominieren leichte bis schwere Blutungen, weiter treten sehr häufig Kopfschmerzen und Schwindel und häufig Überempfindlichkeitsreaktionen auf. Häufig kann auch eine Verschlechterung der KHK-Symptome eintreten; das Nutzen-Risiko-Verhältnis erscheint im Vergleich zu anderen Thrombozytenaggregationshemmern daher weniger vorteilhaft.

Vitamin-K-Antagonisten

Grundlagen

Die sekundäre Hämostase beruht wesentlich auf der Funktion der hepatischen Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X. Diese Faktoren werden posttranslational γ -carboxyliert – ein Prozess, der von Vitamin K und der Aktivität der Vitamin-K-Oxidoreduktase abhängig ist.

Kumarinderivate wie Phenprocoumon, Warfarin und Acenocoumarol hemmen die Vitamin-K-Oxidoreduktase, welche die Regeneration des inaktiven Vitamin-K-2,3-Epoxid zum nativen Vitamin-K katalysiert (Vitamin-K-Epoxid-Zyklus). Damit wird in der Leber die Carboxylierung der genannten Gerinnungsfaktoren (sowie der Gerinnungsinhibitoren Protein C und Protein S) verhindert. Die Wirkung erfolgt verzögert und korreliert nur schlecht mit der Plasmakonzentration der Vitamin-K-Antagonisten. Die Erhaltungsdosis orientiert sich daher an der therapeutisch anzustrebenden Prothrombinzeit (nach Quick) bzw. der INR (International Normalized Ratio).

Phenprocoumon

Das Kumarin-Derivat Phenprocoumon ist ursprünglich als Marcumar® in den Handel gekommen. Obgleich Generika verfügbar sind, wird der Original-Handelsname oft als Synonym für das Präparat verwendet – so hat als Verb „marcumarisieren“ anstelle von „antikoagulieren“ Eingang in den medizinischen Sprachgebrauch erlangt.

Phenprocoumon ist zur Behandlung und Prophylaxe von Thrombose und Embolie zugelassen, darüber hinaus zur Langzeitbehandlung nach Myokardinfarkt, wenn ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Komplikationen gegeben ist. Phenprocoumon hat nur eine geringe therapeutische Breite. Wegen der schwankenden Bioverfügbarkeit muss die INR engmaschig überprüft werden, um die häufigen und teils schweren Blutungserscheinungen auf der einen und thromboembolische Ereignisse auf der anderen Seite zu vermeiden. Phenprocoumon ist mit einem erhöhten intrazerebralen Blutungsrisiko assoziiert, das mit dem Alter steigt [15]. Daher ist der Nutzen einer Langzeitantikoagulation sorgfältig gegen das Blutungsrisiko abzuwägen.

Die gerinnungshemmende Wirkung von Phenprocoumon setzt mit einer Latenz von 1,5-3 Tagen ein. Falls eine sofortige Antikoagulation erforderlich ist, muss initial eine Therapie mit Heparinen erfolgen.

Zur raschen Einstellung auf eine Ziel-INR von 2-3 (je nach Indikation auch höher) werden je nach Ausgangswert der INR (oder des Quick-Werts) am 1. Tag 6-9 mg Phenprocoumon und am 2. Tag 6 mg Phenprocoumon verabreicht. Ab dem 3. Tag wird die INR bestimmt; sobald diese im angestrebten Bereich liegt, werden täglich 3 mg Phenprocoumon zugeführt. Die INR muss regelmäßig kontrolliert werden.

Bei Patienten, die unter einer Antikoagulation mit Phenprocoumon stehen und auf Heparin umgestellt werden müssen, wird Phenprocoumon abgesetzt und mit der Gabe von Heparin begonnen, sobald die INR auf 2 gefallen ist. Umgekehrt wird bei Patienten, die von Heparin auf Phenprocoumon umgestellt werden sollen, die therapeutische Antikoagulation mit Heparin fortgesetzt, bis nach dem obenstehenden Schema eine INR von mindestens 2 erreicht ist.

Als Nebenwirkungen treten vor allem leichte bis lebensbedrohliche Blutungen auf; gelegentlich werden Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut sowie sehr selten Hautnekrosen und Leberversagen beobachtet.

Phenprocoumon wird hauptsächlich durch die Cytochrom-P450-Enzyme CYP3A4 und CYP2C9 der Leber hydroxyliert. Neben der Hydroxylierung erfolgen auch Konjugationsreaktionen, und ein Teil der konjugierten Muttersubstanz durchläuft einen enterohepatischen Kreislauf. Weniger als 15% der Arzneimittelmengende wird unverändert im Urin ausgeschieden. Die Eliminations-HWZ beträgt ca. 6,5 Tage.

Die Metabolisierung über CYP3A4 impliziert ein hohes Risiko für pharmakokinetische Interaktionen. Einerseits wird durch Hemmung von CYP3A4 das Blutungsrisiko erhöht, während eine beschleunigte Metabolisierung durch Induktion von CYP3A4 das Thromboserisiko steigert [16]. Bei Komedikation ist daher

auf Interaktionen zu achten, die INR engmaschig zu kontrollieren und die Dosis ggf. anzupassen.

In einer Studie [17] an mit Phenprocoumon behandelten Patienten wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen Medikamenteninteraktionen und schweren Blutungsereignissen besteht. Es konnte zwar ein potenzielles Risiko auf pharmakokinetischer Ebene gezeigt werden, die pharmakodynamischen Interaktionen erwiesen sich jedoch als gravierender. Ein höheres Blutungsrisiko bestand insbesondere bei Koapplikation von Clopidogrel oder NSAID, wobei letztere vor allem die Inzidenz gastro-intestinaler Blutungen erhöhte. Auch die Komedikation von Antibiotika (z.B. Chinolonen) steigerte das Blutungsrisiko; als Gründe diskutierten die Autoren eine Störung der Darmflora (mit Verarmung an Vitamin K) sowie Störungen der Blutgerinnung infolge der zugrunde liegenden Infektion.

Andere Vitamin-K-Antagonisten

Warfarin und Acenocoumarol unterscheiden sich von Phenprocoumon in erster Linie durch ihre kürzere HWZ. Warfarin wird vor allem in den USA, Großbritannien und Skandinavien verschrieben, Acenocoumarol in Frankreich und der Schweiz. Hinsichtlich Wirkung und Nebenwirkungen sind diese Vitamin-K-Antagonisten dem Phenprocoumon ähnlich.

- **Warfarin** hat eine HWZ von 37-50 h. Die Substanz wird jedoch stärker über CYP2C9 als über CYP3A4 metabolisiert – da CYP2C9 genetisch polymorph ist, resultiert daraus eine verminderte Abbaurate insbesondere bei homozygoten Trägern der **CYP2C9*3**-Variante. Caraco et al. [18] gehörten zu den ersten, die einen CYP2C9-basierten Algorithmus anwendeten, um die Startdosierung von Warfarin zu adaptieren. Im Vergleich zu einer konventionell therapierten Gruppe erreichte die genotypbasiert behandelte Kohorte signifikant schneller die Ziel-INR. Diese und andere

Studien veranlassten die FDA im Jahr 2007 zur Änderung der Fachinformation.

- Neben dieser – die Pharmakokinetik betreffenden – genetischen Besonderheit wird auch die Pharmakodynamik durch Varianten im Vitamin-K-Oxidoreduktase-Komplex 1 (*VKORC1*)-Gen moduliert. Dies wurde erstmals durch Rost et al. [19] als „Warfarin-Resistenz“ beschrieben. Die *VKORC1*-Varianten modulieren die Expression des für den Vitamin-K-Redox-Zyklus zentral wichtigen Enzyms.

Beide Gene (*CYP2C9* und *VKORC1*) tragen zu etwa 50% zur Variabilität der erforderlichen Warfarin-Dosis bei. Einem vom „International Warfarin Pharmacogenetics Consortium“ errechneten Algorithmus [20] folgend empfahl die FDA im Jahr 2010 eine genotypbasierte Einstellung der Therapie mit Warfarin. Prospektive Studien zum Nutzen entsprechender Algorithmen erbrachten jedoch uneinheitliche Ergebnisse. Während eine Europäische Studie [21] nach-

weisen konnte, dass die Berücksichtigung pharmakogenetischer Merkmale zu einem um 7% erhöhten Anteil von Patienten in der Ziel-INR führte, verlief eine Nordamerikanische Studie [22] negativ. Für Phenprocoumon konnte dagegen klar gezeigt werden, dass die Berücksichtigung pharmakogenetischer Merkmale den Erfolg und das Risiko der Therapie nicht beeinflusst [23].

Heparine und Heparin-Abkömmlinge

Grundlagen

Heparin ist ein körpereigenes Antikoagulanz, das aus polyanionischen Polysacchariden (Glycosaminglykanen) besteht. Es kommt in Mastzellen und basophilen Granulozyten vor allem in Leber, Dünndarm und Lunge vor und wird in den Mastzellen in Granula zusammen mit Histamin gespeichert.

- Die gerinnungshemmende Wirkung beruht auf einer Bindung an den Protease-Inhibitor **Antithrombin** (AT, früher Antithrombin III). Dieser Heparin-Antithrombin-Komplex bindet etwa 700-mal stärker an Thrombin als Antithrombin allein. Zusätzlich werden insbesondere die Gerinnungsfaktoren Xa und IXa sowie weitere Serinproteasen inaktiviert. Die gerinnungshemmende Wirkung hängt damit vor allem von der verfügbaren Menge von AT und der Fibrinogenkonzentration ab. In hohen Konzentrationen behindert Heparin auch die Thrombozytenfunktion.
- Für die Bindung an Thrombin ist eine Kettenlänge von mindesten 18 Monomeren erforderlich, während zur Inaktivierung der Gerinnungsfaktoren Xa und IXa auch kürzerkettige (fraktionierte) Heparine ausreichen. Diese unterschiedlichen Bindungseigenschaften von unfraktionierten Heparinen (UFH) und fraktionierten oder niedermolekularen Heparinen

(NMH) erklären, das UFH Thrombin und Faktor Xa, NMH dagegen vor allem Faktor Xa hemmen.

Heparine werden vornehmlich aus der Dünndarmmukosa des Schweines gewonnen; NMH sind Produkte weiterer chemischer oder enzymatischer Spaltung und Fraktionierung. Heparine werden grundsätzlich parenteral verabreicht.

Unfraktioniertes Heparin – UFH

Unfraktionierte Heparine (UFH) haben heterogene Kettenlängen mit einem Molekulargewicht von 6-30 kD (Kilo-Dalton).

UFH sind zur Thromboembolieprophylaxe, Therapie venöser und arterieller thromboembolischer Erkrankungen (einschließlich der Frühbehandlung des Myokardinfarkts) sowie zur Antikoagulation bei Behandlungen oder Operationen mit extrakorporalem Kreislauf (Herz-Lungen-Maschine, Hämodialyse) zugelassen.

Die Wirkung setzt nach i.v.-Gabe sofort, nach subkutaner Gabe nach 20-30 min ein. Da nur ca. ein Drittel des UFH die zur Bindung an AT erforderliche Pentasaccharid-Struktur aufweist, ist die gerinnungshemmende Wirkung nur schwer abzuschätzen und erfordert eine genaue Überwachung durch Bestimmung der aPTT (aktivierte partielle Thromboplastinzeit). Die Elimination erfolgt durch Hydrolyse und renale Ausscheidung; die HWZ ist variabel und beträgt 90-120 min. Die Dosierung erfolgt nach Internationalen Einheiten (I.E.): 1 mg Standard-Heparin entspricht ca. 170 I.E.

An unerwünschten Wirkungen stehen dosisabhängige Blutungen im Vordergrund. Sehr häufig sind Blutungen im Bereich der Haut, Schleimhäute und Wunden sowie aus dem Gastrointestinal- und Urogenitaltrakt.

- UFH führen darüber hinaus häufig zu einer reversiblen Heparin-induzierten Thrombozytopenie (HIT) Typ I mit Thrombozytenkonzentrationen von 100.000-150.000/µl.

- Mit 3% seltener, aber klinisch wesentlich relevanter ist die IgG-vermittelte HIT Typ II, die als Thrombozytopenie <100.000/µl oder Abfall um mehr als 50% definiert ist und mit arteriellen und venösen Thrombosen oder Embolien sowie mit Blutungen einhergehen kann. Als Ursache gilt ein immunologisches Geschehen unter Einbeziehung des Plättchenfaktors PF4 [24].

Wegen der Latenz der Antikörperproduktion tritt der Thrombozytenabfall meist verzögert 6-14 Tage nach Behandlungsbeginn auf. Bei Sensibilisierten mit vorhergegangenem Heparin-Kontakt kann eine HIT Typ II aber auch bereits nach wenigen Stunden einsetzen.

Weitere Nebenwirkungen umfassen allergische Reaktionen wie Urtikaria und Rhinitis, Hautnekrosen an der Einstichstelle, reversible Haarausfälle sowie bei Langzeitanwendung eine Osteoporose.

Durch i.v.-Gabe von Protaminhydrochlorid, das mit Heparin einen Komplex bildet, kann die Anti-IIa-Wirkung (und damit die Hauptwirkung) von UFH rasch und komplett antagonisiert werden.

Fraktionierte (niedermolekulare) Heparine – NMH

Niedermolekulare Heparine (NMH) weisen Kettenlängen unter 18 Monomeren auf und haben neben ihrem spezifischeren Bindungsverhalten am Gerinnungsfaktor Xa eine veränderte Pharmakokinetik.

NMH sind für ein breites Indikationsgebiet zugelassen; dazu zählen die Primärprophylaxe und Therapie venöser thromboembolischer Ereignisse (VTE), die Therapie kardialer Ereignisse sowie die Gerinnungshemmung bei extrakorporalem Kreislauf während der Hämody-

dialyse. In Deutschland sind mehrere Produkte mit etwas unterschiedlichem Indikationsspektrum verfügbar: Certoparin, Dalteparin, Enoxaparin, Nadroparin, Reviparin und Tinzaparin.

Nach subkutaner Gabe wird eine maximale Faktor-Xa-Hemmung nach 3-5 h erreicht, darüber hinaus ist eine geringe Anti-IIa-Wirkung vorhanden. Steady-state-Plasmakonzentrationen treten bei zweimaliger Gabe nach 4-5 Tagen ein. Die Eliminations-HWZ beträgt nach einmaliger subkutaner Verabreichung 4 h und nach wiederholter Verabreichung etwa 7 h. Bei stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) muss die Dosis um ca. 50% vermindert werden, um eine Kumulation zu vermeiden. Die Kontrolle der Antikoagulation mit NMH erfolgt durch Messung der Anti-Faktor Xa-Aktivität; die aPTT wird nicht oder nur wenig beeinflusst.

Unerwünschte Wirkungen sind vor allem Blutungen, die durch die antikoagulatorische Wirkung des NMH per se oder auch durch eine HIT bedingt sein können. Das Risiko einer HIT Typ II ist gegenüber UFH mit <0,1% jedoch deutlich vermindert. Im Rahmen einer HIT können aber auch thromboembolische Ereignisse, insbesondere venöse Verschlüsse der unteren Extremität, auftreten [25].

Die Wirkung von NMH kann durch Protaminhydrochlorid nicht vollständig antagonisiert werden, da der Anti-Xa-Effekt (im Gegensatz zum Anti-IIa-Effekt) nur teilweise erfasst wird.

Danaparoid

Der spezifische Faktor Xa-Inhibitor Danaparoid besteht aus einem Gemisch niedermolekularer Glykosaminglykane und wird aus Schweinedarmmukosa gewonnen. Die Ausscheidung erfolgt mit einer HWZ von 24 h und zu 40-50% renal. Patienten mit HIT Typ II wurden in der Vergangenheit häufig mit Danaparoid antikoaguliert. Da bei

sensibilisierten Patienten aber ebenfalls Thrombozytopenien auftreten [26], ist diese Indikation kritisch zu bewerten, zumal mit Argatroban eine Alternative verfügbar ist. Weitere unerwünschte Wirkungen sind Blutungen und Hämatome nach Eingriffen sowie gelegentliche Überempfindlichkeitsreaktionen. Die antagonistische Wirkung von Protaminhydrochlorid ist unsicher.

Hirudine

Analog den gerinnungshemmenden Polysacchariden der Säugetiere enthält das Drüsensekret von Blutegeln (*Hirudo medicinalis*) das gerinnungshemmende Polypeptid Hirudin. Hirudin ist ein direkter Thrombinhemmer, der im Gegensatz zu Heparin keine Bindung an AT benötigt.

In Deutschland sind die gentechnologisch hergestellten Hirudin-Analoga Desirudin und Bivalirudin im Handel.

- **Desirudin** unterscheidet sich von Hirudin um zwei Aminosäuren und ist zur Prophylaxe von tiefen Venenthrombosen (TVT) bei Hüft- und Kniegelenkersatz zugelassen. Die Substanz wird mit einer HWZ von 2-3 h zu 40-50% renal eliminiert. Unerwünschte Wirkungen sind Blutungen, Lebertoxizität und Übelkeit sowie Überempfindlichkeitsreaktionen mit Hautausschlag und Urtikaria. Ein Antidot ist nicht verfügbar.
- **Bivalirudin** ist ein Peptid, dessen erste vier Aminosäurereste an das katalytische Zentrum von Thrombin binden. Bivalirudin wird überwiegend renal mit einer HWZ von 25 min ausgeschieden; die proteolytische Aktivität von Thrombin trägt darüber hinaus zum Abbau von Bivalirudin bei. Das Präparat ist für die Antikoagulation bei PCI zugelassen. Als unerwünschte Wirkungen treten wiederum Blutungen auf. Ein Antidot ist nicht verfügbar; Bivalirudin ist aber dialysierbar.

Direkte Thrombin-Inhibitoren – DTI

Argatroban

Das im Jahr 2005 zugelassene Argatroban ist ein niedermolekularer monovalenter direkter Thrombin-Inhibitor (DTI).

Die Substanz ist zur Fortführung der Antikoagulation bei Erwachsenen mit HIT Typ II etabliert. Argatroban ist nur parenteral bioverfügbar, wird in der Leber über Cytochrom P450-Enzyme metabolisiert und mit einer HWZ von ca. 50 min biliär ausgeschieden. Die i.v.-Therapie wird über die aPTT kontrolliert; ein unter der Therapie verminderter Quick-Wert oder eine verkürzte Thrombinzeit (TZ) sind grundsätzlich nicht therapiebedürftig und können nicht zur Steuerung der Therapie dienen. Häufig treten schwere Blutungen auf (5,5%), leichtere Blutungen sehr häufig (39%);

das weitere, gelegentlich auftretende Nebenwirkungsspektrum ist umfangreich. Ein spezifischer Antagonist ist nicht verfügbar.

Dabigatran

Als erster oraler DTI oder direktes orales Antikoagulant (DOAC) kam im Jahr 2008 Dabigatranetexilat (Dabigatran) in den Handel.

Der Inhibitor interagiert reversibel sowohl mit freiem als auch mit fibrinogenem Thrombin und hemmt so die Thrombin-induzierte Thrombozytenaggregation. Die antikoagulatorische Wirkung korreliert mit der Plasmakonzentration; die Überwachung der Medikamentenwirkung gilt derzeit als entbehrlich.

Das Indikationsspektrum von Dabigatran erstreckt sich dosisabhängig auf die Prävention venöser Thrombosen nach elektivem Hüft- und Kniegelenkersatz und die Primär- und Sekundärprävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei Erwachsenen mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und bestimmten Risikofaktoren. Im Vergleich zu Warfarin ist das Schlaganfallrisiko bei Gabe von täglich 2×150 mg Dabigatran geringer, während das Blutungsrisiko ähnlich ist. Umgekehrt ist bei täglich 2×110 mg das Schlaganfallrisiko vergleichbar mit dem von Warfarin, das Blutungsrisiko aber vermindert [27,28]. Studien zum Einsatz bei ACS mussten wegen ungünstiger Ergebnisse vorzeitig beendet werden [29].

Dabigatran wird als Prodrug (Dabigatranetexilat) oral verabreicht und durch hepatische und plasmatische Esterasen rasch aktiviert. Das aktive Produkt Dabigatran hat eine geringe Bioverfügbarkeit von 6-7 %; dies ist teilweise durch den aktiven Export von Dabigatranetexilat in das Darmlumen bedingt, der durch in der Darmmukosa exprimiertes P-Glykoprotein (P-gp) vermittelt wird. P-gp-Inhibitoren können daher die Bioverfügbarkeit steigern, was das Blutungsrisiko erhöht – so wurde unter Verapamil eine Erhöhung der Plasmakonzentration um

70% beobachtet. Die gleichzeitige Gabe starker P-gp-Inhibitoren wie Cyclosporin, Tacrolimus oder Itraconazol und Ketoconazol ist daher kontraindiziert. Dabigatran wird mit einer HWZ von 14-18 h renal eliminiert; eine eingeschränkte Nierenfunktion stellt daher einen Risikofaktor für Blutungen dar (eine Kreatinin-Clearance <30 ml/min ist eine Kontraindikation).

Wie bei anderen Antikoagulantien kann die gleichzeitige Gabe von Thrombozytenfunktionshemmern oder Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (etwa bei Schlaganfallpatienten) das Blutungsrisiko erhöhen. Das Dabigatran-Antidot **Idarucizumab** wurde aktuell von EMA und FDA positiv bewertet.

Faktor-Xa-Inhibitoren

Allgemeines

Mit Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban existieren weitere DOAC, die jedoch spezifisch den Faktor Xa und damit die Aktivierung von Prothrombin zu Thrombin hemmen und so in ihrer Pharmakodynamik eher einem NMH gleichen.

Rivaroxaban

Die Wirkung des Oxazolidinons Rivaroxaban korreliert mit der Plasmakonzentration; auch hier gilt eine Überwachung der Therapie derzeit als entbehrlich. Das Indikationsgebiet umfasst die Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Erwachsenen mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und bestimmten Risikofaktoren sowie die Prophylaxe und Therapie von TVT und Lungenembolien bei Erwachsenen. Eine Phase-II-Studie zum Nutzen bei ACS zeigte eine verminderte Mortalität im Vergleich zu Placebo [30].

Die Bioverfügbarkeit von Rivaroxaban liegt über 80%. Rivaroxaban wird mit einer HWZ von 5-11 h vornehmlich hepatisch über CYP3A4-metabolisiert; zusätzlich ist die Substanz ein Substrat für P-gp, so dass Interaktionen auf der Ebene des Metabolismus und Transports möglich sind. Die gleichzeitige Gabe eines starken CYP3A4-Inhibitors wie Ketoko-

nazol führt zu einem 2,6-fachen Anstieg der AUC (area under the curve; Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve), so dass vermehrte Blutungen drohen. Daher wird die Anwendung von Rivaroxaban bei Patienten, die gleichzeitig eine systemische Behandlung mit Azol-Antimykotika wie Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol oder Voriconazol sowie mit HIV-Proteaseinhibitoren erhalten, nicht empfohlen. Interaktionen mit moderaten Inhibitoren wie Erythromycin wird dagegen keine klinische Relevanz beigemessen. Bei einer Kreatinin-Clearance unter 50 ml/min wird eine Dosisreduktion empfohlen, unter 15 ml/min soll Rivaroxaban nicht verabreicht werden. Somit ist bei Interaktionen auch mit moderaten Inhibitoren in besonderem Maß auf die Nierenfunktion zu achten, da die Rivaroxaban-Exposition zusätzlich erhöht sein könnte [31]. Die gleichzeitige Gabe von Rifampicin führt dagegen zu einer 50%igen Abnahme der mittleren AUC und damit zu einer verminderten pharmakodynamischen Wirkung.

Als Nebenwirkungen treten Blutungen auf. Bei Verdacht auf inadäquate Dosierung oder Intoxikation kann mit einem kalibrierten quantitativen Anti-Faktor Xa-Test die antikoagulatorische Wirkung bestimmt werden. Wenn eine Blutung nicht beherrscht werden kann, soll laut Fachinformation die Gabe eines spezifischen Prokoagulans – wie Prothrombin-Komplex-Konzentrat (PPSB), aktiviertes Prothrombin-Komplex-Konzentrat (aPCC) oder rekombinanter Faktor VIIa (rF VIIa) – erwogen werden. Ein spezifisches Antidot gegen Rivaroxaban existiert derzeit nicht.

Apixaban

Apixaban ist im Jahr 2011 zugelassen worden und hat ein dem Dabigatran vergleichbares Indikationsspektrum. Studien zum Einsatz bei ACS verliefen nicht erfolgreich [32]. Die Bioverfügbarkeit beträgt 50%. Der Arzneistoff wird überwiegend hepatisch über CYP3A4 metabolisiert und mit einer HWZ von etwa 12 h eliminiert; etwa ein Drittel wird unverändert über die Nieren ausgeschieden. Zusätzlich ist Apixaban ein Substrat

von P-gp und BCRP (breast cancer related protein; ein wichtiger Arzneimitteltransporter). Die gleichzeitige Gabe starker CYP3A4 oder P-gp-Inhibitoren (siehe oben) ist kontraindiziert, bei moderaten Inhibitoren ist keine Dosisanpassung erforderlich. Dagegen soll wegen der deutlich verminderten Bioverfügbarkeit die gleichzeitige Anwendung mit P-gp-Induktoren vermieden werden.

Als Nebenwirkungen von Apixaban sind wiederum Blutungen zu nennen. Im Vergleich von Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban bezüglich des Blutungsrisikos bei eingeschränkter Nierenfunktion kamen die Autoren einer Metaanalyse zu dem Schluss, dass Apixaban ein geringeres Risiko aufweist [33].

Edoxaban

Edoxaban ist im Jahr 2015 zur Vorbeugung von Schlaganfällen und systemischer Embolie bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern zugelassen worden, die älter als 75 Jahre sind oder einen oder mehrere Risikofaktoren (Schlaganfall, Bluthochdruck, Diabetes mellitus usw.) aufweisen. Darüber hinaus ist es zur Behandlung von TVT, Lungenembolie sowie zur Vorbeugung des Wiederauftretens von TVT und Lungenembolie indiziert. Als Nebenwirkungen treten Blutungen auf. Die Bioverfügbarkeit beträgt 62%. Nach oraler Gabe werden nach 1-2 h maximale Plasmakonzentrationen erreicht. Die Eliminations-HWZ beträgt 10-14 h, wobei die Elimination zu 35% renal und zu 65% metabolisch/biliär erfolgt.

Edoxaban ist ein Substrat von P-gp. Die gleichzeitige Anwendung von Edoxaban und starken **P-gp-Inhibitoren** wie Cyclosporin, Dronedaron, Erythromycin oder Ketoconazol erfordert eine Dosisreduktion auf täglich einmal 30 mg. Die gleichzeitige Anwendung von Edoxaban und Chinidin, Verapamil oder Amiodaron erfordert nach derzeitigen klinischen Daten dagegen keine Dosisreduktion. Bei gleichzeitiger Zufuhr von **P-gp-Induktoren** wie Rifampicin soll Edoxaban mit Vorsicht angewandt werden.

Antagonisten der Hämostasehemmer

Protaminhydrochlorid

Protaminhydrochlorid (Protamin) wird zur Antagonisierung der Wirkung von UFH und eingeschränkt von NMH eingesetzt.

Es handelt sich um ein hoch alkalisches Polypeptid, das zu zwei Dritteln aus der Aminosäure Arginin besteht und das stark negativ geladene Heparin durch Komplexbildung neutralisiert. In Abwesenheit von Heparin wirkt Protamin – insbesondere in höherer Dosierung – dagegen antikoagulatorisch. Nach i.v.-Gabe tritt die Wirkung innerhalb von wenigen Minuten ein.

Die Wirkung von NMH kann durch Protamin nicht vollständig antagonisiert werden, da der Anti-Xa-Effekt (im Gegensatz zum Anti-IIa-Effekt) nur teilweise erfasst wird.

Desmopressin und Analoga

Desmopressin ist ein Analogon des endogenen Oligopeptids Vasopressin. Es wird in erster Linie nasal zur Behandlung des Diabetes insipidus eingesetzt. Systemisch verabreicht dient Desmopressin als Antihämorrhagikum zur Steigerung der Faktor VIII-Aktivität – etwa bei leichter bis mittelschwerer Hämophilie A und von-Willebrand-Syndrom. Der Effekt ist interindividuell sehr unterschiedlich; darüber hinaus muss wegen der antidiuretischen Wirkung eine Überinfusion vermieden werden. Desmopressin wird mit einer HWZ von 3-4 h renal ausgeschieden.

Fibrinolytika und Antifibrinolytika

Fibrinolytika

Fibrinolytika dienen der Auflösung von Thromben und wirken regelmäßig durch Aktivierung von Plasmino-

gen. Eine fibrinolytische Therapie mit Plasminogen-Aktivatoren ist vor allem bei fulminanter Lungenarterienembolie indiziert. Der Einsatz geht mit einem hohen Blutungsrisiko einher.

Der von Endothelzellen physiologisch synthetisierte **Plasminogen-Aktivator** (tissue-type plasminogen activator, t-PA) ist eine Serinprotease, die bei Bindung an das im Rahmen von Gerinnungsvorgängen gebildete Fibrin **Plasminogen** aktiviert, das wiederum über die Bildung von Plasmin die Fibrinolyse in Gang setzt. Gentechnologisch hergestellter, rekombinanter rt-PA wird u. a. als Alteplase vertrieben. Das Protein hat eine HWZ von 5-10 min, wozu eine Endozytose in Makrophagen sowie die Inaktivierung durch PAI-1 (Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1) beitragen. Weitere Präparate sind Reteplase, das mit 15 min eine etwas längere HWZ aufweist, sowie Tenecteplase, das wegen geringerer Affinität zu PAI-1 eine HWZ von 24 min aufweist.

Die kurze HWZ der Fibrinolytika darf nicht darüber hinwegtäuschen, dass wegen der von diesen Substanzen induzierten systemischen Plasminämie über Stunden eine schwere Störung der Hämostase mit Verbrauch von Faktoren – insbesondere von Fibrinogen – vorliegt.

Antifibrinolytika

Bei verschiedenen Schockformen kommt es zu einer gesteigerten fibrinolytischen Aktivität. Als Antagonist der Fibrinolyse wird hier vor allem **Tranexamsäure** eingesetzt. Tranexamsäure hemmt die fibrinolytische Eigenschaften von Plasmin durch Bildung eines Komplexes aus Tranexamsäure und Plasminogen. In-vitro-Studien weisen darauf hin, dass hohe Dosen von Tranexamsäure darüber hinaus die Aktivität von Komplement vermindern. Tranexamsäure wird mit einer HWZ von 3 h überwiegend renal ausgeschieden.

Daneben ist auch das synthetische Lysin-Derivat **p-Aminomethylbenzoesäure**

verfügbar, das spezifisch die Bindungsstelle von Plasminogen (oder Plasmin) an Fibrin und Fibrinogen hemmt. Es kann nur oral appliziert werden, erreicht nach 2-3 h die maximale Plasmakonzentration und wird mit einer HWZ von 1 h teilweise renal eliminiert.

Lokale Hämostyptika

Grundlagen

Die unter diesem Begriff zusammengefassten Substanzen oder Hilfsmittel entfalten ihre blutungsstillende Wirkung nach direkter Einbringung an der eigentlichen Blutungsquelle (gr. styptikos = verstopfend, verdickend).

Hämostyptika werden insbesondere bei anderweitig nicht kontrollierbaren Blutverlusten aus Extremitätenverletzungen, hier vor allem bei stammnaher Blutungsquelle, eingesetzt. Dies gilt zumal unter erschwerten Umfeldbedingungen und im Besonderen – aber nicht nur – im militärischen Einsatz oder für Spezialkräfte der Polizei.

Hier wird nur ein Überblick zum gegenwärtigen Stand der präklinisch und im Schockraum verwendbaren lokalen Hämostyptika gegeben, deren Entwicklung stark im Fluss ist. Im operativen Bereich

angewandte hämostyptische Präparate werden nicht erörtert.

Die derzeit verfügbaren Präparate können in zwei Gruppen unterteilt werden [34,35]:

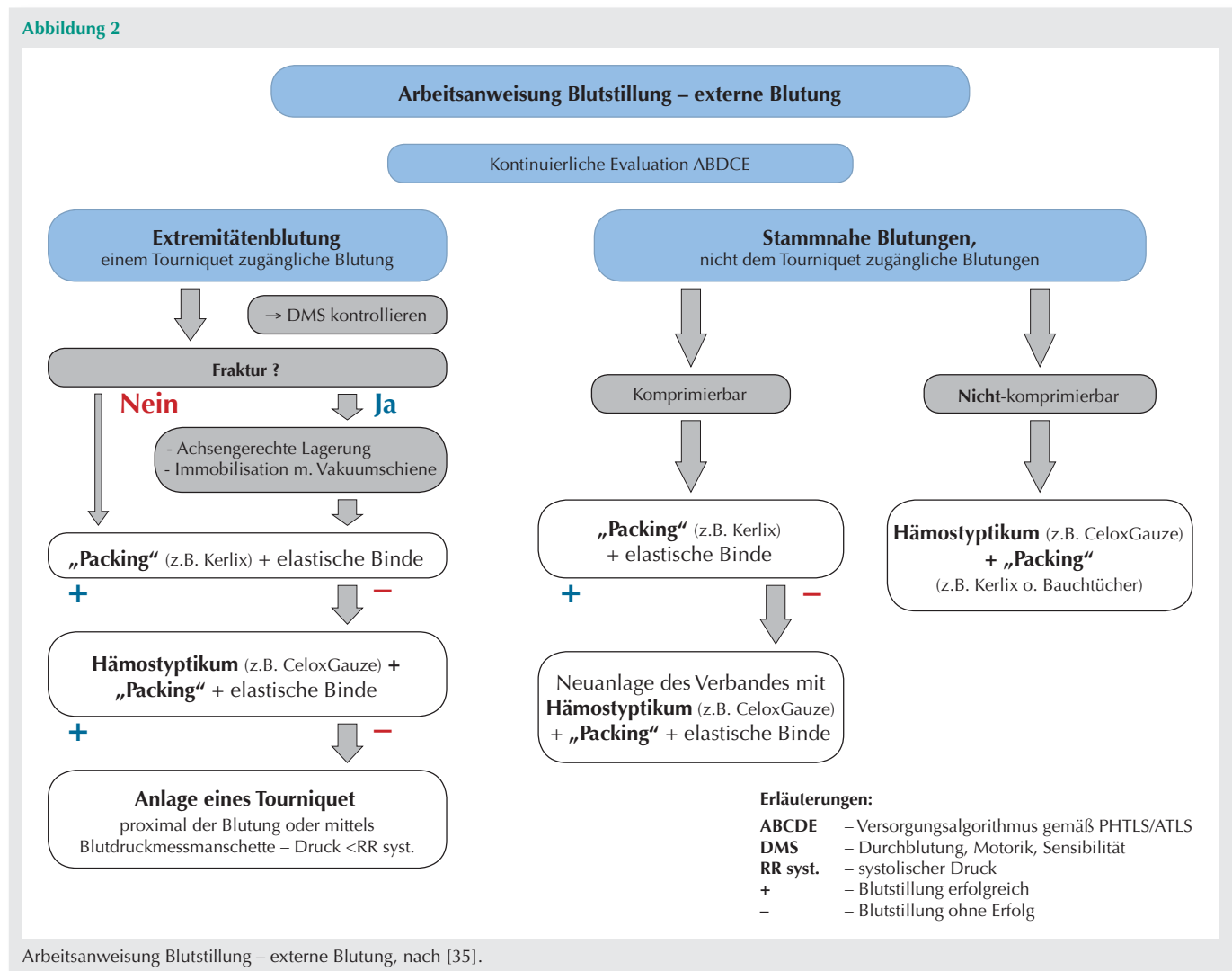
- hämostyptische Wirkstoffe,
- stark resorbierende Verbandstoffe.

Hämostyptische Wirkstoffe

Zu den in verschiedenen Wundaufgaben und Verbandstoffen enthaltenen oder direkt in die Wunde einzubringenden hämostyptischen Wirkstoffen zählen:

- **Zeolithe** (QuickClot®) ist ein in die Wunde einzubringendes Granulat aus Aluminium-Silikat mit hoher wasserresorbierender Wirkung. Die mit der

Abbildung 2



Wasserbindung verbundene Konzentration der korpuskulären Blutbestandteile und Gerinnungsfaktoren fördert die Thrombusformation am Ort der Läsion. Wesentlicher Nachteil ist eine starke exotherme Reaktion mit evtl. Gewebeschädigung.

- **Smektit** (WoundStat™) ist ein nicht-metallisches Tonmineral-Granulat auf Basis von Aluminium-Magnesium-Silikat. Die Wasserabsorption und Förderung der Thrombusbildung verläuft – allerdings ohne exotherme Reaktion – ähnlich der von Zeolithe; zusätzlich wird die intrinsische Gerinnungskaskade direkt aktiviert. Gewichtige Nebenwirkungen sind eine direkte Gefäßwandschädigung und die Verschleppung thromboembolischen Materials.
- **Chitosan** (Celox™, HemCon™) ist ein aus Chitin gewonnenes Polyaminosaccharid. Die Substanz fördert durch ihre positive Ladung die Adhäsion der Thrombozyten und Erythrozyten an den Chitosan-Molekülen,

was zur Gerinnselbildung führt; des Weiteren erfolgt eine lokale Vasokonstriktion durch Auswaschen von Stickstoffmonoxid (NO). Es wurden geringe inflammatorische Endothelveränderungen ohne Einschränkung der Reperfusion, aber keine thromboembolischen Nebenwirkungen beschrieben. Die Wirkung erfolgt unabhängig von der Konzentration an Gerinnungsfaktoren sowie von Antikoagulanzen und Hypothermie. Chitosan ist als Granulat und als beschichtete Gaze erhältlich und ermöglicht so einen vielseitigen Einsatz.

- **Kaolin** (in Combat Gauze™, einer Mullbindenartigen Gaze enthalten) ist ein Aluminium-Silikat mit direktaktivierender Wirkung auf die intrinsische Gerinnungskaskade, die zur effektiven Blutstillung allerdings entsprechend intakt sein muss. Außer einer diskreten Endothelschwellung wurden bislang keine wesentlichen Nebenwirkungen beobachtet.

Stark resorbierende Verbandstoffe

Die Einarbeitung und derzeitige Verwendung von Kaolin in Verbandmull leitet über zu den stark resorbierenden Verbandstoffen. Dazu zählt die nicht-elastische Baumwollgaze **Kerlix™**; die durch ihre hohe und schnelle Resorptionskapazität die Blutgerinnung im Verbandgeflecht fördert. Damit ist ein „packing“ tiefer perforierender Verletzungen oder großer Wundbereiche möglich.

Grundsätzlich vermögen lokale Hämostyptika und die genannten Verbandstoffe ihre blutstillende Wirkung nur bei korrekter Anwendung zu entfalten – diese Maßnahmen sind daher schulungs- und trainingsintensiv.

Nach derzeitigem Stand empfiehlt sich im gegebenen Fall (Abb. 2) die kombinierte Anwendung von Chitosan mit einem stark resorbierenden, saugfähigen Verbandstoff.

Literatur

1. Vonkeman HE, van de Laar MA: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Adverse effects and their prevention. *Semin Arthritis Rheum* 2010;39:294-312
2. Fosbol EL, Kober L, Torp-Pedersen C, Gislason GH: Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs among healthy individuals. *Expert Opin Drug Saf* 2010;9:893-903
3. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B, et al: Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 2001;345:1809-1817
4. Rasche S, Schön S, Koch T: Der Patient nach Koronarintervention in der perioperativen Medizin. *Anästh Intensivmed* 2010;51:623-636
5. Moiniche S, Romsing J, Dahl JB, Tramer MR: Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of operative site bleeding after tonsillectomy: a quantitative systematic review. *Anesth Analg* 2003;96:68-77
6. Hohlfeld T, Saxena A, Schrör K: High on treatment platelet reactivity against aspirin by non-steroidal anti-inflammatory drugs – Pharmacological mechanisms and clinical relevance. *Thromb Haemost* 2013;109:825-833
7. MacDonald TM, Wei L: Effects of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin. *Lancet* 2003; 361: 573-574
8. Shi S, Klotz U: Clinical use and pharmacological properties of selective COX-2 inhibitors. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64:233-252
9. Ho PM, Maddox TM, Wang L, Fihn SD, Jesse RL, Peterson ED, et al: Risk of adverse out-comes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA* 2009;301:937-944
10. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, et al: Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009;360:354-362
11. Holmes MV, Perel P, Shah T, Hingorani AD, Casas JP: CYP2C19 genotype, clopidogrel metabolism, platelet function, and cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011;306:2704-2714
12. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al: Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-1057
13. Jedlitschky G, Greinacher A, Kroemer HK: Transporters in human platelets: Physiological function and impact for pharmacotherapy. *Blood* 2012;119:3394-3402
14. Mattiello T, Guerriero R, Lotti LV, Trifiro E, Felli MP, Barbarulo A, et al: Aspirin extrusion from human platelets through multidrug resistance protein-4-mediated transport: Evidence of a reduced drug action in patients after coronary artery bypass grafting. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:752-761
15. Behr S, Andersohn F, Garbe E: Risk of intracerebral hemorrhage associated with phenprocoumon exposure: A nested case-control study in a large population-based German database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010;19:722-730
16. Cascorbi I: Drug interactions – Principles, examples and clinical consequences. *Dtsch Arztebl Int* 2012;109:546-555
17. Jobski K, Behr S, Garbe E: Drug interactions with phenprocoumon and the risk of serious haemorrhage: A nested case-control study in a large population-based German database. *Eur J Clin Pharmacol* 2011;67:941-951
18. Caraco Y, Blotnick S, Muszkat M: CYP2C9 genotype-guided warfarin prescribing enhances the efficacy and safety of anticoagulation: A prospective randomized controlled study. *Clin Pharmacol Ther* 2008;83:460-470
19. Rost S, Fregin A, Ivaskevicius V, Conzelmann E, Hörtnagel K, Pelz HJ, et al: Mutations in VKORC1 cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2. *Nature* 2004;427:537-541
20. Klein TE, Altman RB, Eriksson N, Gage BF, Kimmel SE, Lee MT, et al; International Warfarin Pharmacogenetics Consortium: Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. *N Engl J Med* 2009;360:753-764
21. Pirmohamed M, Burnside G, Eriksson N, Jorgensen AL, Toh CH, Nicholson T, et al; EU-PACT Group: A randomized trial of genotype-guided dosing of warfarin. *N Engl J Med* 2013;369:2294-2303
22. Kimmel SE, French B, Kasner SE, Johnson JA, Anderson JL, Gage BF, et al; COAG Investigators: A pharmacogenetic versus a clinical algorithm for warfarin dosing. *N Engl J Med* 2013;369:2283-2293
23. Verhoef TI, Ragia G, de Boer A, Barallon R, Kolovou G, Kolovou V, et al; EU-PACT Group: A randomized trial of genotype-guided dosing of acenocoumarol and phenprocoumon. *N Engl J Med* 2013;369:2304-2312
24. Greinacher A, Althaus K, Krauel K, Selleng S: Heparin-induced thrombocytopenia. *Haemostaseologie* 2010;30:17-18
25. Jaax ME, Greinacher A: Management of heparin-induced thrombocytopenia. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13:987-1006
26. Prechel M, Walenga JM: Heparin-induced thrombocytopenia: An update. *Semin Thromb Hemost* 2012;38:483-496
27. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al: Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-1151
28. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L; Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators: Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2010; 363: 1875-1876
29. Oldgren J, Budaj A, Granger CB, Khder Y, Roberts J, Siegbahn A, et al: Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: A randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J* 2011;32:2781-2789
30. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, et al; ATLAS ACS 2-TIMI 51 Investigators: Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;366:9-19
31. Moore KT, Vaidyanathan S, Natarajan J, Ariyawansa J, Haskell L, Turner KC: An open-label study to estimate the effect of steady-state erythromycin on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of a single dose of rivaroxaban in subjects with renal impairment and normal renal function. *J Clin Pharmacol* 2014;54:1407-1420
32. Alexander JH, Lopes RD, James S, Kilaru R, He Y, Mohan P et al; APPRAISE-2 Investigators: Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2011;365:699-708
33. Poulsen BK, Grove EL, Husted SE: New oral anticoagulants: A review of the literature with particular emphasis on patients with impaired renal function. *Drugs* 2012;72:1739-1753
33. Fischer C, Josse F, Lampl L, Helm M: „Stop the bleeding!“ – Neue Aspekte der Blutstillung aus dem zivilen und militärischen Bereich. *Notfall Rettungsmed* 2010;13:384-392
34. Josse F, Helm M, Kulla M, Hossfeld B: Präklinische Blutstillungsmaßnahmen: Hämostyptika. *Notarzt* 2015;31:153-157.

Korrespondenz-
adresse

**Prof. Dr. med.
Dr. rer. nat.
Ingolf Cascorbi**



Institut für Experimentelle und
Klinische Pharmakologie
Universitätsklinikum Schleswig-
Holstein – Campus Kiel
Arnold-Heller-Straße 3
24105 Kiel, Deutschland
Tel.: 0431 597-3500
E-Mail: cascorbi@pharmakologie.
uni-kiel.de