

Götz Nowak (MLS, Erfurt) und Mercedes Lopez (IVIC, Caracas)

Personalisierte Therapie bei Gerinnungsstörungen des Blutes

Einleitung

Zu den vielfältigen vitalen Funktionen des Blutes gehören auch Mechanismen zum sicheren Verschluss vaskulärer Defekte, die als primäre und sekundäre Hämostase („Blutstillung“) bezeichnet werden. Das Ziel des Hämostasesystems ist die Minimierung von Blutverlusten und damit gehört die Blutgerinnung zu den lebensnotwendigen Abwehrsystemen unseres Körpers.

Akute und/oder chronische Störungen des Gerinnungssystems führen zu einer Vielzahl von Gerinnungskrankheiten (kardiovaskulär, mikrovaskulär, embolisch, lokal oder systemisch, akut oder chronisch), die weiterhin die Todesursachenstatistiken dominieren. Trotz aller neuen pharmakologischen und apparativen Therapiewege zur Beseitigung der primären oder sekundären Gerinnungsstörungen sind bisher deutliche Verbesserungen der Sterblichkeits-Statistiken ausgeblieben. Ein wesentlicher Ansatz zur Lösung dieser kostenintensiven unbefriedigenden Situation ist in einer personalisierten Therapie von Gerinnungsstörungen des Blutes gegeben.

Das plasmatische Gerinnungssystem

Die drei wesentlichen Teile des Gerinnungssystems sind bereits von Virchow erkannt und dargestellt worden: das Blutplasma, die Blutplättchen (Blutzellen) und die Blutgefäße (Virchow-Trias). Zum weiteren Verständnis der im Blut vorhandenen „Mitspieler“ der Blutgerinnung ist es unabdingbar, zunächst das plasmatische Gerinnungssystem näher kennen zu lernen: Im Blut sind gerinnungsaktive Proteine in inak-

tiver Form vorhanden. Bei einer Gerinnungs-Initiierung (Gefäßdefekte oder Fremdoberflächen) wird mittels abgestufter limitierter Proteolyse der Gerinnungsfaktoren F VII, F IX und F X in komplexer Form das Schlüsselenzym der Blutgerinnung, die Serinprotease Thrombin (F II) frei gesetzt. Thrombin kann an seinem Substrat, dem Fibrinogen, dann im Blut wiederum durch limitierte Proteolyse einen Komplexierungsmechanismus auslösen, der endgültig in einem unlöslichen Fibringerinnsel endet. Es gibt verschiedene Aktivierungsmöglichkeiten der Gerinnung. Der am häufigsten vorkommende Weg wird durch den sogenannten Gewebefaktor (TF, tissue factor) gestartet, der aus Wundgebieten und aktivierten Zellen freigelegt wird und im Komplex mit negativ geladenen Phospholipidoberflächen (auf Blutplättchen und Monozyten) den Faktor VII aktiviert. Der Komplex TF/Faktor VIIa kann den Faktor X und auch den Faktor IX ebenfalls mittels limitierter Proteolyse aktivieren. In einem weiteren Aktivierungskomplex wird der Faktor X (mit Hilfe des Kofaktors Va) zu der Serinprotease Xa durch den IXa-Komplex aktiviert. Diese Komplex-gebundene Serinprotease FXa (Prothrombinase) generiert aus Prothrombin die Gerinnungsprotease Thrombin. Thrombin verläßt seinen Aktivierungskomplex und ist im Blut frei verfügbar, wo er nicht nur Fibrinogen spaltet, sondern auch seine eigene Generierung durch die Aktivierung wichtiger Kofaktoren (Faktor V, Faktor VIII und Faktor XI) verstärkt.

An Fremdoberflächen/Kontaktflächen kann ebenfalls die Initiierung der Gerinnung stattfinden und wird durch den Faktor XII mit seinem Kofaktor HMWK (hochmolekular-gewichtiges Kininogen) vermittelt. Auch hier ist ein ebensolcher Serinprotease-Komplex (F XI) an negativen Phospholipidoberflächen der Starter für die Aktivierung des Faktors IX. Zusammen mit seinem Kofaktor, dem F VIIIa, bildet die Serinprotease IXa den als Tenase bezeichneten „Brücken“komplex, der den Faktor X aktivieren kann. Der aktivierte Faktor X (FXa) und Thrombin waren/sind für die Gerinnungspharmaka-Entwicklung von hohem Interesse, auf die später noch detailliert eingegangen wird. Nach der Abspaltung zweier kurzer Peptide (Fibrinopeptid A und B) am Fibrinogenmolekül durch das dort gebundene Thrombin bilden sich spontan hochmolekulare Fibrin-Monomere, die durch den Faktor XIII, einer ebenfalls durch Thrombin aktivierten Transaminase quervernetzt wird und dadurch als stabiles Fibrin „ausfällt“.

Die Blutplättchen

Blutplättchen, auch als Thrombozyten bezeichnet, sind klein, kurzlebig und kernlos, sie werden von speziellen „Mutter“zellen des Knochenmarks, den Megakaryozyten, permanent in die Blutzirkulation entlassen und können hier bis zu 10 Tage aktiv werden, bevor sie vor allem in der Milz nach Vitalitätskontrolle sequestriert werden. Blutplättchen kommen nicht häufig im Blut vor. Auf 100 Erythrozyten finden sich nur 5 Blutplättchen (2,5 k/ μ l Blut). Ihr diskoider Scheibendurchmesser im ruhenden Zustand beträgt etwa 6 μ m. Im Zellplasma befinden sich eine große Zahl von Speichergranula (80 % Alpha-Granula, je 10 % elektronendichte „dense-Bodies“ und lysosomale Granula). Diese Speichergranula beinhalten eine große Anzahl von bioaktiven Stoffen (ADP, ATP, Serotonin), Gerinnungsfaktoren, Enzyme und Ca-Ionen. Eine weitere Besonderheit ist das kanikuläre System, nach innen gestülpte Zellmembrananteile, die bei Aktivierung und Ausbreitung der Blutplättchen die Membranoberfläche enorm vergrößern können. Durch Kontakte dieser Kanäle mit den Speichergranula werden deren Inhaltsstoffe bei der Blutplättchenaktivierung freigesetzt und können vielfältige Plättchen-spezifische Wirkungen entfalten. Daneben sind auf der äußeren Membran der Plättchen eine große Anzahl von Rezeptoren platziert, die mit Blutbestandteilen reagieren können und spezifische Antworten der Plättchen auslösen. Die Zellmembran besteht überwiegend aus negativ geladenen Phospholipiden, die mittels Ca-Brückenbildung die 4–6 N-terminalen γ -carboxylierten Glutamatreste der plasmatischen Gerinnungsfaktoren (FVII, IX, X, XI) auf die Plättchenoberfläche binden. Dabei entsteht eine dichte Proteinmatrix aus den durch die Gamma-Carboxy-Strukturen selektierten plasmatischen Gerinnungsfaktoren im molaren Verhältnis ihrer Blutplasmakonzentration. Somit ist die plasmatische Gerinnungsaktivierung ein mehrstufiger komplexer Mechanismus mit permanenter Plättchenbeteiligung. Die Blutplättchen sind die essentiellen Initiatoren der intravasalen Gerinnungsvorgänge, ohne ihr prothrombotisches Profil ist eine Verletzung der Blutgefäße nicht zu schließen bzw. ein Sistieren von Blutungen nicht zu erreichen. Weitere aus den Granula der Blutplättchen freigesetzte Wirkstoffe, wie z.B. das Serotonin, lösen am Ort des Gerinnungsgeschehens eine Kontraktion der glatten

Gefäßmuskelzellen aus. Der Gefäßverschluß durch den Thrombus wird dadurch stationär.

Von den vielen Membranrezeptoren der Blutplättchen sind einige von besonderer Bedeutung: Mit Abstand der häufigste Glykoproteinrezeptor ist der sog. Fibrinogenrezeptor (GPIIb/IIIa mit 50000– 80000 Kopien pro Plättchen). Diese Rezeptoren können durch die Bindung von Fibrinogen als adhäsives Protein ein Netzwerk von aktivierten Plättchen erzeugen, da das Fibrinogenmolekül „zweiarmig“ ist und damit Plättchen verbinden kann. Damit sind Plättchen sehr schnell aktivierbare Blutbestandteile, die sog. micro-white clots (MWC) bilden und in diesen intravasalen Plättchenaggregaten in der Mikrozirkulation der Gefäßperipherie pathophysiologische Veränderungen induzieren. Das in den aktivierten Gerinnungsfaktorkomplexen auf der Plättchenoberfläche generierte Thrombin erreicht auch Thrombinrezeptoren (PAR 1) von Plättchen selbst, damit wird die intravasale Gerinnung/Clotbildung verstärkt und lokalisiert. Plättchen haben somit wegen ihrer vielseitigen Physiologie und Pathophysiologie eine Schlüsselfunktion im Organismus inne, die aber in der Diagnostik nicht ausreichend beachtet oder abgebildet wird.

Die in haemostaseologischen Diagnostik eingesetzten Plättchenfunktionstests werden nahezu ausschließlich im sogenannten Plättchen-reichen Plasma (PRP) durchgeführt. Durch den dabei notwendigen Zentrifugationsschritt werden die Plättchen konzentriert und dann mittels Trübungsmeßverfahren in ihrem Verhalten auf Plättchensensitive Substanzen wie Thrombin, ADP, Kollagen untersucht. Diese Methoden eignen sich nicht für eine realistische Analyse der aktuellen Plättchenfunktion. Erst mit neuen Diagnostik-Sets, die natives Blut einsetzen, kann der aktuelle Funktionszustand der Plättchen erfaßt werden. Der Platelet Adhaesion Assay (PADA) imitiert die in vivo auftretenden Scherstress-Einflüsse auf die Plättchen ohne zusätzliche Aggregationsagonisten-Zugabe (Nowak et al., 2005). Mit diesem Akut-Test (bis max. 1 Stunde nach Blutabnahme) kann sowohl der aktuelle Funktionszustand der Plättchen als auch die Wirksamkeit von Plättchen-Therapeutika analysiert werden. Mit dem PADA-RASS (RASS: Reaction to Aspirin=ASS) ist es erstmals möglich, die Aspirin-Plättchen-Interaktion ex vivo direkt zu analysieren. Die seit langem nebulös diskutierte „Aspirin-Resistenz“ ist bei Aspirin-behandelten Patienten mit dieser

Methodik exakt zu erfassen („ASS-Non-Responder“). Völlig überraschend gelang bei ausgedehnten Feldstudien mit Gerinnungs-kompromittierten Patientengruppen die Identifizierung einer Subgruppe, die sogar paradox auf Aspirin reagierte (PRASA= paradoxe reaction to ASS). Bei diesen Patienten sind Aspirin als auch sog. COX2- Inhibitoren (Antirheumatika) kontraindiziert, da hier prothombotische Nebenwirkungen auftreten können. Ein besserer Weg wäre eine laborseitige Vortestung von Patienten auf eine eventuelle PRASA. Im positiven Fall sind diese Antirheumatika wegen der gefährlichen Nebenwirkungen kontraindiziert.

Plättchenfunktionsinhibitoren

Die pharmakologische Kontrolle der Plättchenfunktion in vivo ist kompliziert und durch die hämosteologischen Aufgaben der Plättchen gekennzeichnet. Auf der einen Seite müssen sie in der Lage sein, schnell und sicher Verletzungen sowie innere wie äußere Blutungsquellen zu verschliessen und auf der anderen Seite kann bei einer gestörten hämostaseologischen Plättchenfunktion eine äußerst gefährliche Blutungstendenz entstehen, die extrem schwer therapeutisch zu beherrschen ist.

Durch diese beiden Extreme bedingt, können Plättchenfunktionsinhibitoren nur dann sicher in der antithrombotischen Therapie eingesetzt werden, wenn präzise quantitative Monitoring-Meßverfahren vorhanden sind, die die aktuelle Plättchenfunktion abbilden (wie z.B der PADA, siehe oben). Nur so können Patienten mit Idiosynkrasien identifiziert werden, die nicht oder nur vermindert auf diese Arzneimittel reagieren. Folgende Substanzen/Substanzgruppen sind im klinischen Gebrauch:

GP IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten

Die auch als Fibrinogen-Rezeptorantagonisten (Eptifibatid, Tirofiban, Abciximab) bezeichneten Substanzen besetzen auf der Plättchenoberfläche zweiteilige Glykoprotein-Rezeptoren (GPIIb/IIIa). In ruhenden Plättchen können an diesen Rezeptoren keine sog. adhäsiven Proteine (Fibrinogen, Fibronectin u.a.) gebunden werden. Erst nach intrazellulärem Signalling infolge der Plättchenaktivierung verschiedenster Gene-

se werden die GP IIb/IIIa-Rezeptoren „aktiv“ und können mit anderen aktivierten Plättchen mittels Fibrinogen-Brücken verbunden werden. Dieser Mechanismus findet in der Regel im fließenden Blut intravasal statt und hat eine hohe pathophysiologische Relevanz. Gerade im linken Herzen werden durch die großen hydraulischen Kräfte („Scherstress“), die auf das Blut einwirken und durch Turbulenzen im „Aortenwindkessel“ voraktivierte Plättchen via Fibrinogen zusammengeballt. Diese „micro white clots“ aus bis zu 200 Plättchen und häufig zusammen mit einem oder zwei Monozyten werden in der arteriellen Zirkulation im gesamten Organismus verteilt und können so zu Mikrozirkulationsstörungen führen. Besonders betroffen sind die „herznahen“ Organ-Mikrozirkulationsstrecken (Herz, Nieren, etc) mit hohem Herz-Minuten-Volumenanteil. In Folge der Verlegung von präkapillären arteriellen Gefäßen wird durch die reaktive Fibrinolyse (endothelialer Sauerstoffmangel!) das Fibrinogen abgebaut und nach kurzer Zeit die Zirkulation wieder hergestellt. Es können aber in Sauerstoff-empfindlichen Zellgebieten, wie z.B. im Gehirn, Mikroläsionen induziert werden, die dann nach längerer Karenzzeit zu Organdysfunktionen führen. Insgesamt kann durch diese permanente intravasale Plättchenaktivierung ein sog. chronischer thrombophiler Status vorliegen, der letztendlich in akuten schweren Gerinnungskrankheiten (arterielle Thrombose, Herzinfarkt, Hirnschlag u.a.) mündet.

Die diagnostische Erfassung einer Plättchen-vermittelten Thrombophilie ist bisher nur bedingt möglich, da wir nicht im arteriellen Teil der Blutzirkulation Blutproben entnehmen können. Eine Blutprobe aus einem großen venösen Gefäß zur Plättchenfunktionsdiagnostik kann intravasale Plättchenaktivierungen in der arteriellen Blutbahn nicht erfassen. So können häufig nur Funktionseinschränkungen in den betroffenen Organen Hinweise geben, daß eine Überreaktion der Plättchen vorliegt.

Die GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten, die ausschließlich parenteral angewendet werden, haben nur eine sehr geringe therapeutische Breite (das ist der Abstand zwischen der therapeutischen und toxischen Dosis), weil mindestens 80 % der Rezeptoren besetzt sein müssen, um eine effektive Hemmung der Plättchen-Plättchen-Interaktionen zu erreichen. Ein engmaschiges Drug Monitoring ist daher unabdingbare Voraussetzung. Deshalb sind im wesentlichen nur kardiologische Indikationen (Bypass-Operationen und Katheter-gestützte Herzeingriffe) bekannt.

ADP-Rezeptor-Antagonisten

ADP-Rezeptoren werden von dem ADP (Adenosindiphosphat), welches bei jeder Plättchenaktivierung aus den internen Granula der Plättchen selbst freigesetzt wird, sowie aus dem ADP, das nach Gewebedefekten im Blut zu finden ist, aktiviert. Der aktivierte ADP-Rezeptor setzt eine intensive biochemische Kettenreaktion im Zytoplasma der Plättchen in Gang, der zu einer komplexen Aktivierung von GPIIb/IIIa-Rezeptoren führt. Damit haben die ADP-Rezeptoren eine hohe pathogenetische Bedeutung. Im klinischen Gebrauch sind augenblicklich drei ADP-Rezeptorantagonisten. Die zwei sogenannten Thienopyridinderivate, Clopidogrel und Prasugrel, werden durch Cytochromoxidasen in der Leber nach oraler Gabe in aktive Metabolite umgewandelt, die die ADP-Rezeptoren irreversibel blockieren. Der dritte Vertreter ist Cangrelor, ein reversibler ADP-Rezeptorantagonist, der besser zu dosieren und in seiner Wirkung zu steuern ist. Cangrelor sollte nur kurzzeitig therapeutisch genutzt werden, weil bei Compliance-Problemen die Blockade unterbrochen wird und damit eventuell thrombophile Situationen entstehen können.

Plättchenfunktionsinhibitoren sind wertvolle therapeutische Handwerkszeuge zur Langzeitprophylaxe, aber auch zur Therapie von akuten und chronischen Gerinnungskrankheiten. Bei hohem thrombophilen Risiko sollte immer eine duale Therapie mit Plättchenfunktionsinhibitoren plus Antikoagulanzen, individuell dosiert und engmaschig monitiert, erfolgen.

Pharmakologie der Antikoagulanzen

Die Prophylaxe und Therapie akuter oder chronischer Gerinnungskrankheiten sind die bevorzugte Indikation von Antikoagulanzen.

Zur Prophylaxe einer Gerinnungskrankheit sollen Antikoagulanzen das thrombophile Risiko minimieren und die pathologisch „verstellten“ Gerinnungsmechanismen antagonisieren.

Eine Übergerinnbarkeit des Blutes (Thrombophilie) kann sowohl angeboren sein als auch im Laufe des Lebens erworben werden. Obwohl bei einer Thrombophilie häufig auch eine verstärkte Aktivität der Plättchen zu beobachten ist, beruht sie in erster Linie auf einer irrever-

siblen Aktivierung der plasmatischen Gerinnung mit einer in mehreren Schritten ablaufenden limitierten Proteolyse.

Erst in jüngster Zeit gelang es, mit speziellen Messmethoden (endogenes Thrombinpotenzial [ETP], Thrombin Generation Assay [THROGA]) einen erhöhten Aktivierungszustand des Gerinnungssystems zu erfassen und damit auch die Effektivität einer Antikoagulantientherapie zu quantifizieren (Hemker et al., 2004; Nowak et al., 2007).

Die Thrombophilie ist gekennzeichnet durch eine zu hohe Konzentration von: aktivierten oder aktivierbaren Gerinnungsfaktoren (angeboren: Prothrombin-20210-Mutation, erworben: Rebound-Phänomen nach oralen Antikoagulantien AOK),

Thrombin: bei Defekten des Thrombin-Metabolismus (angeboren: z.B. Faktor-V-Leiden-Mutation, Protein-C- und Protein-S-Mangel; erworben: Antithrombin III-Mangel),

Fibrinogen: während Akute-Phase-Reaktionen (z.B. Infektionen, chronischem Albuminverlust infolge nephrologischer Erkrankungen, Diabetes).

Während einer Tumorkrankheit, bei der durch Einschweben von Gewebefaktor eine anhaltende Aktivierung des Gerinnungssystems auftreten kann, wird ebenfalls eine Thrombophilie häufig beobachtet. Die Thrombophilie ist ein multifaktorielles Geschehen und kann bei Patienten mit einer Disposition zu thromboembolischen Komplikationen unterschiedlich stark ausgeprägt sein. Durch weitere thrombophile Faktoren seitens der Gefäßwand (Atherosklerose), des Plasmas (Mikropartikel) oder der Blutplättchen (pathologische Aktivität) wird dann ein prothrombotischer Prozess manifest, der zu einer arteriellen, venösen oder mikrozirkulatorischen Thrombose führt und nicht selten in einer akuten, lebensbedrohenden Gerinnungskrankheit (z.B. Herzinfarkt, Schlaganfall) endet.

Antikoagulantien kann man in 2 Substanzgruppen, die direkten und die indirekten Antikoagulantien, einteilen. Zu den indirekten Antikoagulantien zählen die oralen Antikoagulantien (OAK) und die Heparine, bei denen unfraktionierte und niedermolekulare Heparine (UFH und NMH) unterschieden werden. Die direkten Inhibitoren wiederum werden entsprechend ihrem Zielsubstrat in Faktor Xa- und Thrombininhibitoren unterteilt.

Heparine

Heparine sind sulfatierte Glukosaminoglykane, die in nahezu allen Säugetiergeweben vorkommen. Mastzellen enthalten in besonders hoher Konzentration Heparin, das zusammen mit Histamin freigesetzt wird. Heparine haben nur einen sehr schwachen direkten Antithrombineffekt, aktivieren aber, an Antithrombin III gebunden, dieses Serpin zu einem hoch affinen Serinproteaseinhibitor. Die antikoagulatorische Wirkung des Heparins kommt durch eine intramolekulare Strukturänderung des Antithrombins zustande. Heparine sind somit Biokatalysatoren der natürlichen Serinproteaseinhibitoren des Blutes. Antithrombin III ist ein einkettiges Glykoprotein mit einer molekularen Masse von 58 kDa und einer Plasmakonzentration von $\sim 0,25$ g/l. Es reagiert mit den Serinproteasen Thrombin, Faktor Xa, IXa und VIIa. In Abwesenheit von Heparin kommt es zu einer sehr langsamen proteolytischen Interaktion der reaktiven Seite des Antithrombins (Arg393-Ser394) mit Serinproteasen (progressive suicidal inhibition).

Der Heparin-Antithrombin-Komplex wirkt nun überwiegend als Proteaseinhibitor, kann aber Serinproteasen nur in freier Form binden (keine Hemmung des Faktor Xa im Tenase- oder Prothrombinasekomplex).

Heparin verstärkt ebenfalls die Hemmung von Thrombin durch PAI-1 (Plasminogenaktivator-Inhibitor-1), Protein-C-Inhibitor und Nexin (ein intrazellulärer Thrombininhibitor) sowie die Hemmung des Faktor Xa durch den tissue factor pathway inhibitor (TFPI). Diese natürlichen Inhibitoren liegen aber nur in sehr geringen Konzentrationen im Blut vor. Heparin kann jedoch den TFPI aus seiner Bindung am Endothel freisetzen, so dass nach längerer Heparinbehandlung ein höherer TFPI-Spiegel nachzuweisen ist.

Die aktive Seite des Heparins ist ein Pentasaccharid, das hochspezifisch mit dem Antithrombin III interagiert. Nur etwa 30% der Heparinmoleküle haben dieses Pentasaccharid (high affinity heparin). Die restlichen Heparinmoleküle interagieren mit Proteinen des Blutes und der Endotheloberfläche, nicht aber mit AT III. Die Heparine können auch Heparinrezeptoren (GP IIIa) der Plättchen besetzen, diese aktivieren und an der Plättchenoberfläche auch eine Freisetzungsreaktion/Aggregation auszulösen (HIT I). Dabei werden größere Mengen von

Plättchenfaktor-4 (PF-4) aus den Plättchen sezerniert, der spezifisch Heparin neutralisiert. Diese Heparin-PF-4-Komplexe lösen als Neoantigene eine Immunantwort aus und zu einer Autoimmunerkrankung führen, der Heparin-induzierten Thrombozytopenie Typ II (HIT II). Paradoxe Weise sind diese Multikomponentenkomplexe prothrombotisch aktiv. Die UFH können neben der Interaktion des Pentasaccharids mit basischen Lysin-Arginin-Resten des Antithrombins noch ionische Wechselwirkungen mit der anion binding exosite 2 (ABE-2) des Thrombins eingehen. Der Faktor Xa hat keine ABE-2, sodass damit die geringere Affinität des Faktors Xa zum Heparin-Antithrombin-Komplex erklärt werden kann.

Die NMH haben eine stärkere Anti-Faktor-Xa- als Antithrombinwirkung. Mittlerweile ist es gelungen, das Pentasaccharid im großtechnischen Maßstab synthetisch herzustellen (Fondaparinux, Arixtra®). Es bindet hochspezifisch und ausschließlich an Antithrombin III, das dann eine fast ausschließliche FXa-Bindungsaffinität aufweist.

Heparine können nur parenteral verabreicht werden. Empfohlen ist die intravenöse Gabe. Die Bioverfügbarkeit nach extravasaler Applikation von UFH beträgt 30–40%, oral wird Heparin nicht resorbiert. Die Substanz wird mit einer mittleren Eliminationshalbwertszeit von etwa 35 Minuten aus dem Blut entfernt. Heparine haben eine dosisabhängige Pharmakokinetik, d.h. die Eliminationshalbwertszeit verlängert sich mit steigender Dosierung. Heparin wird in der Leber und in Leukozyten durch Heparinasen gespalten und die Derivate anschließend überwiegend renal eliminiert.

NMH haben nach subkutaner Applikation eine nahezu 100%ige Bioverfügbarkeit. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 4–6 Stunden. Eine Anti-Xa-Plasmaaktivität für NMH ist bis zu 10 Stunden nach subkutaner Gabe nachweisbar. Nur bei einigen speziellen Indikationen sollten NMH auch intravenös verabreicht werden, wie z.B. zur Antikoagulation bei extrakorporalen Organersatzverfahren. NMH werden in überwiegendem Maße unverändert renal ausgeschieden.

Die Standardisierung der Heparinpräparate erfolgt über biopharmazeutische Kalibrierung in der Einheit I.E./mg. UFH hat eine biologische Aktivität von 139–159 I.E./mg. Die Wertbestimmung der NMH ist dagegen schwieriger, da meistens auf eine Anti-Xa-Aktivität kalibriert wird, für die keine Standards existieren.

UFH wird zur Prophylaxe von tiefen Beinvenenthrombosen oder von thrombotischen Ereignissen in einer Dosierung von 5 000 I.E. 2–3 x täglich intravenös appliziert. Zur Therapie werden 5000–10000 I.E. als Bolus mit anschließender Infusion von 1 000 I.E./h verwendet. Die NMH, von denen eine größere Anzahl mit unterschiedlichen mittleren Molekulargewichten und variierenden Eliminationshalbwertszeiten zugelassen sind, werden 1 x täglich subkutan appliziert. Die Aktivität der einzelnen Heparinderivate ist nicht vergleichbar, deshalb existieren für jedes fraktionierte Heparin spezifische Dosisempfehlungen. Wird z.B. Enoxaparin therapeutisch angewendet, werden 1 x täglich 40 mg appliziert. Bei der Behandlung einer tiefen Beinvenenthrombose mit Enoxaparin sollte 2 x täglich 1 mg/kg appliziert werden.

In der Hämodialyse wird überwiegend unfraktioniertes Heparin eingesetzt. Bei Patienten mit einem niedrigen Blutungsrisiko wird ein Bolus von 85 I.E./kg direkt in den arteriellen Schenkel des Dialysesystems appliziert und anschließend während der gesamten Dialyseanwendung 10–15 I.E./kg/h als Infusion gegeben. Bei Verwendung von Tinzaparin werden 4 500 Anti-Xa-Einheiten als Bolus vor Beginn der Dialyse empfohlen.

Aus den hier beispielhaft angeführten Dosierungsempfehlungen für die Heparine ist erkennbar, dass eine strikte Beziehung auf das Körpergewicht des Patienten nicht bei allen Präparaten vorhanden ist. Trotzdem wird empfohlen, eine individuelle Dosierung gewichtsbezogen vorzunehmen, da starke Gewichtsabweichungen des Patienten zu Über- und Underdosierungen führen können.

Die Therapie mit Heparinen lässt sich mit chromogenen Substratmethoden oder Globaltests, wie z.B. mit der aPTT (aktivierte partielle Thromboplastinzeit), überprüfen. Dabei hat sich gezeigt, dass die Verlängerung der aPTT auf das 1,5-fache zur Prävention von thromboembolischen Erkrankungen ausreichend ist. Bei Einsatz des Heparins zur Therapie der Lungenembolie und anderen Akutindikationen sollte die aPTT auf das 2- bis 2,5-fache verlängert werden.

Das Monitoring muss während der Infusion von Heparin engmaschig erfolgen, da der individuelle Heparinbedarf größeren Schwankungen unterliegt. Eine weitere Voraussetzung ist das therapiebegleitende Monitoring der Plättchenzahl und die Bestimmung des AT III-Spiegels. Bei Verbrauchsreaktionen bzw. Lebersynthesestörungen kann ein ver-

minderter AT III-Spiegel zu Wirksamkeitsverlusten führen. Bei AT III-Spiegeln unter 50 % ist eine Lege-artis-Anwendung von Heparin nicht mehr möglich. Die Nebenwirkungen, vor allem die HIT II auslösenden Mechanismen, sind dabei verstärkt und können zu schwersten Komplikationen führen.

Aufgrund der polyanionischen Struktur der Heparine ist mithilfe von polykationischen Substanzen wie dem Protamin eine chemische Antagonisierung des Heparins möglich.

Kontraindikationen der Heparine sind alle Zustände mit erhöhter Blutungsbereitschaft: hämorrhagische Diathesen, Verbrauchsreaktionen und Thrombozytopenien, floride Magen-Darm-Ulzera und ausgeprägte hypertone Reaktionen. Weitere unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind abdominelle Beschwerden, Asthma bronchiale, Gliederschmerzen, Osteoporose und Haarausfall.

Nahezu jeder zweite Hämodialysepatient, der mit Heparin langfristig antikoaguliert wird, entwickelt HIT-II-Antikörper, die aber nur in sehr geringer Konzentration nachzuweisen sind. Als Ursache hierfür wurde gefunden, dass die HIT-II-Antikörper-Plättchen-Komplexe während der Nierenersatztherapie an den proteinisierten Kunststoffoberflächen der Dialysatoren angelagert und am Ende der Hämodialyse durch die Entsorgung der Dialysatoren entfernt werden. Bei vielen Dialysepatienten sind deshalb nur vor Beginn der Hämodialysesitzung HIT-II-Antikörper nachweisbar. 5–10% dieser Patienten haben Shuntprobleme und andere thrombophile Nebenwirkungen, die durch die Anwendung von Hirudin oder Argatroban als Dialyseantikoagulanz nicht mehr auftreten.

Es ist zwingend notwendig, vor Behandlungsbeginn und in der weiteren Zeit bei stationären Patienten möglichst täglich die Plättchenzahl zu bestimmen. Schwankungen der Plättchenzahl um 50 000/ μ l müssen die Suche nach HIT-II-Antikörpern veranlassen. Patienten mit HIT-II-Antikörpern sollten keine Heparinpräparate mehr erhalten, um lebensbedrohliche Komplikationen zu vermeiden.

Bedingt durch den schnellen Wirkungseintritt sind alle akuten thrombotischen Erkrankungen eine bevorzugte Indikation für Heparine.

UFH wird zur Prophylaxe thromboembolischer Erkrankungen nach operativen Eingriffen und bei schweren inneren Erkrankungen verwendet, weiterhin zur Frühbehandlung von Herzinfarkten und instabiler

Angina pectoris sowie zur Antikoagulation von extrakorporalen Kreisläufen (Hämodialyse, Herz-Lungen-Maschine).

NMH werden zur Primärprophylaxe der tiefen Beinvenenthrombose bei niedrigem und mittlerem Thromboserisiko eingesetzt wie auch zur postoperativen Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen der tiefen Bein- und Beckenvenen. Prophylaktische Dosen der fraktionierten Heparine sind weiterhin als perioperative Primärprophylaxe zugelassen (Hirsh et al., 2001; Samama et al., 2000).

Eine Langzeitbehandlung mit Heparinen ist in vielen Fällen aufgrund der vielfältigen Nebenwirkungen nicht möglich, sodass nach einer Therapieeinleitung mit Heparin nach 10–14 Tagen die Umstellung auf OAK erfolgen sollte.

Orale Antikoagulanzen (OAK)

Die OAK sind indirekt wirkende Antikoagulanzen. Sie werden auch als Synthesblocker, Cumarinderivate oder Vitamin-K-Antagonisten bezeichnet.

OAK konkurrieren in der Leber mit dem Vitamin K1 um die Vitamin-K1-Epoxidreduktase und die Vitamin-K-Reduktase. Dabei entstehen inkomplette Gerinnungsfaktoren (PIVKA; proteins induced by vitamine K absence), die im Gerinnungssystem nicht mehr zu aktiven Serinproteasen verwertet werden können.

Die in der Therapie benutzten OAK sind Derivate des 4-Hydroxycumarins. Am häufigsten wird Phenprocoumon (z.B. Falithrom®, Marcumar®) verwendet. Ein weiteres 4-Hydroxycumarinderivat ist das Warfarin (z.B. Coumadin®), das aber in Deutschland deutlich seltener eingesetzt wird (Stenzinger & van de Loo, 1999).

OAK haben eine ähnliche Struktur wie Vitamin K1. Dies erklärt den kompetitiven Inhibitionsmechanismus. Die OAK greifen in die postribosomale Vitamin-K-abhängige Biosynthese der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX, X sowie der Proteine C, S und Z in der Leber ein. Diesen Gerinnungsproteinen ist gemeinsam, dass sie an der N-terminalen Proteinstruktur γ -carboxylierte Glutamatreste haben. Durch diese Vitamin K1-assistierte γ -Carboxylierung wird die für die Gerinnung notwendige Bindung von Calcium und Phospholipiden ermöglicht. Fehlen diese γ -Carboxygruppen, können die Gerinnungsfaktoren nicht

mehr in aktivierenden Komplexen fixiert werden mit der Folge, dass die Thrombingenerierung vermindert ist oder ausbleibt. Die decarboxylierten Proteine C, S und Z stehen nicht mehr für den wichtigen negativen Feedback-Mechanismus zur Verfügung.

OAK verursachen durch die Hemmung der Vitamin-K1-Epoxidreduktase eine Verminderung des Gehalts an Vitamin-K-Hydrochinonen in der Leber, die als Kofaktoren für die postribosomale γ -Carboxylierung der Glutamatreste verantwortlich sind. OAK wirken stark verzögert, da zunächst noch ein genügend großer aktiver Faktorenpool vorhanden ist. Erst durch Neosynthese von unwirksamen PIVKA erfolgt eine Abnahme der Koagulabilität. Der optimale gerinnungshemmende Effekt von Phenprocoumon wird erst nach 2–3 Tagen erreicht, bedingt durch die biologischen Halbwertszeiten der betroffenen Gerinnungsfaktoren.

Phenprocoumon und Warfarin werden zu nahezu 100% oral resorbiert, können aber auch transdermal aufgenommen werden. Durch die hepatische Metabolisierung entsteht eine größere Anzahl von hydroxylierten Metaboliten, die bis zu 70% über die Nieren ausgeschieden werden. Die Eliminationshalbwertszeit für Phenprocoumon beträgt 150 Stunden, für Warfarin 35–45 Stunden. Ursächlich für die langen Halbwertszeiten ist die extrem hohe Plasmaproteinbindung der OAK (99%), vor allem an Albumin. Nur der freie, nicht albumingebundene Anteil des Phenprocoumons ist pharmakologisch aktiv (de Vries et al., 1999).

Durch das engmaschige Monitoring (1–2 x pro Monat) müssen Compliance und Dosierung kontrolliert werden. Je nach Risikokonstellation (niedriges, mittleres und hohes Risiko) werden bestimmte INR-Bereiche angestrebt. Eine routinemäßige Leberfunktionsdiagnostik ist während der Phenprocoumontherapie ebenfalls anzuraten (Cumarinhepatitis).

Kürzlich konnte gezeigt werden, dass der Vitamin-K1-Epoxidreduktase-Komplex genetische Varianten aufweist, die zu einer Warfarinresistenz bei einigen Patienten führen können (Rost et al., 2004).

Durch den kompetitiven Wirkungsmechanismus bedingt, lässt sich ein chemischer Antagonismus ableiten: Zur Unterbrechung der OAK-Wirkung wird Vitamin K1 appliziert, sodass die OAK von der Epoxidreduktase verdrängt werden und wieder eine normale, aktive Synthese von Gerinnungsproteinen möglich ist.

OAK können nicht angewendet werden bei erhöhter Blutungsbereitschaft, Niereninsuffizienz und bekannter Thrombozytopenie. Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der OAK-Anwendung eine Schwangerschaft vermeiden bzw. erst drei Monate nach Absetzen des Medikaments schwanger werden.

OAK-Patienten müssen über die Nebenwirkungen intensiv aufgeklärt werden. Die häufigste unerwünschte Wirkung der OAK sind Blutungen. Bei einem Blutungsverdacht sollte die Therapie sofort unterbrochen, der INR-Wert kontrolliert und durch engmaschige Messung des Hämoglobin-Wertes die Schwere der Blutung verifiziert werden. Bei schweren OAK-bedingten Hämorrhagien ist eine sofortige Faktorensubstitution mit Faktorenkonzentrat oder Frisch gefrostenes Plasma nötig.

Weitere Nebenwirkungen betreffen die Haut. Vor allem Urtikaria, Exantheme, Pruritus, Dermatitis, aber auch Netzhautblutungen sind beobachtet worden. Eine seltene, aber schwere Nebenwirkung ist die so genannte Cumarinnekrose, die häufig bei Protein-C- bzw. Protein-S-Mangel auftritt.

Die OAK werden zur Langzeitprophylaxe arterieller und venöser Thromboembolien sowie des Postinfarktsyndroms und thromboembolischer Komplikationen bei Herzrhythmusstörungen verwendet.

Hirudin

Hirudin (Refludan®) ist ein direkt wirkender spezifischer Inhibitor der Serinprotease Thrombin. Es ist ein einkettiges Polypeptid aus 65 Aminosäuren mit einem Molekulargewicht von 7 kDa und gegen extreme pH-Werte und hohe Temperaturen sehr stabil (Nowak, 1999).

Hirudin und α -Thrombin bilden einen hoch affinen stöchiometrischen Komplex im Verhältnis 1:1. Dadurch kann Thrombin nicht mehr seine natürlichen Substrate spalten. Ebenso kann es nicht mehr an zelluläre Rezeptoren (PARs) binden.

Hirudin ist ein bifunktioneller Inhibitor, d.h. er interagiert nicht nur mit dem aktiven Zentrum des Thrombins, sondern auch mit einer spezifischen zweiten Bindungsregion des Thrombins, der ABE-1. Die ABE-1 erkennt und richtet Fibrinogen am Thrombin aus. Auch das C-terminale „saure“ Ende des Hirudins interagiert primär mit der ABE-1.

Die durch drei Disulfidbrücken stabilisierte N-terminale Knotenregion des Hirudins hat eine hohe Affinität zu Bindungsstellen im Bereich des aktiven Zentrums. Zusätzlich befindet sich in der Nähe des aktiven Zentrums eine apolare Bindungsregion, mit der das hydrophobe N-terminale Ende des Hirudins interagiert. Die Reaktion zwischen Hirudin und Thrombin ist als eine slow, tight-binding Kinetik charakterisiert, d.h. sie ist zwar reversibel, aber sehr fest und besitzt eine äußerst geringe Dissoziationskonstante von 27 fM.

Hirudinplasmaspiegel zwischen 0,05 und 0,5 µg/ml reichen aus, um experimentelle arterielle und venöse Thrombosen zu verhindern. Daneben hemmt Hirudin alle bisher bekannten Interaktionen von Thrombin mit zellständigen Thrombinrezeptoren von Plättchen, Fibroblasten, Lymphozyten und Makrophagen. Hirudin verhindert thrombinbedingte Kontraktionen, rezeptorvermittelte Reaktionen von Endothelzellen und – wie in experimentellen Tumormodellen nachgewiesen wurde – das Wachstum von humanen Tumorzelllinien.

Bedingt durch die Proteinstruktur und das relativ große Molekulargewicht, ist Hirudin nicht oral, sondern nur parenteral wirksam und wird nach intravenöser Applikation rasch im Extrazellularraum gleichmäßig verteilt.

Die Eliminationshalbwertszeit für Hirudin beträgt 60–80 Minuten. Hirudin wird in der Niere durch glomeruläre Filtration vollständig aus dem Blut entfernt.

Nach subkutaner oder intramuskulärer Applikation ist eine maximale Plasmakonzentration nach etwa 100 Minuten erreicht. Die Halbwertszeit nach subkutaner Applikation beträgt 2–5 Stunden. Die Bioverfügbarkeit nach extravasaler Gabe beträgt nahezu 100% (Nowak, 2001).

Durch die Molekulargewichtserweiterung des Hirudins mit Polyethylenglykol (PEG) wird die Pharmakokinetik stark verändert. PEG-Hirudine haben Eliminationshalbwertszeiten von 10–16 Stunden. Sie haben keine antigene Wirkung und sind für einige spezielle Indikationen, wie z.B. die Langzeitantikoagulation und die Tumorthherapie, von besonderem Interesse.

Bei der klinischen Anwendung konnte gezeigt werden, dass Hirudin ein optimales therapeutisches Blutspiegelfenster im Bereich von 0,1–0,8 µg/ml hat.

Durch seine direkte Thrombin inhibierende Wirkung ist eine sehr schnelle Antikoagulation in der Akutmedizin möglich.

Nur ausnahmsweise sollte Hirudin (0,2–0,4 mg/kg) als Bolus appliziert werden. In der klinischen Routine ist die Infusion von Hirudin in einer Dosierung von 0,15–0,2 mg/kg/h vorzuziehen. Nach wiederholter subkutaner Applikation (2 bzw. 3 x täglich) von 0,2 mg/kg kann zur Thromboseprophylaxe ein relativ konstanter Plasmaspiegel von 0,1–0,3 µg/ml erreicht werden.

Mit abnehmender Nierenfunktion vermindert sich die Clearance von Hirudin proportional und erfordert eine Dosisanpassung. Die üblichen Globaltests wie Thrombinzeit und aPTT bzw. ACT (activated clotting time) eignen sich nicht zum Monitoring. Mithilfe der Ecarin Clotting Time (ECT) und des Ecarin Chromogenic Assays (ECA) ist auf einfache Art eine präzise Aussage zum therapeutischen Plasmaspiegelbereich und zu Über- bzw. Underdosierungen möglich (Nowak & Bucha, 1993; Lange et al., 2003).

Ein chemisches Antidot ist kommerziell nicht verfügbar. Es konnte jedoch nachgewiesen werden, dass humanes Meizothrombin, stabilisiert mit PEG, ein perfektes Antidot für Hirudin darstellt. Bei akutem Nierenversagen während einer Hirudintherapie, kann durch Hämodialyse mit High-flux-Membranen Hirudin effizient aus dem Organismus entfernt werden. Beim Menschen ist ab einem Blutspiegel von 2 µg/ml mit Nebenwirkungen zu rechnen, die sich vor allem in Form von Haut- und Schleimhautblutungen zeigen können.

Als Kontraindikation gelten eine bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Hirudinpräparaten, aktive Blutungen, eine subakute bakterielle Endokarditis und eine hämorrhagische Diathese. Eine gemeinsame Anwendung von Hirudin und OAK ist aufgrund des stark erhöhten Blutungsrisikos kontraindiziert.

Obwohl Hirudin ein sehr schwaches Antigen ist, wurden bei längerer Anwendung bei bis zu 60 % der Patienten transiente Antikörper nachgewiesen, die aber keinen Krankheitswert haben.

1997 wurde Hirudin für die Behandlung der Heparin-induzierten Thrombozytopenie weltweit zugelassen. In der Herzchirurgie wird bei Vorliegen von HIT-II-Antikörpern Hirudin als Antikoagulation beim kardiopulmonalen Bypass erfolgreich eingesetzt. Die hierbei notwendigen Hirudinplasmaspiegel liegen im Bereich von 2–3 µg/ml. Als Antiko-

agulanz bei der Hämodialyse zeigt Hirudin gegenüber Heparin viele Vorteile. So sind die benötigten Hirudindosen sehr niedrig (3–8 mg) und somit kostenneutral.

Argatroban

Argatroban (Argatra®) war der erste in die Therapie eingeführte synthetisch hergestellte, reversible und monovalente Thrombininhibitor (1986, Japan). Es ist ein Argininderivat mit einem Molekulargewicht von 527 Da (Chen, 2001).

Argatroban wird nicht oral resorbiert und muss aufgrund seiner schlechten Löslichkeit in einem großen Infusionsvolumen intravenös appliziert werden. Die Substanz wird in der Leber zu 3 Metaboliten mit schwächerer Antithrombinaktivität metabolisiert, die z.T. über die Nieren ausgeschieden werden. Die Eliminationshalbwertszeit für Argatroban beträgt 60–70 Minuten. Argatroban wird zu etwa 50–60% an Plasmaproteine gebunden, zur Hälfte jeweils an Albumin und an ein α 1-saures Glykoprotein. Argatroban verteilt sich im Extrazellularraum. Aufgrund der Plasmaproteinbindung beträgt das scheinbare Verteilungsvolumen etwa 400 ml/kg.

Die Dosierung von Argatroban sollte indikationsgerecht erfolgen. Bei der akuten Behandlung von thrombotischen Komplikationen während einer HIT II werden 2–5 μ g/kg/min infundiert, bei akuten kardialen Indikationen (PCA-Antikoagulation) werden 90 μ g/kg/min infundiert, nach der Bolusapplikation von 300 μ g/kg.

Aufgrund der ausschließlichen Metabolisierung der Substanz in der Leber ist eine Dosisanpassung bei Leberfunktionsstörungen angezeigt. Mit zunehmend eingeschränkter Leberfunktion bzw. mit progressiver Verminderung der metabolischen Funktion der Leber steigt die Eliminationshalbwertszeit von Argatroban an. Bei normaler Leberfunktion ist nach Beendigung der Infusion innerhalb von 1–2 Stunden kein Argatroban mehr im Blut nachweisbar. Längere Eliminationszeiten wurden auch bei Patienten mit instabiler Angina pectoris gesehen.

Zum Drugmonitoring wird die aPTT oder die ACT empfohlen, zur präzisen Blutspiegelbestimmung steht der ECA zur Verfügung. Ein spezifisches Antidot ist nicht vorhanden. In Fällen einer akuten Leberinsuffizienz wird geraten, Frischplasma zu applizieren, um eine Bindung des

Argatroban an Albumin zu erreichen. Durch eine begleitende Hämodialyse kann Argatroban teilweise eliminiert werden.

Als Kontraindikationen sind alle akuten Blutungen und eine akute Leberinsuffizienz angezeigt.

Als unerwünschte Wirkungen können neben Blutungen auch Übelkeit und kutane allergische Reaktionen auftreten, die sich besonders als urtikarieller Ausschlag, verstärktes Schwitzen, bullöse Dermatitis und Alopecia zeigen können. Selten sind vaskuläre Überreaktionen, Schmerzen oder ein peripheres Ödem beobachtet worden.

Argatroban wird zur Akutbehandlung von HIT-II-Komplikationen und als Antikoagulanz zur Vermeidung einer Thrombophilie in der invasiven Kardiologie eingesetzt.

Dabigatran

Dabigatran ist einer der ersten Vertreter einer neuen Arzneimittelklasse, der oralen, direkten Thrombininhibitoren (ODTI). Es ist kompliziert, oral resorbierbare Strukturen zu entwickeln, da die Interaktion mit Trypsin, das im Magen-Darm-Kanal je nach Nahrungsaufnahme in variabler Menge vorliegt, eine konstante Resorptionsrate verhindert. Dabigatran hat eine ausreichende Spezifität für Thrombin und durch die Derivatisierung zu einer Trypsin-resistenten Verbindung steht es als oral resorbierbares Pro-Drug (Dabigatran-Etexilat) zur Verfügung.

Ende der 1990er Jahre wurde Dabigatran für erste präklinische Untersuchungen bereitgestellt.

Dabigatran wird im Magen-Darm-Kanal in einem relativ geringen Ausmaß resorbiert. Dabigatran hat unabhängig von der Nahrungsaufnahme und dem Körpergewicht eine orale Resorptionsquote von 5–6%. Dabigatran wird im Extrazellularraum verteilt und ausschließlich renal eliminiert.

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 6–7 Stunden. Die Plasmaproteinbindung der Substanz ist mit 35% sehr gering und für das Wirkungsprofil unbedeutend. Dabigatran hat einen maximalen Resorptionspeak nach etwa 1,5–2 Stunden und ist bis zu 10 Stunden im Blut nachweisbar. Dabigatran wird zweimal täglich 110 mg dosiert.

Da Dabigatran über die Nieren ausgeschieden wird, hat die Nierenfunktion einen Einfluss auf den Blutspiegel der Substanz. Bei höheren

Stadien der Nierenfunktionseinschränkung muss neben einer Dosisanpassung auch ein Monitoring durch ECT erfolgen, um eine Kumulation im Organismus zu verhindern. Nebenwirkungen sind relativ selten bei individueller, Körpergewichts-adaptierter Dosierung.

Nach umfangreichen klinisch-pharmakologischen Studien wurde Dabigatran 2009 in Europa zur Prophylaxe thromboembolischer Komplikationen nach Knie- und Hüftgelenksersatz zugelassen.

Bivalirudin

Bivalirudin (Angiox[®]) ist ein bifunktionaler synthetischer Thrombininhibitor, der wie Hirudin mit den beiden spezifischen Bindungsstellen des Thrombins, der ABE-1 und dem aktiven Zentrum, interagiert. Bivalirudin besetzt im aktiven Zentrum des Thrombins die so genannte Spaltungstriade mit der N-terminalen Aminosäuresequenz Phe-Pro-Arg-Pro und weiterhin mit einem Dodekapeptid, das die 12 letzten C-terminalen Aminosäuren des Hirudins kopiert, die ABE-1 des Thrombins. Zwischen diesen beiden Wirkgruppen des Bivalirudins befindet sich ein Verbindungspeptid aus 4 Glycinen. Bei der Interaktion mit der Spaltungstriade des Thrombins kommt es zu einer langsamen Abspaltung der Phe-Pro-Arg-Endgruppe, sodass das aktive Zentrum des Thrombins wieder freigelegt wird.

Aufgrund dieser besonderen strukturell bedingten Wirkungsweise des Bivalirudins hat diese Substanz nur eine relativ kurze Halbwertszeit von etwa 25 Minuten. Bedingt durch den „Abbau“ des N-terminalen Endes wird nach kurzzeitiger Inhibition das aktive Zentrum des Thrombins zwar wieder frei, aber durch die Blockade der ABE-1 wird über längere Zeit verhindert, dass dieses noch teilweise blockierte Thrombin am Fibrinogen oder an anderen natürlichen Substraten andocken kann. Hierzu zählen auch die Protease-aktivierten Rezeptoren (PAR-1) von Plättchen und anderen blutkontaktierten Zellen. Bivalirudin ist in der Lage, auch das in Gerinnseln gebundene Thrombin zu inhibieren (Reed & Bell, 2002).

Bei der bevorzugten Anwendung mittels Dauerinfusion ist gewährleistet, dass eine permanente Inhibitorkonzentration vorhanden ist. Nach Beendigung der Infusion ist innerhalb kurzer Zeit die Inhibitionswirkung des Bivalirudins nicht mehr vorhanden, sodass die Subs-

tanz vor allem für akute, kurzfristige Anwendungen bei einem erhöhten Thromboembolierisiko geeignet ist.

Bei normaler Nierenfunktion wird Bivalirudin zu etwa 20% renal eliminiert und zu 80% durch proteolytischen Abbau aus dem Plasma entfernt. Bivalirudin wird nicht an Plasmaproteine gebunden. Das einzige Targetprotein ist aktives Thrombin, mit dem Bivalirudin die dargestellte Interaktion eingeht.

Die Dosierung beträgt 0,75 mg/kg als intravenöser Bolus, gefolgt von einer Infusion mit 1,75 mg/kg/h. Der therapeutische Blutspiegel sollte zwischen 5 und 10 µg/ml liegen. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit ist ein Antidot nicht notwendig.

Bivalirudin kann nicht bei akuten Blutungen (blutende Ulzera) appliziert werden. Es ist außerdem nicht bei Patienten mit akutem Nierenversagen oder schweren chronischen Nierenerkrankungen zu verwenden.

Bivalirudin hat in den bisherigen klinischen Anwendungsstudien nur eine geringe Blutungstendenz gezeigt, obwohl Bivalirudin auch die Thrombin-induzierte Plättchenaggregation beeinflussen kann. Für diese Wirkungen sind jedoch hohe Bivalirudinspiegel notwendig, die normalerweise in der o.g. Dosierung nicht erreicht werden.

Bivalirudin wird zur Kurzzeitantikoagulation (2–4 h) bei perkutaner koronarer Angioplastie und anderen invasiven Eingriffen in der Kardiologie verwendet.

Direkte Faktor Xa-Inhibitoren

Neben der direkten und indirekten Hemmung der finalen Serinprotease Thrombin wurde in dem letzten Jahrzehnt verstärkt nach Inhibitoren des Faktor Xa gesucht. Bisher sind drei F Xa Inhibitoren in klinischem Gebrauch.

Rivaroxaban

Rivaroxaban ist ein kompetitiver, oraler Inhibitor des F Xa, der diese Serinprotease sowohl im Tenasakomplex als auch im Prothrombinasekomplex (F Xa) hemmt. Durch diese zweigleisige Hemmung vermindert sich die Thrombingenerierung effektiv. Rivaroxaban hat eine hohe Bio-

verfügbarkeit nach oraler Gabe, die einmal tägliche Dosis von 10 mg ist ableitbar aus der Eliminationshalbwertszeit von 8–11 Stunden. Ein größerer Teil der Substanz wird unverändert renal ausgeschieden. Deshalb muß die Nierenfunktion während längerzeitiger Anwendung kontrolliert werden, um gegebenenfalls eine Dosisreduktion vorzunehmen. Da auch eine hepatische Metabolisierung via Cytochromoxidasen stattfindet, ist die Interaktion mit anderen Arzneimitteln zu beachten. Gefährlich sind Blutungen bei Überdosierung, da ein spezifisches Antidot nicht bekannt ist. Eine sofortige Hämodialyse kann hier lebensrettend sein.

Apixaban

Ein weiterer oral anwendbarer F Xa-Inhibitor ist das Apixaban. In klinischen Studien (totaler Ersatz des Kniegelenks) wurden durch täglich 2 mal 2,5 mg Apixaban bessere Ergebnisse als mit der Vergleichssubstanz NMH bei gleicher Blutungsrate gesehen.

Edoxaban

Edoxaban, ebenfalls ein kompetitiver oral verfügbarer F Xa-Inhibitor wird in einer einmaligen täglichen Dosis von 30 mg angewendet. Klinische Studien zeigten eine deutliche Überlegenheit gegenüber Enoxaparin (NMH) bei gleicher Blutungskomplikationsrate.

Diese neuen oral verfügbaren oralen Antikoagulantien werden ohne Beachtung der persönlichen Variablen (Körpergewicht, Alter, Nierenfunktion u.a.) der Patienten in der täglichen Praxis eingesetzt. Erst wenn geeignete Monitoring-Verfahren in der klinischen Routine zur Verfügung stehen, kann auch hier ein hoher Standard der Arzneimittelsicherheit erreicht werden, um die Patienten nicht mit oft lebensgefährlichen Unter- oder Überdosierungen zu belasten.

Literatur

- Chen JL. Argatroban a direct thrombin inhibitor for heparin-induced thrombocytopenia and other clinical applications. *Heart Dis* 2001; 3: 189–98.
- de Vries JX, Schmitz-Kummer E, Weber E: Pharmakologie der oralen Antikoagulantien vom Cumarintyp. In: Müller-Berghaus G, Pötzsch B (Hrsg.).

- Hämostaseologie. Molekulare und zelluläre Mechanismen, Pathophysiologie und Klinik. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag 1999; 662–5.
- Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, Anand SS, Halperin JL, Raschke R, Granger C, Ohman EM, Dalen JE. Heparin and low-molecular-weight heparin: Mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 2001;119: 64S–94S.
- Hemker HC, Al Dieri R, Béguin S. Thrombin generation assays: accruing clinical relevance. *Curr Opin Hematol* 2004; 11: 170–175.
- Lange U, Nowak G, Bucha E. Ecarin chromogenic assay--a new method for quantitative determination of direct thrombin inhibitors like hirudin. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2003; 33: 184–91.
- Nowak G. Hirudin: Pharmakologie und Therapie. In: Müller-Berghaus G, Pötzsch B (Hrsg.). Hämostaseologie. Molekulare und zelluläre Mechanismen, Pathophysiologie und Klinik. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag 1999; 698–704.
- Nowak G. Pharmakologie der Hirudine und Hirudinderivate. In: Greinacher A (Hrsg.). Hirudin in der vaskulären Medizin. Bremen: Uni-Med Verlag AG 2001; 20–36.
- Nowak G, Bucha E: A new method for the therapeutical monitoring of hirudin. *Thromb Haemost* 1993; 69: 1306.
- Nowak G, Lange U, Wiesenburg A, Bucha E. Measurement of maximum thrombin generation capacity in blood and plasma using the thrombin generation assay (THROGA). *Semin Thromb Hemost* 2007; 33:508–514.
- Nowak G, Wiesenburg A, Schumann A, Bucha E. Platelet adhesion assay – a new quantitative whole blood test to measure platelet function. *Semin Thromb Hemost*. 2005; 31: 470–5
- Reed M, Bell D. Clinical pharmacology of bivalirudin. *Pharmacotherapy* 2002; 22: 105S–11S.
- Rost S, Fregin A, Ivaskевичius V, Conzelmann E, Hortnagel K, Pelz HJ, Lappegard K, Seifried E, Scharrer I, Tuddenham EG, Muller CR, Strom TM, Oldenburg J. Mutations in VKORC1 cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2. *Nature* 2004; 427: 537–41.
- Samama MM, Desnoyers P, Geroziafas GT. Low molecular weight heparins. A comparative review of pharmacodynamic, clinical pharmacology. In G. Lugassy (ed). *Thrombosis and antithrombotic therapy*. London: Martin Dunitz Ltd. 2000; 71–96.

Stenzinger W, van de Loo J. Therapie mit oralen Antikoagulanzen. In: Müller-Berghaus G, Pötzsch B (Hrsg.). Hämostaseologie. Molekulare und zelluläre Mechanismen, Pathophysiologie und Klinik. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag 1999; 667–8.