

Herzblock

Blutgerinnung

H. Todt, Institut für Pharmakologie; hannes.todt@meduniwien.ac.at

18.5.2004

Gerinnungstests

Thromboplastinzeit (TPZ, "Quick-Wert", Prothrombinzeit) – standardisiert INR

- Aktivitätsverlust F VII, X, V, II (Prothrombin), I (Fibrinogen) – extrinsisches System
- Steuerung der Therapie mit oralen Antikoagulantien
- verlängert unter Heparintherapie und bei gesteigerter Fibrinolyse

Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (APPT)

- Aktivitätsverlust F XII, XI (Kontaktphase), IX, VIII, X, V, II, I
- verlängert unter Therapie mit Heparin und Hirudin (stärker als TPZ), Fibrinolyse

Thrombinzeit (TZ)

- abhängig von Fibrinogenkonzentration
- verlängert bei Therapie mit Heparin und Hirudin

ANTIKOAGULANTIEN

direkt wirkende Antikoagulantien

Heparin, Heparinoide, Fondaparinux

Hirudin, rekombinante Hirudinpräparate

indirekt wirkende Antikoagulantien

Cumarinderivate

Heparin

negativ geladenes sulfatiertes Glucosaminoglycan aus Schweinedarmmukosa oder Rinderlunge
Molekulargewicht 6000-30000 – unfractioniertes Heparin (UFH) – strukturelle Variabilität >
unterschiedliche gerinnungshemmende Wirkung einzelner Heparinchargen.

Molekulargewicht <6000 – niedermolekulares, fraktioniertes Heparin (NMH, LMWH)

hochaffine Bindung von **Pentasaccharideinheiten**, bestehend aus sulfatiertem Glucosamin,
Glucuronsäure und Iduronsäure an Lysinbindungsstellen am Antithrombin III (AT-III).

Komplex Heparin-AT-III-Thrombin

beschleunigt AT-III vermittelte Inaktivierung von Thrombin (Kettenlänge >17 Monosaccharide
–UFH)

Komplex Heparin-ATIII: fördert Inaktivierung von FXa (< 10 Monosaccharide, NMH)

Heparin

weitere Wirkung: Aktivierung von Lipasen > Klärwirkung auf lipämisches Blut (Behandlung der essenziellen xanthomatösen Hyperlipämie). Keine überzeugenden Ergebnisse bezüglich Arterioskleroseprophylaxe.

Dosierung: Internationale Einheiten:

Eine Einheit verhindert die Gerinnung von 1 ml citrathaltigen Plasmas nach Zugabe von CaCl_2 bei 37°C über eine Stunde.

Heparin – Pharmakokinetik

kaum intestinal resorbiert – parenterale Applikation

perkutane Resorption sehr gering (Salben)

UFH:

Wirkungseintritt: i.v.-sofort, s.c.-20-60 min; i.m. Depotpräparate für die Sekundärprophylaxe nach Myokardinfarkt

Elimination von UFH erfolgt in 2 Phasen

1. Bindung an Endothel und Makrophagen ($t/2=5-10$ min); schnelle Sättigung - Bioverfügbarkeit nach s.c. Verabreichung: 30%

2. hepatische Metabolisierung + renale Elimination (Filtration+Sekretion; $t/2=60-90$ min)

2-3x tägliche Verabreichung

Verlängerung der Elimination bei Leber- und Niereninsuffizienz

Nicht plazentagängig, kein Übertritt in Muttermilch

Heparin – Pharmakokinetik

NMH:

geringe Bindung an Endothel und Makrophagen – längere $t/2$ (2-4h) – Bioverfügbarkeit > 90%

ausschließlich renal eliminiert

1-2x tägliche Verabreichung

Verlängerung der Elimination bei Niereninsuffizienz

Nicht plazentagängig

Übertritt in Muttermilch wird nicht ausgeschlossen

Heparin – Nebenwirkungen

- Blutungen
- Verzögerung der Wund- und Knochenheilung
- Osteoporose (Mechanismus ungeklärt)
- reversibler Haarausfall
- allergische Reaktionen
- Wirkabschwächung bei AT-III-Mangel
- Wirkabschwächung bei Fieberzuständen und bei Neoplasien
- Heparin-Paraprotein-Aggregate bei Paraproteinämie (in-vitro Austestung vor Heparintherapie)
- Anstieg der Transaminasen, freie Fettsäuren, Thyroxin
- Falsch hohe Blutzuckerwerte

Heparin – Nebenwirkungen

- heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT)

Typ I (5-10%): innerhalb der ersten 4 Behandlungstage, reversibel, flüchtige Plättchenaggregate, Therapie kann fortgeführt werden.

Typ II (0.5-3%*): zwischen 5. und 11. Behandlungstag, lebensbedrohlich (Plättchenzahlen $< 80000/\mu\text{l}$), Antikörper gegen Heparin-PF4-Komplexe (Antikörpernachweis – Diagnose) $>$ Plättchenaggregation/-verbrauch $>$ arterielle + venöse Thrombosen (White Clot Syndrom). Soll bei NMH weniger häufig auftreten. Weitere Therapie mit Hirudin oder Danaparoid. Keine Cumarine (\downarrow Protein C – Thrombosen!)

* Girolami et al., Blood 2003;101;2955: HIT II in 1.4% bei prophylaktischer s.c. Verabreichung von UFH in hospitalisierten Patienten!!! 2 von 5 Patienten versterben an thromboembolischen Komplikationen.

Heparin - Therapiekontrolle:

UFH: aPTT – 1.5-2.5 fache Verlängerung

NMH: Anti-Faktor Xa-Aktivität (therapeutischer Bereich 0.5-1 U/l)

Heparin-Interaktionen

- Wirkverstärkung durch Pharmaka mit gerinnungshemmender Wirkung (Acetylsalicylsäure, Cumarine, Dextrane, Cephalosporine, Penicillin)
- Wirkabschwächung durch Glyceroltrinitrat i.v.
- Keine Mischung in Infusionslösungen mit Antibiotika (Penicillinen, Tetracyclinen, Erythromycin) und Psychopharmaka (Chlorpromazin, Chlordiazepoxid) – schwerlösliche Komplexe
- Hemmung der Aldosteronwirkung > Hyperkaliämie

Unterbrechung der Therapie mit Heparin

Protamin – kationisches Protein vom Lachs – bindet an Heparin (Polyanion; NMH und UFH).

Anti FXa Aktivität kann erhalten bleiben. 1 mg Protamin neutralisiert 100 IE Heparin.

- Allergische Reaktionen möglich (Diabetiker – Sensibilisierung durch Protamin-Zink-Insulin, Fischallergie)
- NMH sollen durch Protamin schlechter antagonisierbar sein.

Direkt wirkende Antikoagulantien - Indikationen

UFH:

- Lungenembolie und tiefe Venenthrombose
- Verbrauchskoagulopathie
- extrakorporaler Kreislauf
- Anschlußantikoagulierung nach Fibrinolyse
- Herzinfarkt: Reinfarktprophylaxe und Therapie des drohenden Infarktes. Thromboseprophylaxe bei Operationen an Gefäßen

NMH:

- Thromboembolietherapie und -prophylaxe

- **Heparin – Kontraindikationen**

- Bekannte Überempfindlichkeit gegen Heparin.
- Heparinallergie einschließlich anamnestisch gesicherter oder vermuteter immunologisch bedingter Heparin-induzierter Thrombozytopenie.
- Hämorrhagische Diathesen, wie z.B. Haemophilie, Purpura, Thrombozytopenie, Patienten mit erhöhter kapillarer Permeabilität.
- Hämorrhagischer Insult, Enzephalomalazie, akute intracranielle Blutungen, operative Eingriffe am Zentralnervensystem sowie am Auge, proliferative Retinopathia diabetica.
- Ulcus pepticum, Blutungen im Gastrointestinaltrakt, viszerale Karzinome.
- Blutungen in der Lunge, aktive Tuberkulose.
- Erkrankungen der Leber oder des Pankreas.
- Erkrankungen oder Blutungen der Niere, unkontrollierte schwere Hypertonie.
- Bakterielle Endokarditis.
- Drohender Abortus.

Heparinoide

Pentosanpolysulfat

- heparinartiges Polyanion pflanzlicher Herkunft mit sehr niedrigem Molekulargewicht (2000)
- AT-III-unabhängige, selektive Hemmung des F Xa
- Verstärkung der endogenen Fibrinolyse
- Lipolytische Wirkung

peri-/postoperative Prophylaxe venöser Thrombosen

Therapie von Thrombosen/Embolie, Hyperlipidämie
i.m, i.v., s.c., p.o (!)

Heparinoide

Danaparoid

Gemisch aus

- Heparansulfat: gleiche Disaccharidsequenz wie Heparin, körpereigene Substanz, ähnlicher Wirkmechanismus wie Heparin
- Dermatansulfat: Beschleunigung der Inaktivierung von Thrombin über Heparin-Cofaktor II.
- Chondroitin-4-, Chondroitin-6-sulfat

Inaktivierung von F Xa

Hohe Bioverfügbarkeit, lange Eliminationshalbwertszeit (4-5h)

Thromboseprophylaxe (2x tgl. s.c.)

Therapie der HIT II (i.v., s.c.)

- aber in 10% Kreuzreaktionen mit HIT-Antikörpern (Kreuzreaktion mittels in-vitro Test ausschließen)

Therapiekontrolle: Anti-Faktor Xa-Aktivität

Fondaparinux

- synthetisches Heparin-Analogon: ausschliesslich funktionelle Pentasaccharideinheiten (siehe Heparin)
- Bindung an AT-III > Hemmung von F Xa
- lange $t/2$ (17h), renale Elimination
- scheint keine HIT zu induzieren
- kann durch Protamin nicht antagonisiert werden

Indikation: s.c. Thromboseprophylaxe bei Risikoperationen (Orthopädie)

Hirudin

kleines Protein aus dem Blutegel (*Hirudo medicinalis*)

- hochpotenter, selektiver Hemmer des Thrombin – daher nicht AT-III-abhängig

keine enterale Resorption

nach s.c. Gabe 100% bioverfügbar

renale Elimination

$t/2 \sim 1\text{h}$

Hirudin steht nur zur äusserlichen Verwendung zur Verfügung

rekombinante Hirudinpräparate

gentechnologisch leicht modifiziert, aber ähnliche Pharmakodynamik/-kinetik:

Desirudin

s.c. Prophylaxe bei Operationen mit hohem Thromboserisiko (Hüftgelenkersatzoperation) und bei Hochrisikopatienten (bekannte Thrombophilie).

Lepirudin

i.v. Therapie der HIT II

keine Kreuzreaktion mit HIT-Antikörpern

Nebenwirkungen: Blutungen

Therapiekontrolle

aPTT: 1.5-3fache Verlängerung

Therapieunterbrechung

- kein Antidot
- Hämodialyse, Hämo-perfusion

Melagatran/Ximelagatran

Direkte Inhibition von zirkulierendem und Thrombus-gebundenem Thrombin (Bindung an das aktive Zentrum) > Inhibition der Plättchenaktivierung und Aggregation, Förderung der Fibrinolyse.

Melagatran wird parenteral verabreicht (s.c.), Ximelagatran steht für die orale Verabreichung zur Verfügung und wird nach der Resorption in das aktive Melagatran umgewandelt.

Derzeit in klinischer Erprobung zur Prophylaxe von Thrombosen/Embolien nach orthopädischen Operationen.

Indirekt wirkende Antikoagulantien: Cumarinderivate

- kompetitive Vitamin-K-Antagonisten (Hemmung der Vit.K Epoxid Reduktase – kann durch hohe Dosen Vit. K aufgehoben werden)

Funktion von Vitamin K:

Coenzym der Carboxylase, welche die γ -Carboxylierung von Glutamat-Resten an den Gerinnungsfaktoren katalysiert.

γ -Carboxylreste ermöglichen die Bindung der Gerinnungsfaktoren an Phospholipidoberflächen der Thrombozytenmembranen

- Vitamin-K-abhängige Gerinnungsfaktoren: II, VII, IX, X, Protein C, S > unter Therapie mit Cumarinderivaten entstehen inaktive Proenzyme
- Therapie wird erst wirksam wenn schon bestehende Gerinnungsfaktoren abgebaut sind > 24-36h Latenz nach Therapiebeginn
- Nach Therapieende: Normalisierung der Gerinnungsparameter innerhalb einiger Tage
- Protein C (antikoagulatorisch wirksam!!!) ist ebenfalls Vit. K abhängig. Wenn nach Beginn einer Cumarintherapie der Protein C Spiegel schneller absinkt als der Spiegel der Gerinnungsfaktoren kann es zu Thrombosen kommen! > Cumarinnekrose

Pharmakokinetik der Cumarine

- vollständige enterale Resorption – p.o. Verabreichung
- hepatische Metabolisierung, zum Teil biliär ausgeschieden – enterohepatischer Kreislauf
- Erhebliche Unterschiede der $t/2$ zwischen den einzelnen Wirkstoffen
- plazentagängig, muttermilchgängig – KI Schwangerschaft/Stillzeit
- aufgrund langer $t/2$: Initialdosis (doppelte Erhaltungsdosis) > Erhaltungsdosis

Wirkstoffe

Phenprocoumon ($t/2 \sim 144$ h)

Acenocoumarol ($t/2 \sim 9$ h)

Warfarin (in Österreich nicht im Handel)

Nebenwirkungen der Cumarine

- Blutungen
- Haarausfall (reversibel)
- Störungen der Knochenheilung (Kallusbildung): Vitamin K ist an der Mineralisation des Knochens durch Osteocalcin beteiligt > Embryopathie!
- passagerer Transaminasenanstieg
- Cumarinnekrosen (Haut, subkutanes Fettgewebe – weibl. Brust, Gesäß, Oberschenkel): 3.-8. Tag; häufig bei Inhibitormangel (Protein C); mittelschnelle Aufsättigung, Heparin während Aufsättigung
- Purple-Toes-Syndrom: Mikroembolien aus atherosklerotischem Plaque Material
- allergische Reaktionen
- Embryopathien (6.-12. SSW): nasale Hypoplasie, Höckerstirn, aufgelockerte Epiphyse, ZNS, fetale Blutungen
- Fetopathien (gesamte Schwangerschaft): ZNS, Augen

Therapiekontrolle

Thromboplastinzeit (TPZ, "Quick-Wert", Prothrombinzeit) – standardisiert INR

Individuelle Einstellung anhand der INR Werte (Während Einstellungsphase alle 1-2d, danach in 4-Wöchigen Abständen)

Therapieende: Ausschleichen über 3-4 Wochen (Thrombosegefahr!)

Unterbrechung der Therapie bei bedrohlichen Blutungen

Vitamin K₁: i.v., p.o. – Wirkeintritt erst nach Stunden!

Prothrombinkomplex-Faktorenkonzentrat

Kontraindikationen für Cumarine

- Erkrankungen, die mit einer erhöhten Blutungsbereitschaft einhergehen, z.B. hämorrhagische Diathesen, Leberparenchymerkrankungen, manifeste Niereninsuffizienz, schwere Thrombozytopenie;
- fixierte und behandlungsrefraktäre Hypertonie ($>200/105$ mm Hg);
- Erkrankungen, bei denen der Verdacht einer Läsion des Gefäßsystems besteht, z.B. Ulzera im Magen-Darm-Bereich, Apoplexie, Traumen oder chirurgische Eingriffe am ZNS, Retinopathien mit Blutungsrisiko, Hirnarterienaneurysma, dissezierendes Aortenaneurysma, floride Endocarditis lenta, Perikarditis;
- kavernöse Lungentuberkulose;
- nach urologischen Operationen, solange Makrohämaturie besteht.

Cumarine

- besonders sorgfältige Überwachung nach Operationen, bei denen eine erhöhte Gefahr sowohl von Thrombosen als auch von Blutungen besteht (z.B. Lungenresektionen, Operationen des Urogenitaltraktes, des Magens und der Gallenwege), ferner bei Anfallsleiden, chronischem Alkoholismus, Nephrolithiasis, Herzdekompensation, Arteriosklerose, leichteren Hepatopathien, mangelnder Compliance der Patienten.
- Menstruationsblutungen stellen keine Gegenanzeige für Cumarine dar.
- Intramuskuläre Injektionen müssen während der Antikoagulantientherapie unterbleiben.
- Bei gleichzeitigem Gebrauch von Salizylaten oder Antibiotika ist eine häufigere Kontrolle der Gerinnungsverhältnisse erforderlich.

Cumarine

- Eine Behandlung mit Cumarinen darf nicht abrupt abgesetzt werden, da es sonst zu einer reaktiven Hyperkoagulabilität und zu Thrombosen kommen kann. Die Therapie soll über 3 – 4 Wochen langsam ausgeschlichen werden.
- Selten: Cumarin-induzierte Hepatitis > Überwachung der Leberfunktionsparameter bei Patienten unter Langzeittherapie mit Cumarinen durchgeführt werden.
- Bei schwerer Herzinsuffizienz muß besonders vorsichtig dosiert werden, da bei Vorliegen einer Stauungsleber die Aktivierbarkeit bzw. γ -Carboxylierung der Gerinnungsfaktoren eingeschränkt sein kann. Es kann jedoch mit der Rückbildung der Leberstauung nötig sein, die Dosis zu erhöhen.

Nebenwirkungen der Cumarine

- Blutungen
- Haarausfall (reversibel)
- Störungen der Knochenheilung (Kallusbildung): Vitamin K ist an der Mineralisation des Knochens durch Osteocalcin beteiligt > Embryopathie!
- passagerer Transaminasenanstieg
- Cumarinnekrosen (Haut, subkutanes Fettgewebe – weibl. Brust, Gesäß, Oberschenkel): 3.-8. Tag; häufig bei Inhibitormangel (Protein C); mittelschnelle Aufsättigung, Heparin während Aufsättigung
- Purple-Toes-Syndrom: Mikroembolien aus atherosklerotischem Plaque Material
- allergische Reaktionen
- Embryopathien (6.-12. SSW): nasale Hypoplasie, Höckerstirn, aufgelockerte Epiphyse, ZNS, fetale Blutungen
- Fetopathien (gesamte Schwangerschaft): ZNS, Augen

Cumarine

Wechselwirkungen

- Verminderung der Bioverfügbarkeit (Antazida)
- Steigerung des Metabolismus (Enzyminduktion: z.B. Barbiturate)
- Hemmung des Metabolismus (Enzymhemmung: z.B. Cimetidin)
- Verminderung der Vitamin-K Verfügbarkeit (Antibiotika)
- Synthesesteigerung von Gerinnungsfaktoren (Corticosteroide)
- Synthesehemmung von Gerinnungsfaktoren (Anabolika)
- Steigerung des Metabolismus (Thyroxin)
- Pharmaka, die mit dem Gerinnungssystem interagieren

FIBRINOLYTIKA - Plasminogenaktivatoren

Plasmin

- Entsteht aus Plasminogen unter Einfluss körpereigener Aktivatoren (Urokinase, Gewebs-Plasminogen-Aktivator = t-PA)
- Plasminogenaktivatoren werden durch Plasminogen Aktivator Inhibitoren 1 und 2 (PAI 1,2) gehemmt
- Auflösung von Fibrin > Fibrinospaltprodukte
- Abbau von Fibrinogen (> Fibrinogenspaltprodukte), Faktoren V, VIII

Plasminogenaktivatoren führen Plasminogen in Plasmin über > Auflösung von Fibrin im Thrombus. Im Idealfall sollten Fibrinolytika nur lokal begrenzt wirken, d.h. Fibrin nur in Thromben auflösen und nicht systemisch Fibrinogen zerstören.

Systemische Plasminogenaktivierung:

Streptokinase, APSAC und Urokinase aktivieren nicht nur thrombusständiges, fibringebundenes Plasminogen sondern auch zirkulierendes Plasminogen > Plasminämie + zirkulierende Fibrin-Fibrinogen Spaltprodukte > antikoagulatorische Wirkung

Streptokinase

- Protein aus β -hämolyisierenden Streptokokken
- bildet mit zirkulierendem Plasminogen einen Aktivatorkomplex. Bei zu hoher Dosierung Übergewicht der Aktivatorkomplexe gegenüber freiem aktivierbaren Plasminogen.
- In der Blutbahn entstehen erhebliche Mengen löslicher Fibrinogen- und Fibrinspaltprodukte, die die Polymerisation von Fibrin sowie die Plättchenaggregation und -adhäsion hemmen.
- Vorteil: Billig, gute Wirkung bei relativ geringen Blutungskomplikationen
- häufige anaphylaktoide Reaktionen (Streptokokkeninfektion, vorausgegangene Lyse)
- Antikörper: Inaktivierung - Streptokinaseresistenz.
- Wiederholung der Anwendung von Streptokinase nach frühestens 12 Monaten

APSAC - Anistreplase - acylierter Plasminogen-Streptokinase-Aktivator-Komplex

- Streptokinase-Aktivator-Komplex mit zusätzlicher Azygruppe (Anissäure) an der katalytischen Stelle
- Schutz vor Inaktivierung durch körpereigene Inhibitoren (α_2 Antiplasmin), protrahierte Wirkung durch langsame Deacylierung am Fibrin)
- allergische Reaktionen durch Streptokinaseanteil möglich

Urokinase

- körpereigenes Enzym - keine Antikörperbildung

Gewebeplasminogenaktivator (rt-PA, Alteplase)

- menschl. Glykoprotein, hauptsächl. in Endothelzellen gebildet.
- Gentechnologisch hergestellt
- fibrinselektiv: aktiviert vorwiegend Fibrin-gebundenes Plasminogen > Hohe Selektivität für Gerinnsel.
- sehr kurze Halbwertszeit (3-5 min), Dauerinfusion erforderlich

Reteplase (r-PA):

- Deletionsmutante von t-PA
- längere $t/2$ als t-PA, Bolusgabe möglich

TNK-t-PA (Tenecteplase):

- Punktmutation von t-PA an drei Stellen (T-N-K)
- Resistenz gegenüber PAI-I, verlängerte $t/2$, Bolusgabe möglich

Kontraindikationen für thrombolytische Therapie: Tab 23.10

Antifibrinolytika

Aprotinin

- Polypeptid aus Rinderlunge oder rekombinant
- Inhibitor von Plasmin, Kallikrein
- unverändert renal eliminiert ($t/2 \sim 80$ min)
- Verabreichung als i.v. Infusion

Indikation

generalisierte Hyperfibrinolyse/Blutungen bei fibrinolytischer Therapie

traumatisch-hämorrhagischer Schock

koronarchirurgische Eingriffe mit aortokoronarem Bypass und extrakorporaler Zirkulation

NW

Anaphylaktische Reaktionen

reversibler Anstieg von Transaminasen und Serumkreatinin

Antifibrinolytika

synthetische Derivate der ω -Aminocarbonsäure

Hemmung spezifischer Lysinbindungsstellen am Plasmin(ogen) – Verhindern die Bindung an Fibrin

p-Aminomethylbenzoesäure (PAMBA)

Tranexamsäure (AMCHA)

oral (!), i.v.,

NW:

arterielle thromboembolische Komplikationen

Übelkeit, Durchfälle

Indikationen:

lokale und generalisierte Fibrinolyse

lokal bedingte Blutungen

Hypermenorrhoe (Menorrhagie), Prostatektomie und Blasenoperationen, Hämaturie, schwere Epistaxis, Konisation der Cervix, Zahnextraktion bei Patienten mit Koagulopathien, hereditäres angioneurotisches Ödem

Hämostypika

Blutstillende Arzneimittel – gerinnungsfördernd, vasokonstriktorisch, antifibrinolytisch

Lokal

- eiweißdenaturierende (adstringierende) Substanzen: Eisen(III)chlorid, Kaliumaluminiumsulfat, Chromoxid, verdünnte Wasserstoffperoxidlösung
- Gerinnungsaktivatoren (biologische Hämostypika): Kollagen-, Gelatine, Fibrinschwamm; Fibrinkleber (Fibrinogen, Faktor XIII, Aprotinin, Thrombin)

Infektionsrisiko trotz Virusinaktivierung

Systemisch

- Vasopressinderivate: verstärkte endotheliale Freisetzung von F-VIII-von-Willebrand-Faktor-Komplex
Behandlung von Thrombozytopathien, -penien, ASS induzierte Blutungen
- anabole Steroide (Danazol): ↑Synthese von Gerinnungsfaktoren,
bei hereditärem C1-Inhibitor- oder AT-Mangel

THROMBOZYTENAGGREGATIONSHEMMER

Thrombozytenfunktion

- 1. Adhäsion**
- 2. Aktivierung**
- 3. Thrombusbildung**

Adhäsion

Gefäßverletzung > Freilegen von subendothelialen Kollagenfasern

Anheftung der Thrombozyten durch Bildung einer molekularen Brücke zwischen Kollagenfasern und GP Ib/IX Rezeptor am Thrombozyten. Die „Brücke“ besteht aus von-Willebrand-Faktor (vWF), Fibronektin (beide von Endothelzellen gebildet) und Laminin.

1. Aktivierung

- Sekretion
- Formveränderung
- Aggregation
- Exposition saurer Phospholipide

Das gesunde Endothel hemmt die Thrombozytenaktivierung direkt durch die Sekretion von Prostacyclin (=PGI₂) und NO, sowie indirekt (via Antithrombin III) durch die Sekretion von Heparin.

Sekretion: ADP, Thromboxan A₂, Serotonin > Gefäßkonstriktion, Aktivierung weiterer Plättchen
 „Klebstoffe“ : vWF, Fibronektin, Thrombospondin

Wachstumsfaktoren: Transforming Growth Factor (PAF), Platelet Derived Growth Factor, Vascular Endothelial Growth Factor, basic Fibroblast Growth Factor

PAF: aktiviert Thrombozyten, lockt Makrophagen und Granulozyten an
 Beginn der Biosynthese labiler Mediatoren (Thromboxan A₂)

Formveränderung: Ausbildung von Pseudopodien durch einen Ca-induzierten Übergang von globulärem zu fibrillärem Aktin > durch Pseudopodien erfolgt verzahnter Kontakt der Thrombozyten untereinander (Aggregation).

Exposition saurer Phospholipide: „Lokalisation“ plasmatischer Gerinnung durch Bindung zwischen Phospholipiden, Calcium und den γ -Carboxylgruppen der Gerinnungsfaktoren.

3. Thrombusbildung

Exposition von Glykoprotein (GP) IIb/IIIa in der Thrombozytenmembran

Brückenbildung zwischen einzelnen Thrombozyten durch Bindung von Plasmafibrinogen und Thrombospondin an GP IIb/IIIa Rezeptoren.

Thrombin fördert die Aggregation der Thrombozyten und aktiviert deren kontraktilem Apparat (Aktin-Myosin) > Retraktion des Thrombus (mechanischer Wundverschluss von innen)

Hemmung der Thrombozytenaggregation wirkt vor allem gegen Thrombosen im arteriellen Stromgebiet! Im venösen System entstehen Thromben überwiegend durch Strömungsverlangsamung – enthalten fast nur Fibrin und Erythrozyten.

Acetylsalicylsäure (ASS)

ASS führt durch kovalente Bindung zur irreversiblen Inhibition der Cyclooxygenase (Acetylierung eines Serinrestes).

Cyclooxygenase = Schlüsselenzym für die Synthese von Thromboxan A₂ (Thrombozyten - aggregatorisch) und Prostacyclin (Endothel - antiaggregatorisch): Im Falle einer Synthesehemmung erfolgt die Neusynthese im Endothel schneller > Überwiegen der Wirkung von Prostacyclin.

2 Formen der Cyclooxygenase: COX-1, COX-2.

COX-1: konstitutive Isoform in Blutgefäßen, Thrombozyten, Magen, Niere.

COX-2: wird durch Entzündungsmediatoren induziert (anagettisch, antipyretisch, antiphlogistische Wirkung von hohen Dosen ASS).

Acetylsalicylsäure (ASS)

- ASS hemmt beide Isoformen. In Thrombozyten Inhibition der Cyclooxygenase für die gesamte Lebensdauer (8-11d; Thr. sind kernlos – keine Neusynthese der Cyclooxygenase).
- geringe Dosen (40 mg) ausreichend – präsystemische Inhibition im Portalkreislauf. In der Leber wird ASS zu Salicylsäure deacetyliert. Salicylsäure hat keine Acetylierungsaktivität.

Acetylsalicylsäure-Nebenwirkungen:

- Magenulcus, occulte Blutungen
- niedrige Dosierung: Wirkverlust von Urikosurika, hohe Dosierung: urikosurisch
- ZNS – Salicylismus (Ohrensausen, Schwindel)
- Verringerte Nierenperfusion, Wasser/Na Retention (Nierenschädigung bei langer Verabreichung hoher Dosen)
- Aspirin-Asthma
- Vorzeitiger Verschluss des Ductus arteriosus Botalli
- Wehenhemmung (keine Verabreichung im letzten Trimenon)
- Reye Syndrom (bei Kindern im Zusammenhang mit viralen Infekten: Enzephalopathie und fettige Degeneration der Leber.
- ASS kann die vasodilatatorische Wirkung von Enalapril hemmen
- Wirkungsverstärkung durch Alkohol
- Thrombozytopenie

Thienopyridine: Ticlopidin und Clopidogrel

Nicht-kompetitive Antagonisten an ADP-Rezeptoren.

Hemmung sowohl der primären als auch der sekundären, ADP-bedingten Plättchenaggregation.

sowohl orale als auch parenterale (Clopidogrel) Verabreichung möglich.

UAW: Diarrhoe, Erbrechen, Nausea

Blutungen

Anstieg des Cholesterinspiegels

Leukocytopenien, Thrombocytopenien

Indikation: Alternative zu Acetylsalicylsäure (Unverträglichkeit) bei Primär- und Sekundärprevention.

- Ungünstigeres Nutzen-Risiko-Verhältnis als ASS

Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten

parenterale Verabreichung - potenteste Plättchenhemmung, allerdings auch stärkste Blutungsgefahr

Abciximab: Fab-Fragment eines chimären mono-klonalen Antikörpers. Geringe therapeutische Breite.

UAW: Blutungen, Thrombocytopenie, Hypotonie, Induktion von antichimären Antikörpern.

Synthetische Stoffe : **Eptifibatid, Tirofiban**

kurze Halbwertszeit: Plättchen sind nach einigen Stunden wieder voll funktionsfähig.

UAW: Blutungen, Übelkeit, Fieber, Kopfschmerzen, Thrombozytopenie.

Indikation: instabile Angina pectoris, akuter nicht transmuraler Myokardinfarkt

Indirekte Antikoagulantien - Indikationen

<i>Indikation</i>	<i>INR-Bereich</i>
Postoperative Prophylaxe tiefer venöser Thrombosen	2,0 – 3,0
Längere Immobilisation nach Hüftchirurgie und Operationen von Femurfrakturen	2,0 – 3,0
Therapie tiefer Venenthrombosen, Lungenembolie und TIA	2,0 – 3,0
Rezidivierende tiefe Venenthrombosen, Lungenembolien	2,0 – 3,0
Myokardinfarkt, wenn ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse gegeben ist	2,0 – 3,0
Vorhofflimmern	2,0 – 3,0
Herzklappenersatz, mechanisch	2,0 – 3,5
Herzklappenersatz, biologisch	2,0 – 3,0

