



**University of
Zurich^{UZH}**

Institut für Pharmakologie und Toxikologie

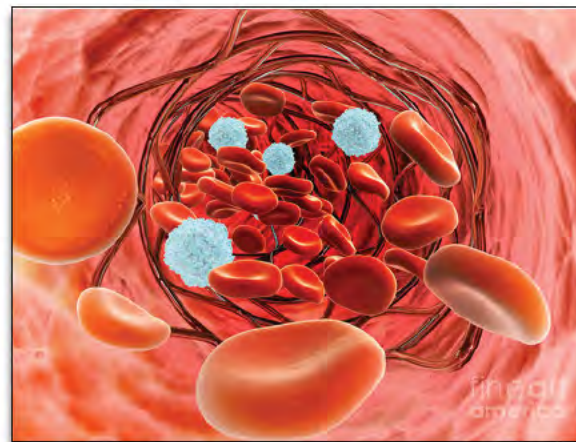
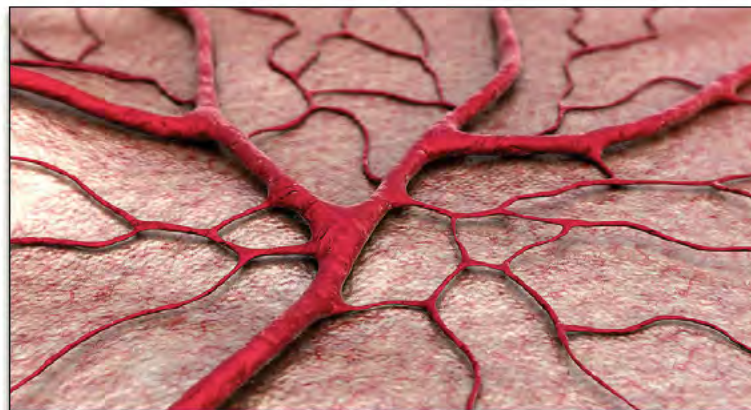
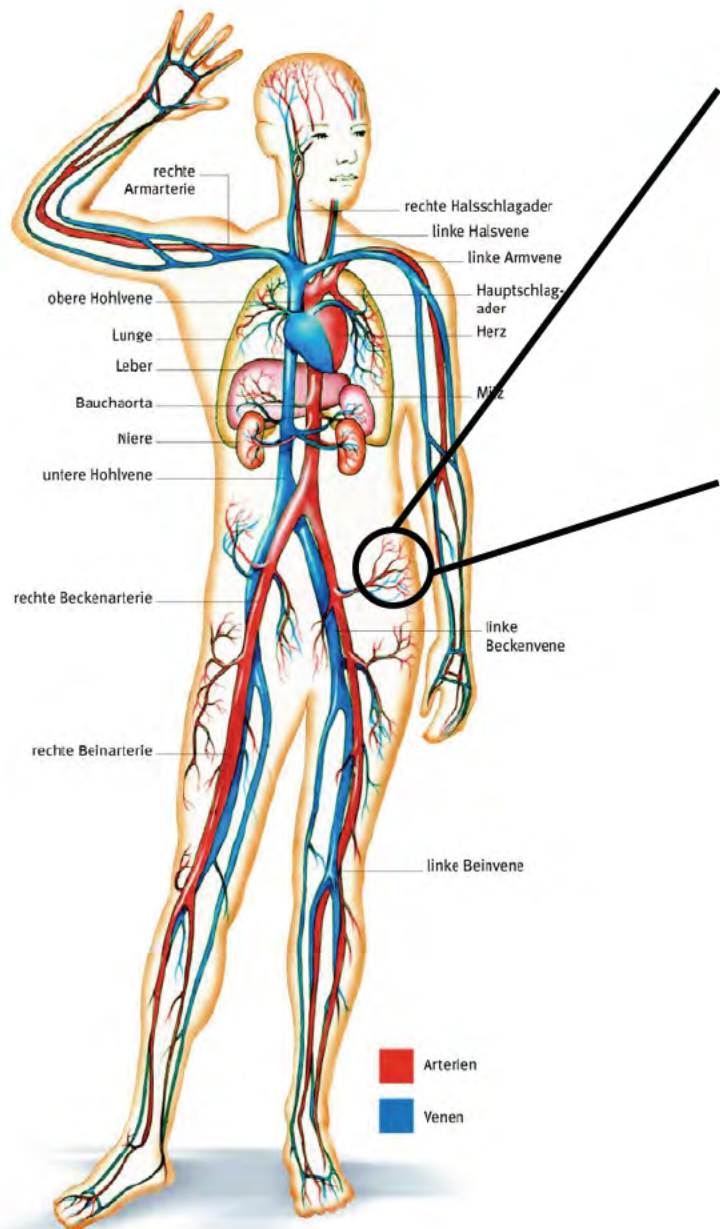
Pharmakologie der Blutgerinnung und Fibrinolyse

Prof. Michael Arand

Lehrstuhl für Toxikologie und Pharmakologie

Tel: 044 635 5977

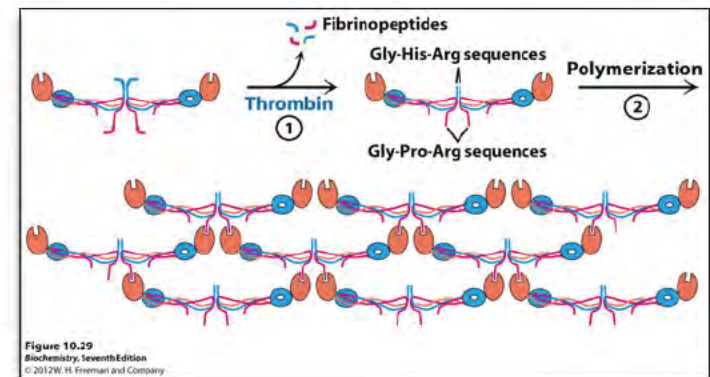
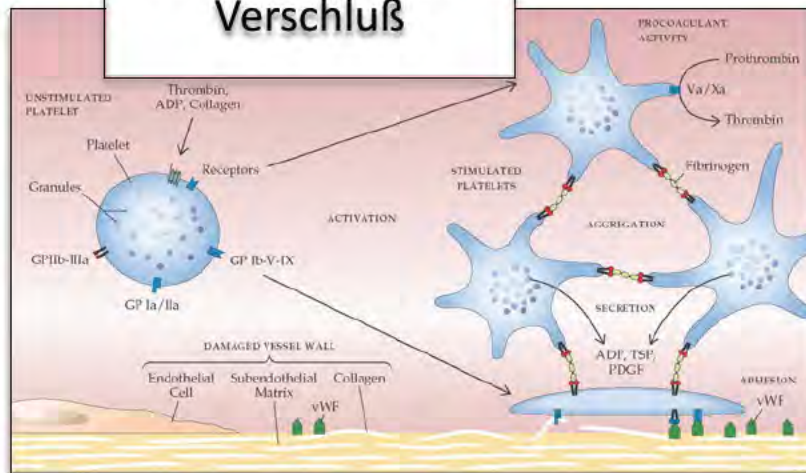
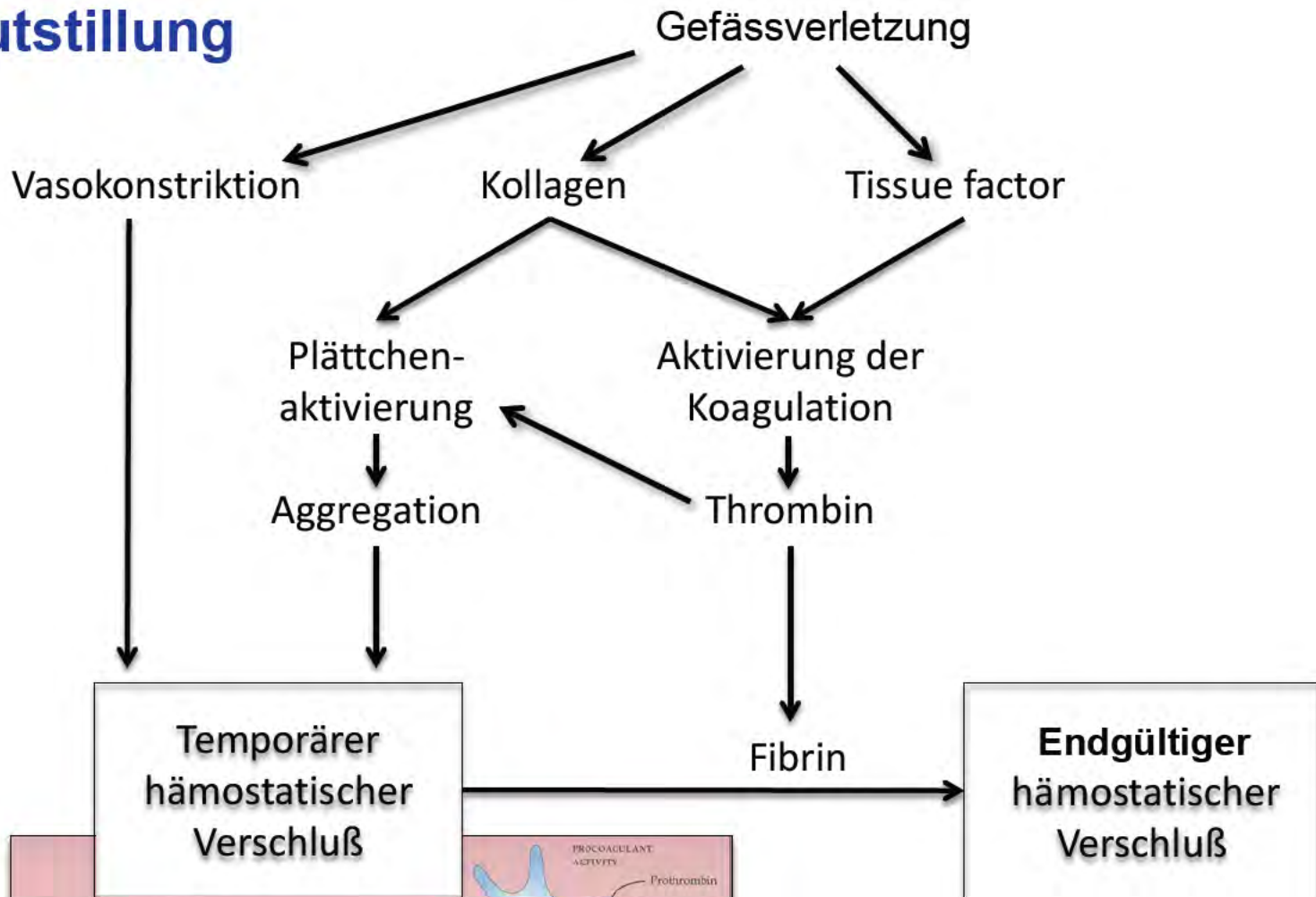
Email: arand@pharma.uzh.ch



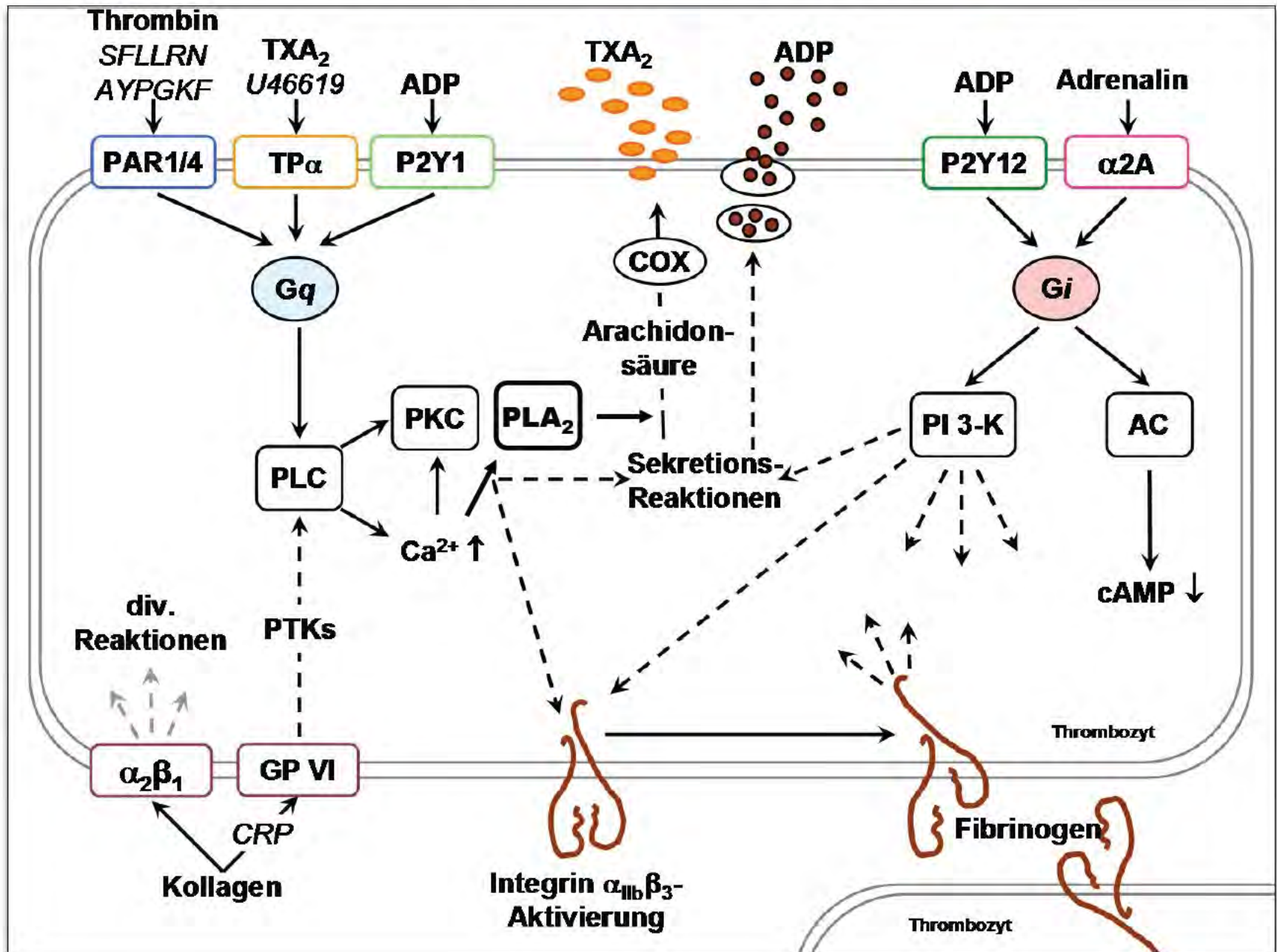
Hämostase – ein fragiles Gleichgewicht



Blutstillung



Komponenten der Thrombozytenaktivierung



Kaskadenmodell der Blutgerinnung

Quelle:

Prof. Dr. Eva M. Neuhaus
Institut für Pharmakologie und Toxikologie

03641-9-325670
Eva.neuhaus@med.uni-jena.de

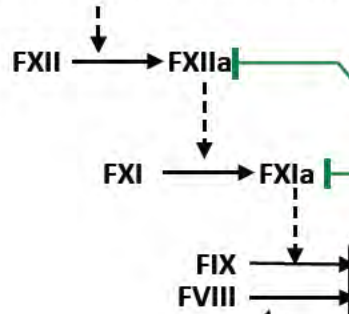
Intrinsisches System

Extrinsisches System

Kollagen, Phosphatpolymere,
Neutrophil extracellular traps (NET)

Endothel
Freisetzung von TF (Tissue factor)

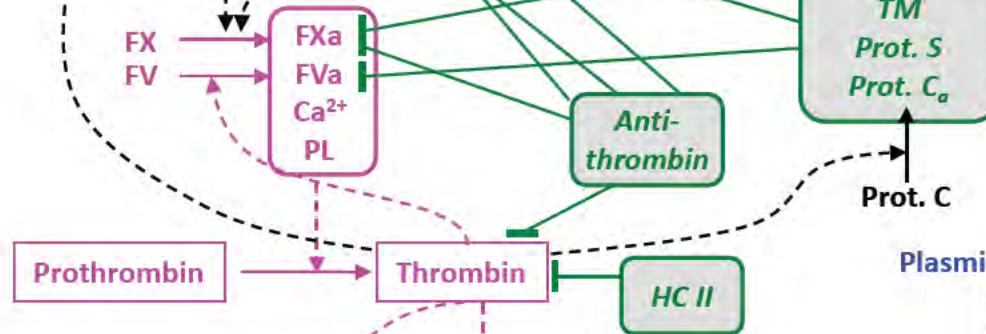
Initiierung



FVII → FVIIa TF

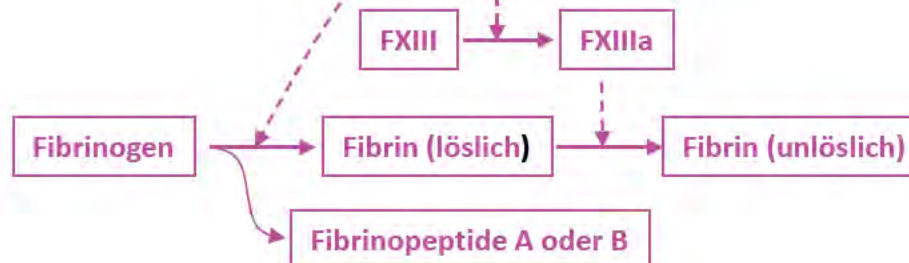
PL Phospholipide
TFPI Tissue factor pathway inhibitor
HC II Heparin cofactor II
TM Thrombomodulin
Prot. S Protein S
Prot. C Protein C
Prot. Ca aktiviertes Protein C

Amplifikation/ Propagation



physiologische Inhibitoren

Fibrinbildung



Plasminogen

Plasmin

Fibrinspaltprodukte

Fibrinolyse

--> Aktivierung
—|— Hemmung

Pharmakotherapeutische Wirkstoffgruppen zur Beeinflussung der Blutgerinnung/Fibrinolyse

- Hemmstoffe der Thrombozytenaggregation
- Antikoagulantien
- Fibrinolytika
- Antifibrinolytika
- Blutersatzstoffe (Gerinnungsfaktoren)
(z.B. Octacog, Nonacog, Catridecacog)

1. Hemmstoffe der Thrombozytenaggregation

- Wirkstoffe mit Einfluss auf das Prostaglandinsystem
 - Acetylsalicylsäure
 - Epoprostenol, Iloprost
- Antagonisten am ADP-Rezeptor ($P2Y_{12}$)
 - Clopidogrel, Prasugrel
 - Ticagrelor, Cangrelor
- Hemmstoffe der GPIIb/IIIa-Fibrinogen-Interaktion
 - Eptifibatid, Tirofiban
- Antagonisten am Protease-aktivierten Rezeptor 1 (PAR-1)
 - Vorapaxar

Hemmstoffe der Thrombozytenaggregation

- Wirkstoffe mit Einfluss auf das

- Acetylsalicylsäure
- Epoprostenol, Iloprost

- Antagonisten am ADP-Rezeptor

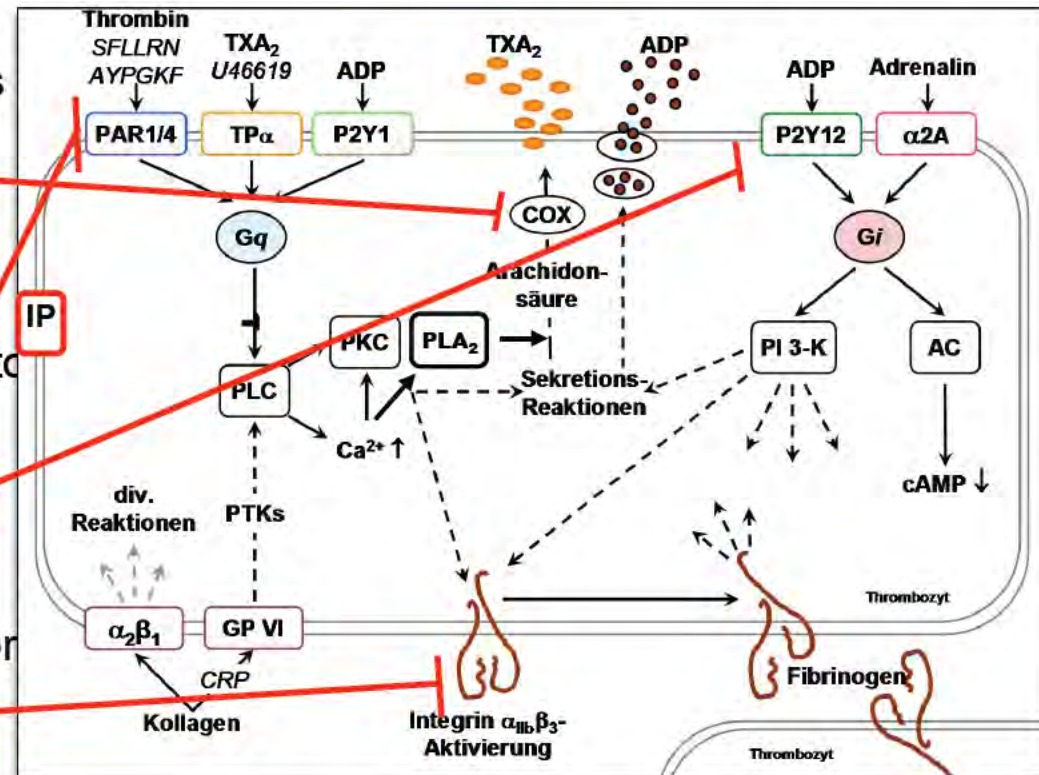
- Clopidogrel, Prasugrel
- Ticagrelor, Cangrelor

- Hemmstoffe der GPIIb/IIIa-Fibrinogen

- Eptifibatid, Tirofiban

- Antagonisten am Protease-aktivierten Rezeptor 1 (PAR-1)

- Vorapaxar



2. Antikoagulantien

- Hemmstoffe der Vitamin-K-Reduktase
 - Cumarin-Derivate: [Phenprocoumon](#), [Acenocoumarol](#), (Warfarin)
- Antithrombin III
- Heparinartige Wirkstoffe
 - Unfraktioniertes [Heparin](#) (UFH)
 - Niedermolekulares Heparin (NMH): z.B. [Dalteparin](#), [Enoxaparin](#)
 - Heparinoide: [Fondaparinux](#)
- Nicht-heparinartige Faktor Xa-Inhibitoren
 - [Rivaroxaban](#), Apixaban, Edoxaban
- Direkte Thrombin-Inhibitoren (DTI)
 - [Bivalirudin](#), Argatroban, [Dabigatran](#)

3. Fibrinolytika und 4. Antifibrinolytika

- Fibrinolytika
 - t-PA-Analoga: Alteplase
 - Urokinase
- Antifibrinolytika
 - Tranexamsäure

Angriffsorte von Antikoagulantien, Fibrinolytika und Antifibrinolytika

Intrinsisches System

Extrinsisches System

Kollagen, Phosphatpolymere,
Neutrophil extracellular traps (NET)

Initiierung

FXII → FXIIa
Freisetzung von TF (Tissue factor)

Endothel

FXI → FXIa

Cumarin-Derivate

FVII → FVIIa

TF

FIX

FVIII

FIXa

FVIIIa

Ca²⁺

PL

FX

FV

FXa

FVa

Ca²⁺

PL

Rivaroxaban
Apixaban
Edoxaban

Prothrombin

Thrombin

HC II

Argatroban
Dabigatran

FXIII

FXIIIa

Fibrinogen

Fibrin (löslich)

Fibrin (unlöslich)

Fibrinopeptide A oder B

Tranexamsäure

PL Phospholipide
TFPI Tissue factor pathway inhibitor
HC II Heparin cofactor II
TM Thrombomodulin
Prot. S Protein S
Prot. C Protein C
Prot. Ca aktiviertes Protein C

physiologische Inhibitoren

Alteplase
Urokinase

Endothel

Plasminogen

Heparinartige
Wirkstoffe
Antithrombin III

Plasmin

Fibrinspaltprodukte

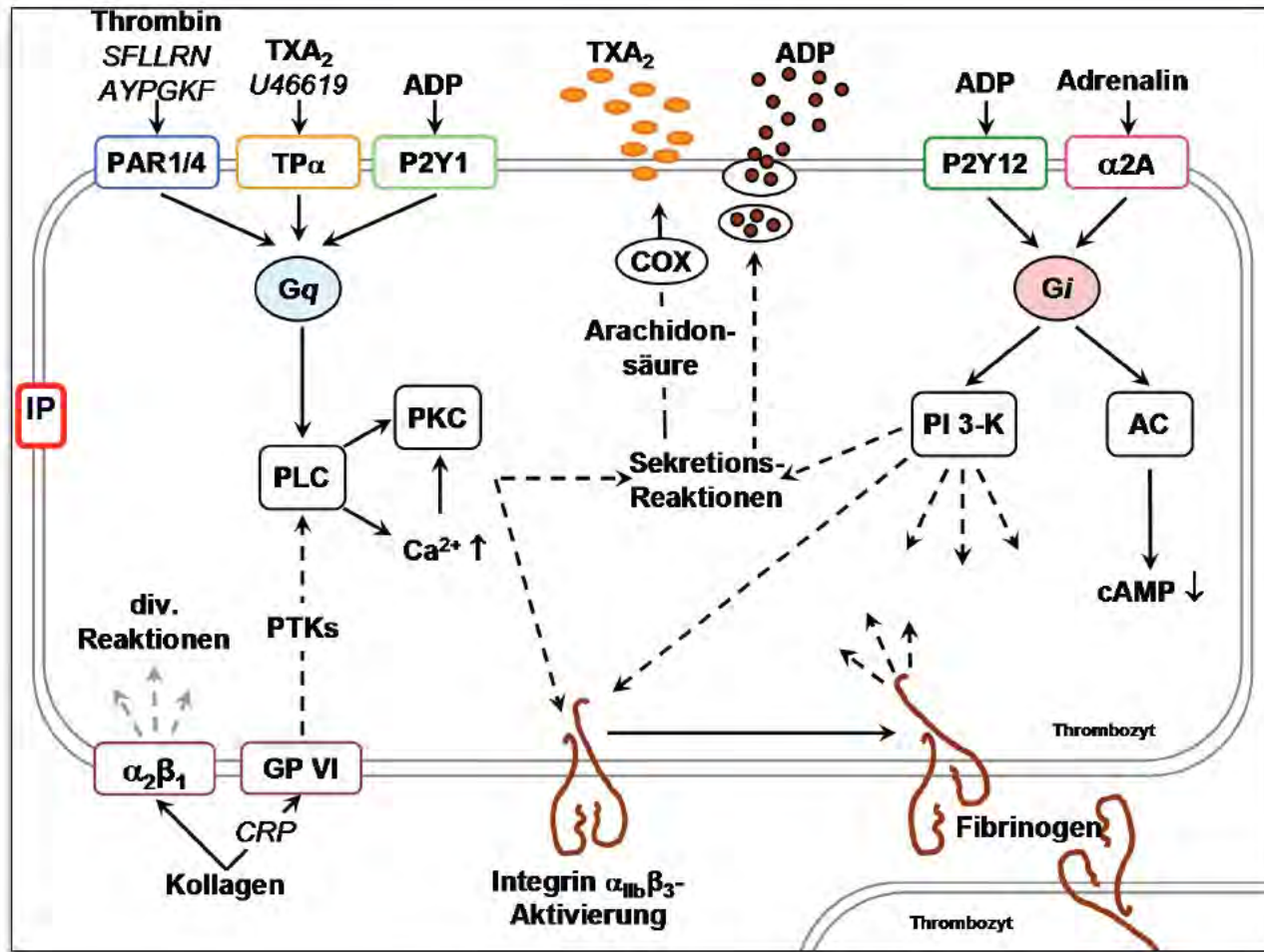
Fibrinolyse

Amplifikation/ Propagation

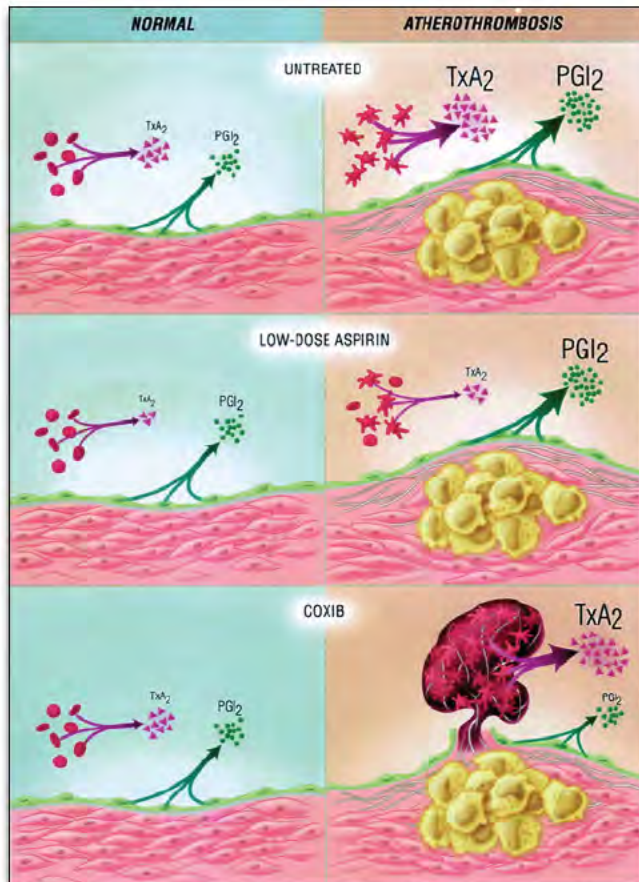
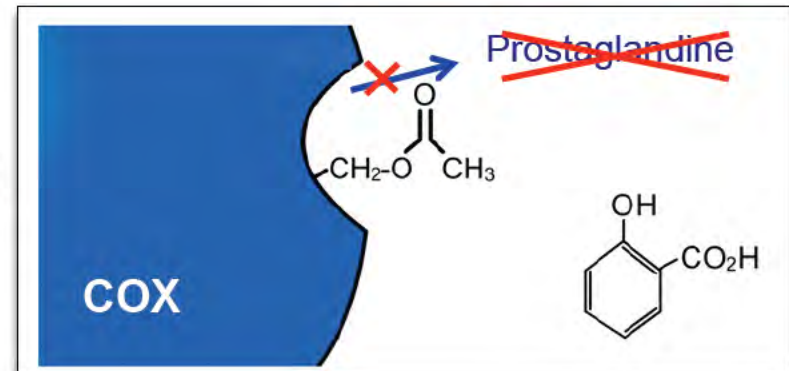
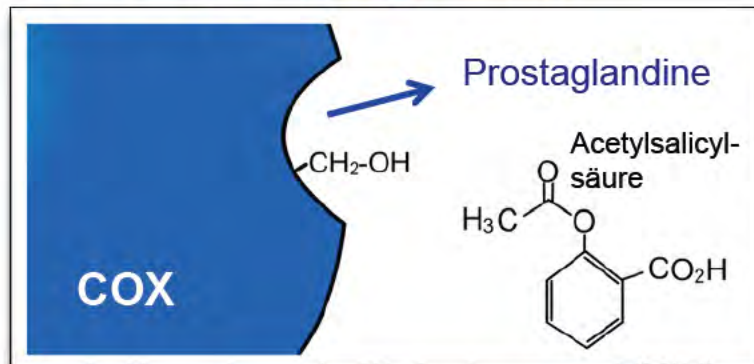
Fibrinbildung

--> Aktivierung
—| Hemmung

Thrombocytenaggregationshemmer



Wirkstoffe mit Einfluss auf das Prostaglandinsystem: Acetylsalicylsäure



Wichtig:

Die Acetylsalicylsäure hemmt COX 1 und 2 irreversibel durch Acetylierung von Ser_{529/516}

Die kernlosen Thrombocyten sind dadurch lebenslang ohne COX-Aktivität => keine Thromboxan-Bildung

Die kernhaltigen Endothelzellen können aktive COX neu synthetisieren => weitere Prostacyclin (PGI₂)-Synthese

Thromboxan fördert die Thrombocyten-Aggregation, Prostacyclin hemmt sie

Acetylsalicylsäure

Pharmakodynamik: Unspezifischer, irreversibler Hemmstoff der Cyclooxygenasen 1 und 2

Pharmakokinetik: Oral gut bioverfügbar, sehr kurze HWZ (ca. 15 min), aktiver Metabolit Salicylsäure hemmt COX reversibel => analgetisch, aber selbst nicht aggregationshemmend

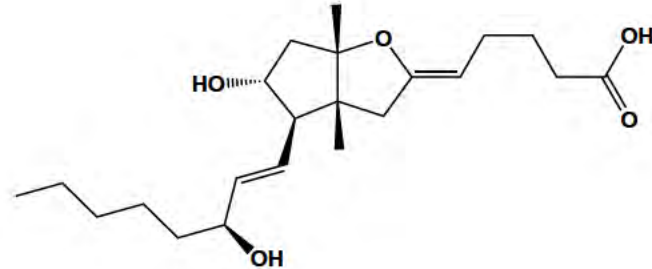
Unerwünschte Wirkungen: Magen-Darm-Beschwerden, Mikroblutungen im GI-Trakt, erhöhte Blutungsneigung, pseudo-allergische Reaktion (Salicylat-Asthma)

Kontraindikationen: Letztes Schwangerschaftsdrittel, Salicylat-Überempfindlichkeit, Magen-Darm-Geschwüre, Blutungsneigung, schwere Leber- oder Nierenfunktionsstörung, schwere dekompensierte Herzinsuffizienz

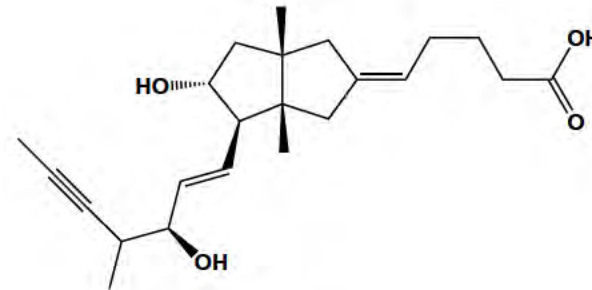
Wirkstoffe mit Einfluss auf das Prostaglandinsystem: Epoprostenol, Iloprost

Epoprostenol

(Prostacyclin, Prostaglandin I₂, PGI₂)

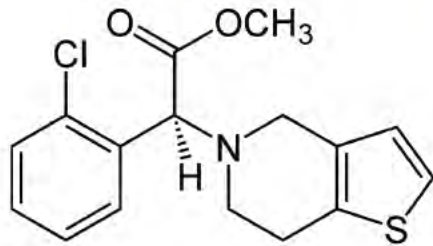


Iloprost

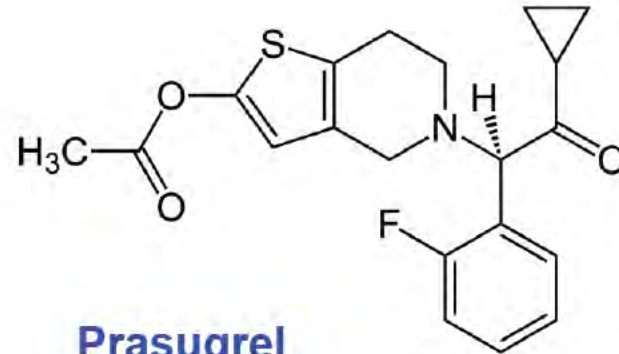


Antagonisten am ADP-Rezeptor (P2Y₁₂)

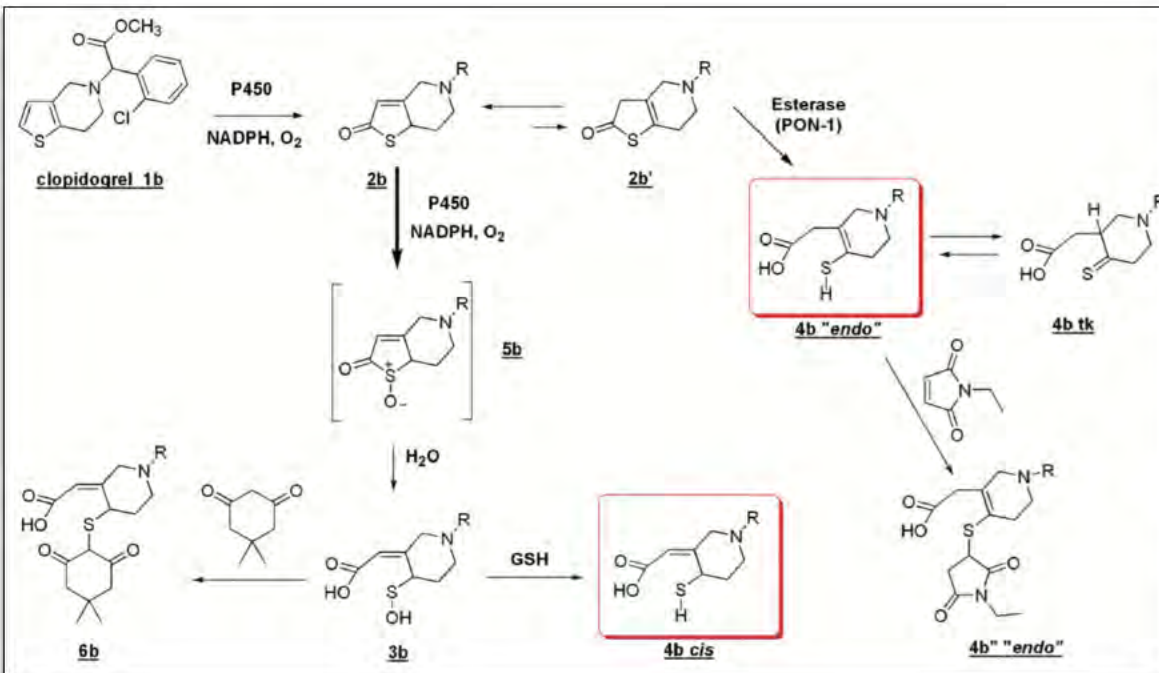
Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor, Cangrelor



Clopidogrel



Prasugrel

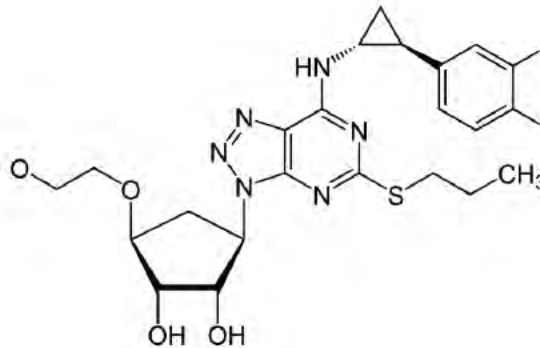


Clopidogrel und Prasugrel sind Pro-Drugs und müssen metabolisch aktiviert werden

Ihre aktiven Metabolite modifizieren den P2Y-Rezeptor kovalent und inaktivieren ihn damit irreversibel

Antagonisten am ADP-Rezeptor (P2Y₁₂)

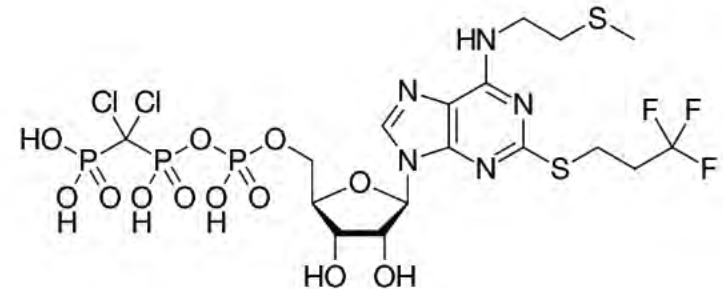
Ticagrelor, Cangrelor



Ticagrelor

Ticagrelor ist ein oral bioverfügbarer, **nicht-kompetitiver** Antagonisten am P2Y-Rezeptor.

Seine Halbwertszeit beträgt ca. 8 h
=> 2 x täglich einnehmen



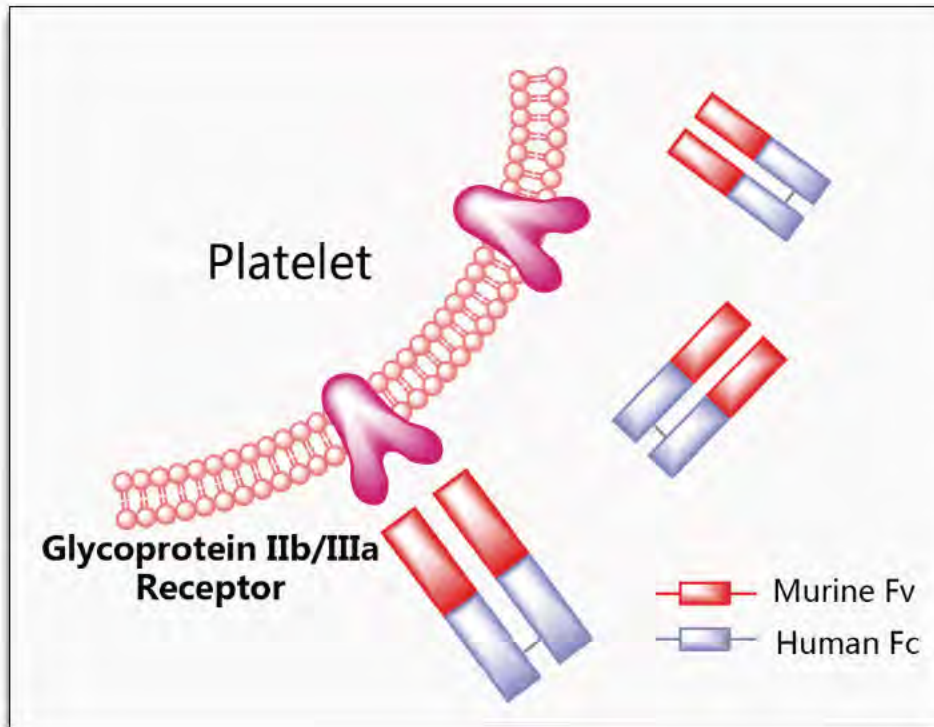
Cangrelor

Cangrelor ist ein kompetitiver Antagonist am P2Y-Rezeptor, der intravenös appliziert werden muss.

Seine extrem kurze Halbwertszeit beträgt 2 – 3 Minuten

Hemmstoffe der GPIIb/IIIa-Fibrinogen-Interaktion:

Abciximab

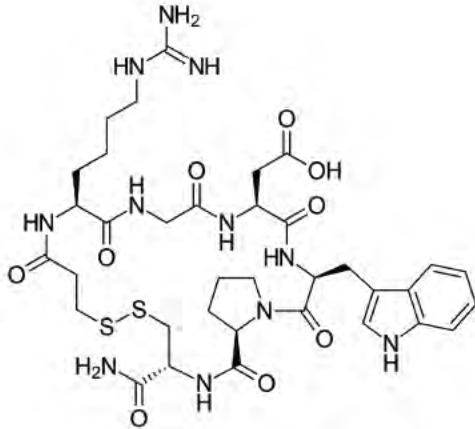


Abciximab ist das Fab-Fragment eines chimären (Maus/Mensch) monoklonalen Antikörpers, der gegen das GPIIb/IIIa gerichtet ist.

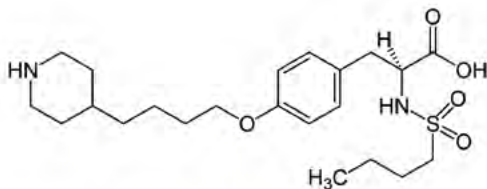
Es blockiert die Fibrinogen-Bindung an den Rezeptor. Die Wirkung hält ca. 24 – 48 h nach Beendigung der parenteralen Gabe an.

Hemmstoffe der GPIIb/IIIa-Fibrinogen-Interaktion:

Eptifibatid, Tirofiban



Eptifibatid



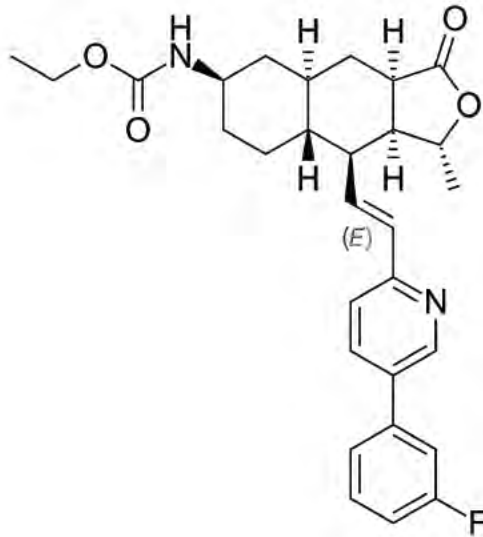
Tirofiban

Eptifibatid und Tirofiban sind beide kompetitive Antagonisten der GPIIb/IIIa-Fibrinogen-Interaktion.

Sie werden intravenös appliziert. Ihre Wirkung hält ca. 5 h über die Beendigung der parenteralen Gabe hinaus an.

Antagonisten am Protease-aktivierten Rezeptor 1 (PAR-1):

Vorapaxar



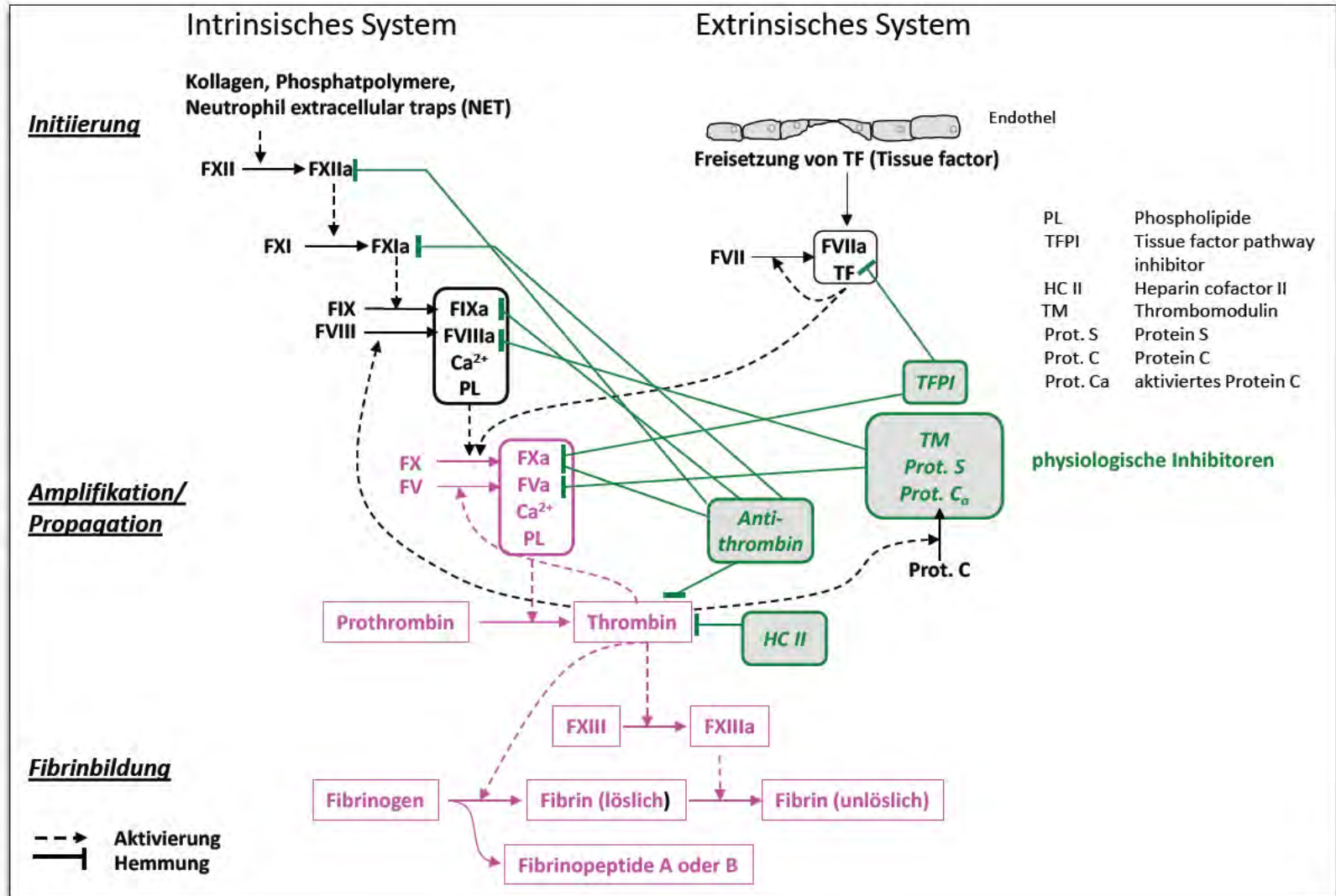
Vorapaxar

Vorapaxar ist ein neuer, oral applizierbarer kompetitiver Antagonist am PAR-1, dem Thrombinrezeptor auf Thrombocyten.

In grossen Untersuchungskollektiven senkte er die Wahrscheinlichkeit von Myokardinfarkten und Schlaganfall bei einer gleichzeitigen Zunahme der wesentlich selteneren intrakraniellen Blutungen.

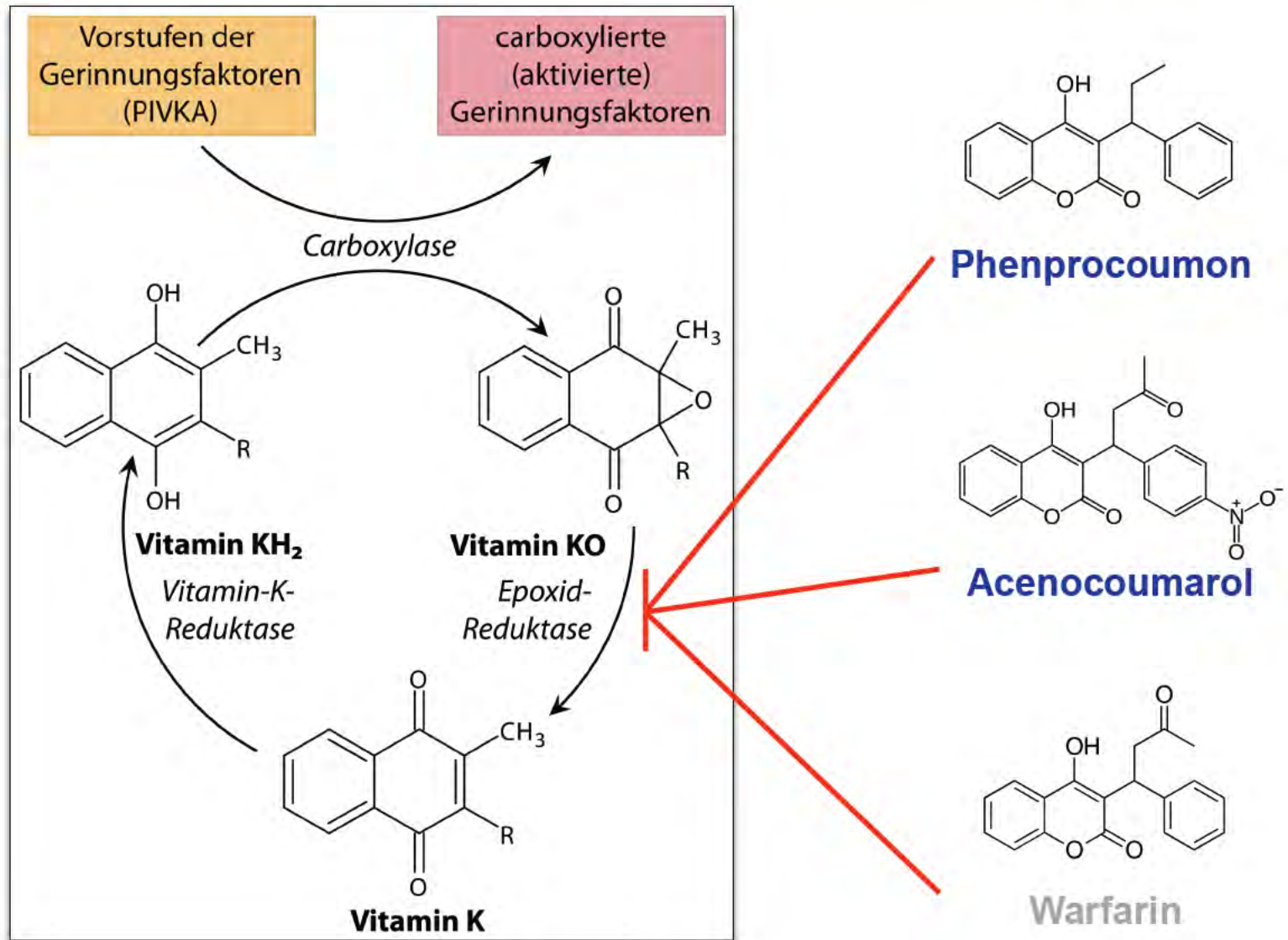
Die Substanz hat eine extrem lange Halbwertszeit (200 h) und wird über CYP3A4 verstoffwechselt => Interaktionen mit CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren

Antikoagulantien



Hemmstoffe der Vitamin-K-Reduktase:

Cumarin-Derivate: Phenprocoumon, Acenocoumarol, (Warfarin)



Phenprocoumon, Acenocoumarol

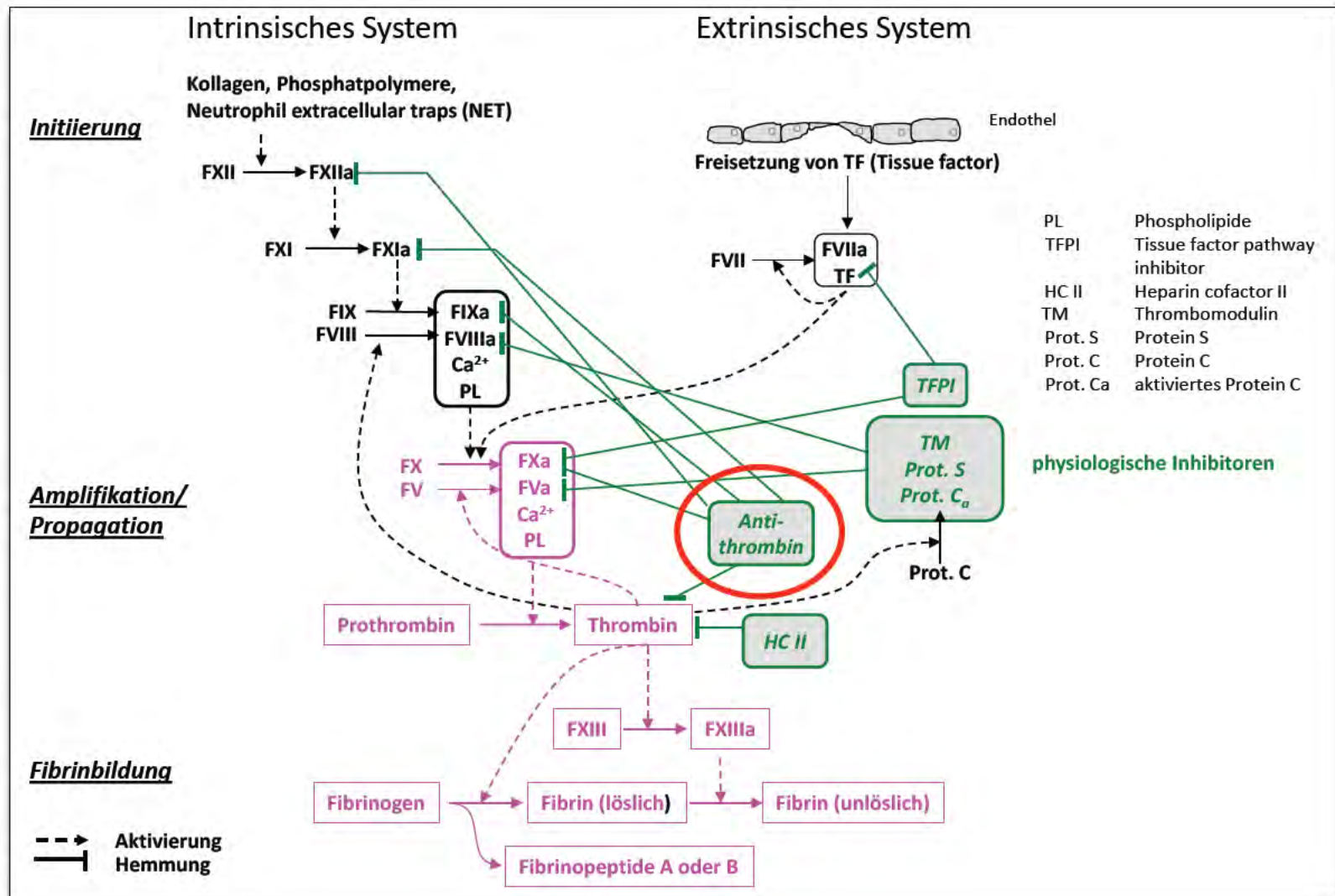
Pharmakodynamik: Irreversible Hemmstoffe der Vitamin-K-Epoxidreduktase; verzögerter Wirkungseintritt mit initial sogar erhöhter Gerinnungsneigung, da von allen Zielproteinen Protein C die kürzeste Halbwertszeit hat; sehr enge therapeutische Breite => genaue Kontrolle der Blutgerinnungsgeschwindigkeit (INR; angestrebt 2 – 3)

Pharmakokinetik: Oral gut bioverfügbar, lange bis sehr lange HWZ (Acenocoumarol 10 h, Phenprocoumon 6 Tage), sehr hohe Plasmaeiweissbindung (99%), Eliminierung durch Metabolismus (vor allem CYP3A4 und CYP2C9) => hohes Interaktionspotential

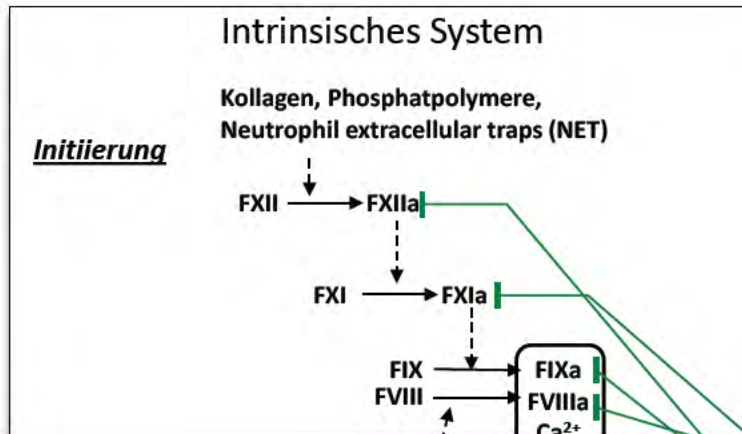
Interaktionen: Enzymhemmer und –induktoren, Stoffe, die um die Plasma-Eiweissbindung konkurrieren; Vitamin-K-reiche Nahrung (!)

Antidot: **Vitamin-K (Phytomenadion)**, bei lebensbedrohlichen Blutungen Prothrombinkomplex-Konzentrat

Antithrombin III und heparinartige Wirkstoffe



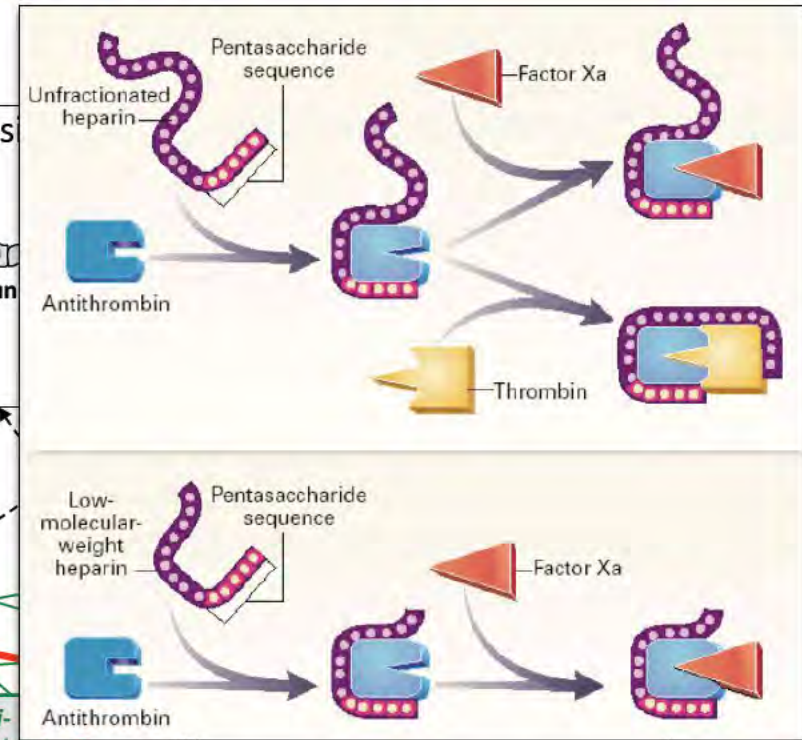
Antithrombin III und heparinartige Wirkstoffe



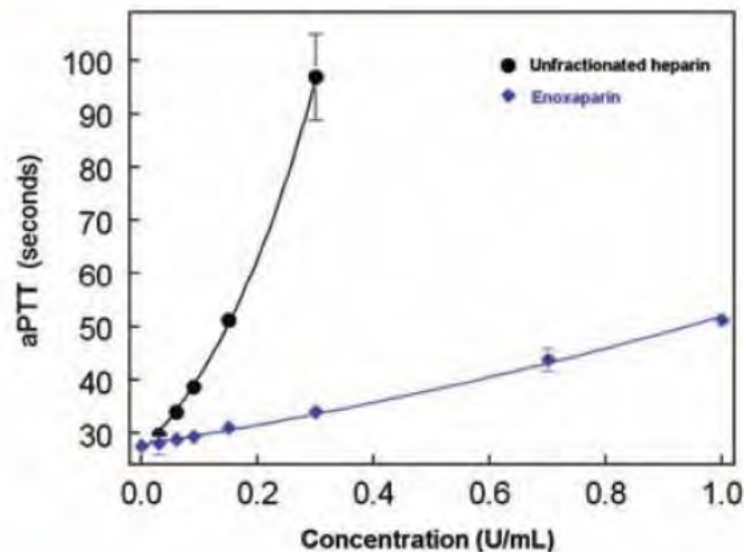
Extrins

Freisetzung

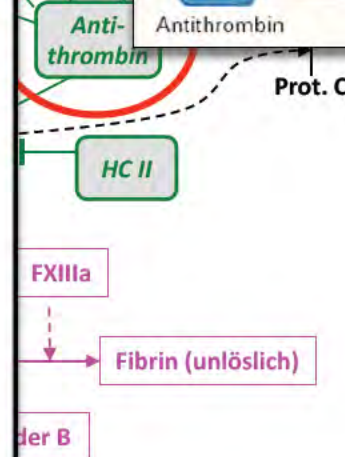
FVII



Medscape



Source: Lab Med © 2010 American Society for Clinical Pathology



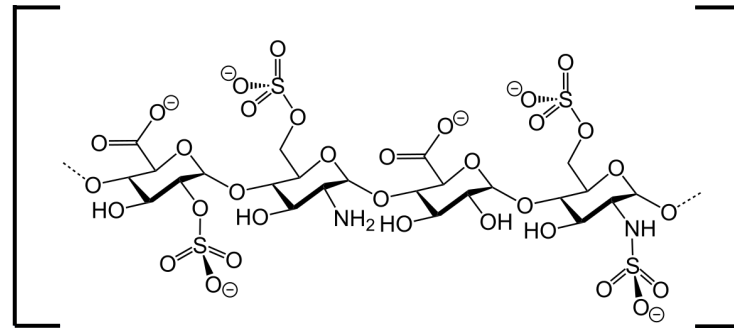
Antithrombin III und heparinartige Wirkstoffe



Antithrombin III

- hemmt Serinproteasen der Gerinnungskaskade
- spaltet Thrombin proteolytisch
- stimuliert t-PA-Synthese am Epithel

Antidot gegen Heparin bei lebensbedrohlichen Blutungen:
Protamin



Grundeinheit des Heparins (hier: $n = 4$)

Stimuliert die Interaktion von Antithrombin mit seinen Targets um ca. drei Größenordnungen. Ab einer Kettenlänge von $n = 5$ wird die FXa-Interaktion verstärkt, ab einer Kettenlänge von $n = 18$ zusätzlich die Interaktion mit Thrombin

Unfraktioniertes Heparin (UHF) $n = 10 - 100$
(im Mittel ca. 35)

Niedermolekulares Heparin (NMH) $n = 5 - 20$

Fondaparinux $n = 5$

Applikation subkutan, Bioverfügbarkeit und Halbwertszeit invers korreliert mit Molekulargewicht

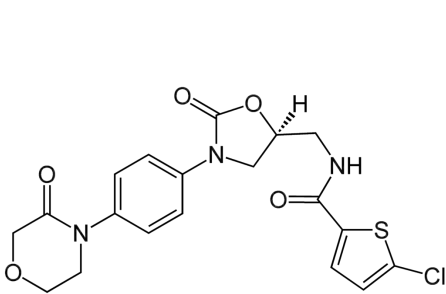
Wichtige Nebenwirkung von Heparin

HIT - Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ I und II

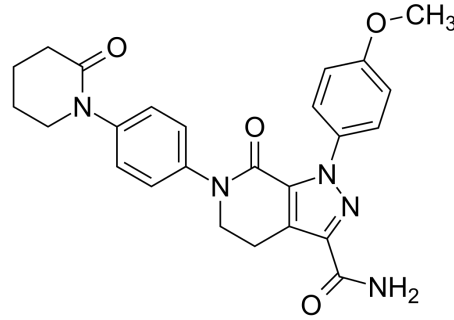
	HIT I	HIT II
Auftreten	zu Therapiebeginn (nach 1-2 Tagen), bei bis zu 25 % der Pat.	meist am 5.-14. Tag nach Therapiebeginn, bei Reexposition innerhalb weniger h
Plättchenzahl	Abfall < 30% (selten <100.000/ μ l)	abrunder Abfall um mehr als 50 % (<100.000/ μ l; meist 40.000-80.000/ μ l)
Ursache	direkte Interaktion Heparin-Plättchen	immunologisch (Antikörper-induzierte Plättchen-aktivierung)
Komplikationen	keine, spontane Normalisierung der Plättchenzahl	thromboembolische Ereignisse (HITTS ¹), paradoxe Gefäßverschlüsse im venösen und arteriellen System → Lungenembolie, Extremitätenverlust, ..
Therapie	keine (kein Absetzen)	sofortiges Absetzen (bereits bei Verdacht) Fortsetzung der Antikoagulation erforderlich, z.B. mit direkten FXa Inhibitoren (<i>Agratroban</i>) oder <i>Fondaparinux</i> (Heparinoid)

¹HITTS = heparin-induced thrombocytopenia-thrombosis syndrome

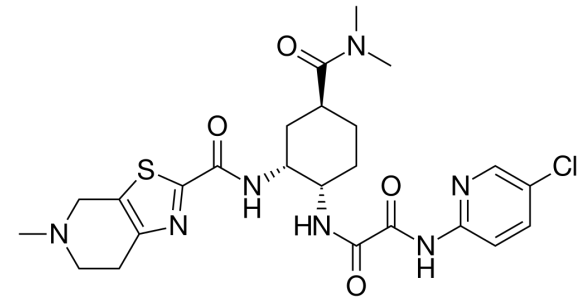
Nicht-heparinartige Faktor Xa-Inhibitoren: Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban



Rivaroxaban



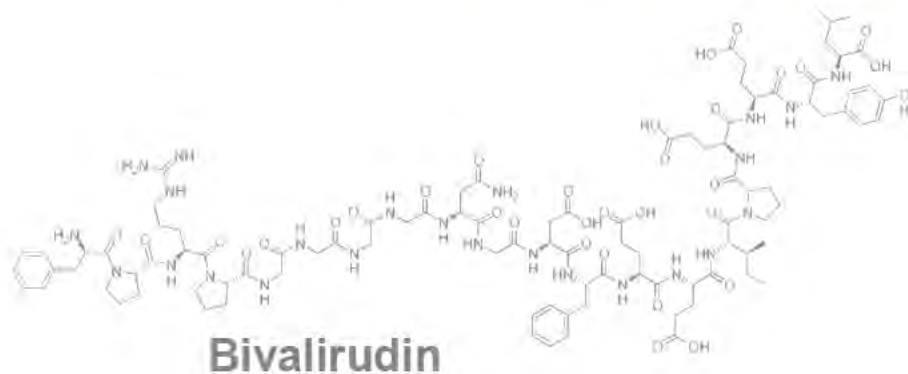
Apixaban



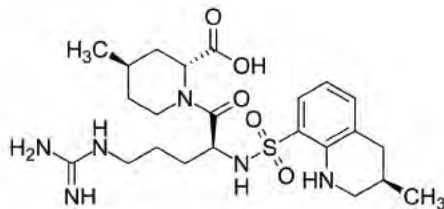
Edoxaban

- Kompetitive Inhibitoren des Faktor Xa (reversible Inhibitoren)
- Gute orale Bioverfügbarkeit
- Halbwertszeit \pm 8 h
- Rivaroxaban und Adixaban haben hohe Plasmaeiweissbindung und werden massgeblich durch CYP3A4 metabolisiert => Interaktionspotential gegeben
- **Antidot:** Andexanet alfa (inaktives Faktor Xa-Analogon)

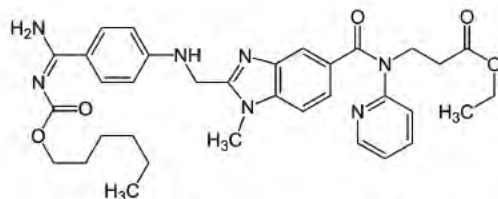
Direkte Thrombin-Inhibitoren (DTI): Bivalirudin, Argatroban, Dabigatran



- Vollsynthetisches Peptid (20AA) abgeleitet von Hirudin (64 AA)
- Reversibler Thrombin-Inhibitor
- Parenteral applizierbar
- Kurze HWZ (45 min), verlängert bei Niereninsuffizienz

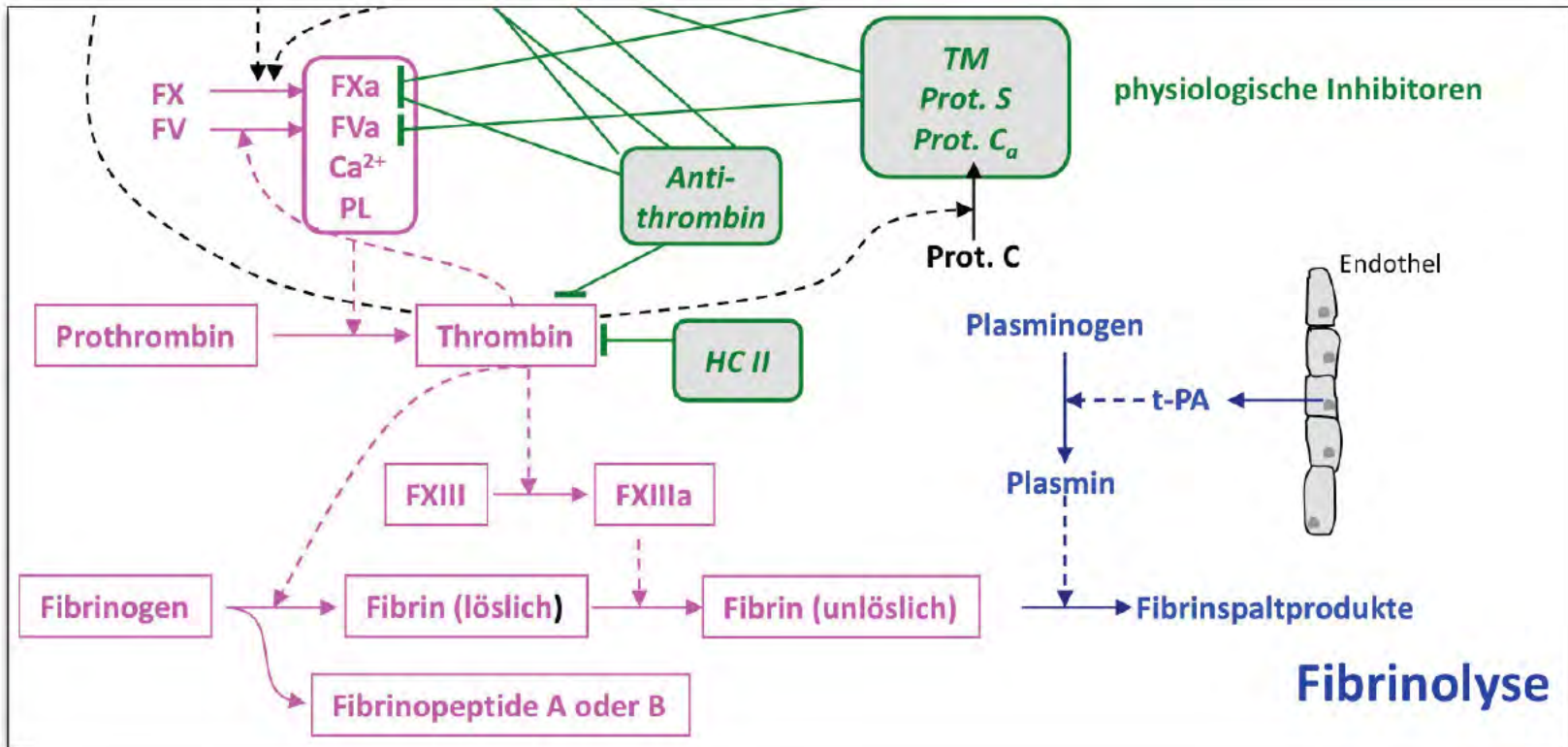


- Reversibler Thrombin-Inhibitor
- Parenteral applizierbar
- Kurze HWZ (1 h), metabolische Inaktivierung



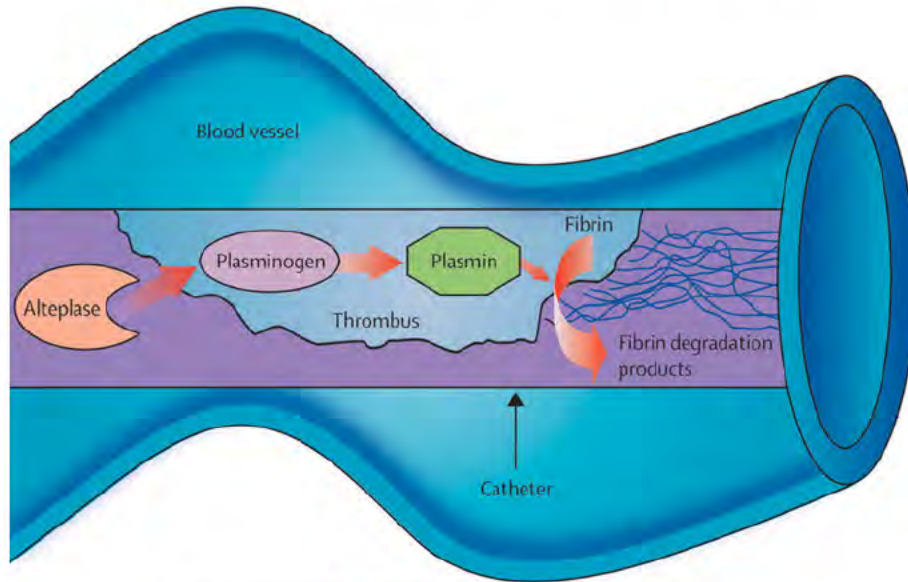
- Reversibler Thrombin-Inhibitor (Pro-Drug)
- Trotz schlechter oraler Bioverfügbarkeit (6%) oral appliziert
- **Substrat von pGP => dessen Hemmung erhöht orale Bioverfügbarkeit => Wirkungsverstärkung => Kontraindikationen**
- Lange HWZ (ca. 10 h), Elimination vorwiegend renal
- Antidot: Idarucizumab

Fibrinolytika



Fibrinolytika:

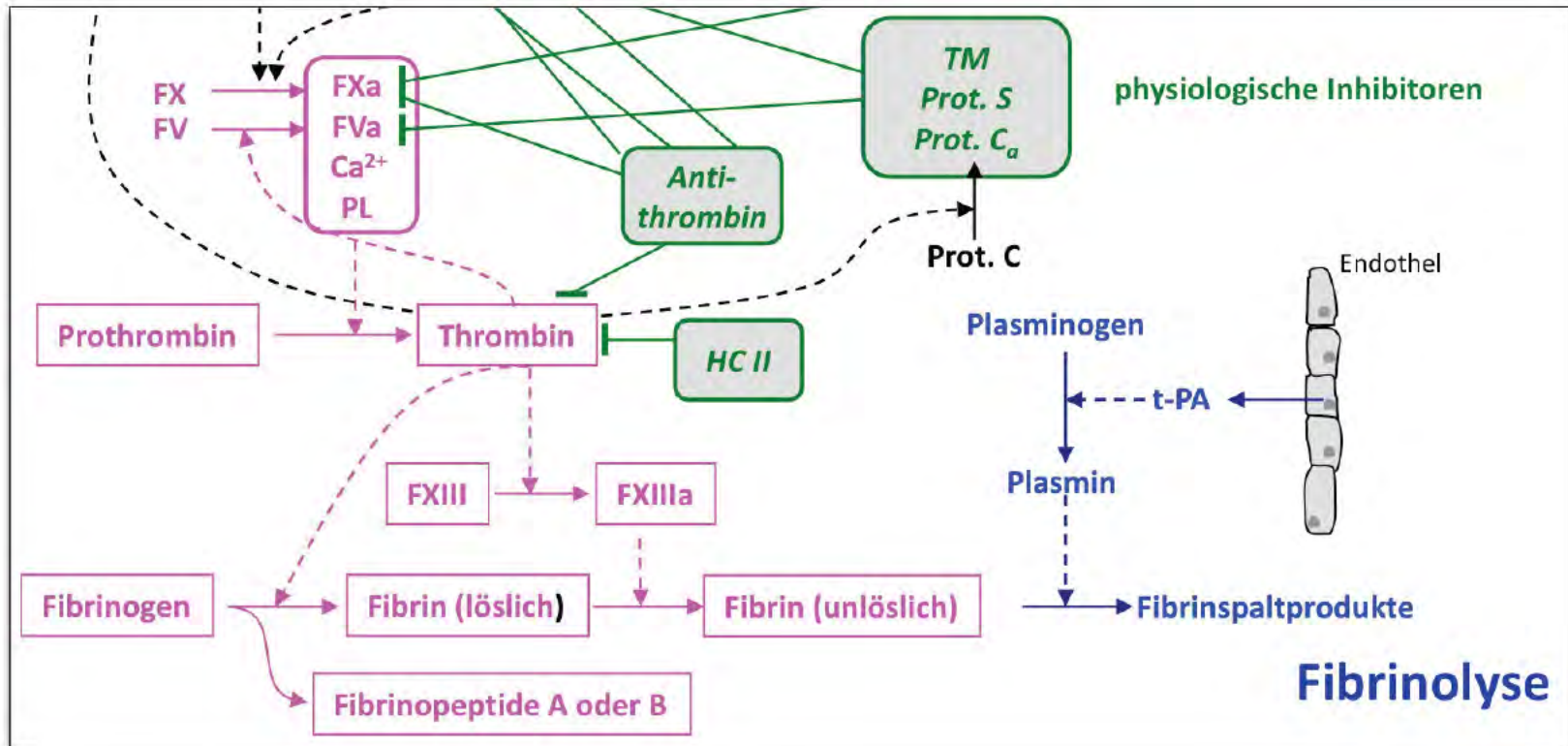
Alteplase, Urokinase



Alteplase

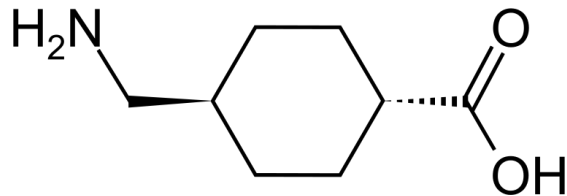
- Plasminogenaktivatoren
- Proteine => müssen parenteral appliziert werden
- **Alteplase:** Plasminogen-spezifische Protease, nach Fibrin-Bindung stark aktiviert, daher Präferenz für Plasminogen im Thrombus; HWZ 5 min; Fibrinaffinität und kurze HWZ sind durch Elimination der ersten 170 AA modulierbar => Reteplase
- **Urokinase:** Plasminogen-spezifische Protease, die freies wie Fibrin-gebundenes Plasminogen aktiviert, HWZ 10 min

Antifibrinolytika



Antifibrinolytika:

Tranexamsäure



Tranexamsäure

- Hemmt die Bindung von Plasminogen und Plasmin an Fibrin (und hemmt eventuell die proteolytische Aktivität, aber eher untergeordnet)
- Oral gut bioverfügbar
- Renal eliminiert, HWZ 2 h