

Pharmakologie-Tutorium

Block 11

SS 2014, Avelino Kuran & Mario Karolyi

Inhalte

- Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
- Diuretika
- Antiarrhythmika
- Beta-Blocker
- Hämostase
- Antihypertensiva
- Digitalisglykoside
- Vasodilantien

Inhalte

- Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
- Diuretika
- Antiarrhythmika
- Beta-Blocker
- **Hämostase**
- Antihypertensiva
- Digitalisglykoside
- Vasodilantien

Hämostase

- Physiologie
- Pathophysiologie
- Pharmaka, die in die Hämostase eingreifen können
- Klinik

Hämostase – Physiologie

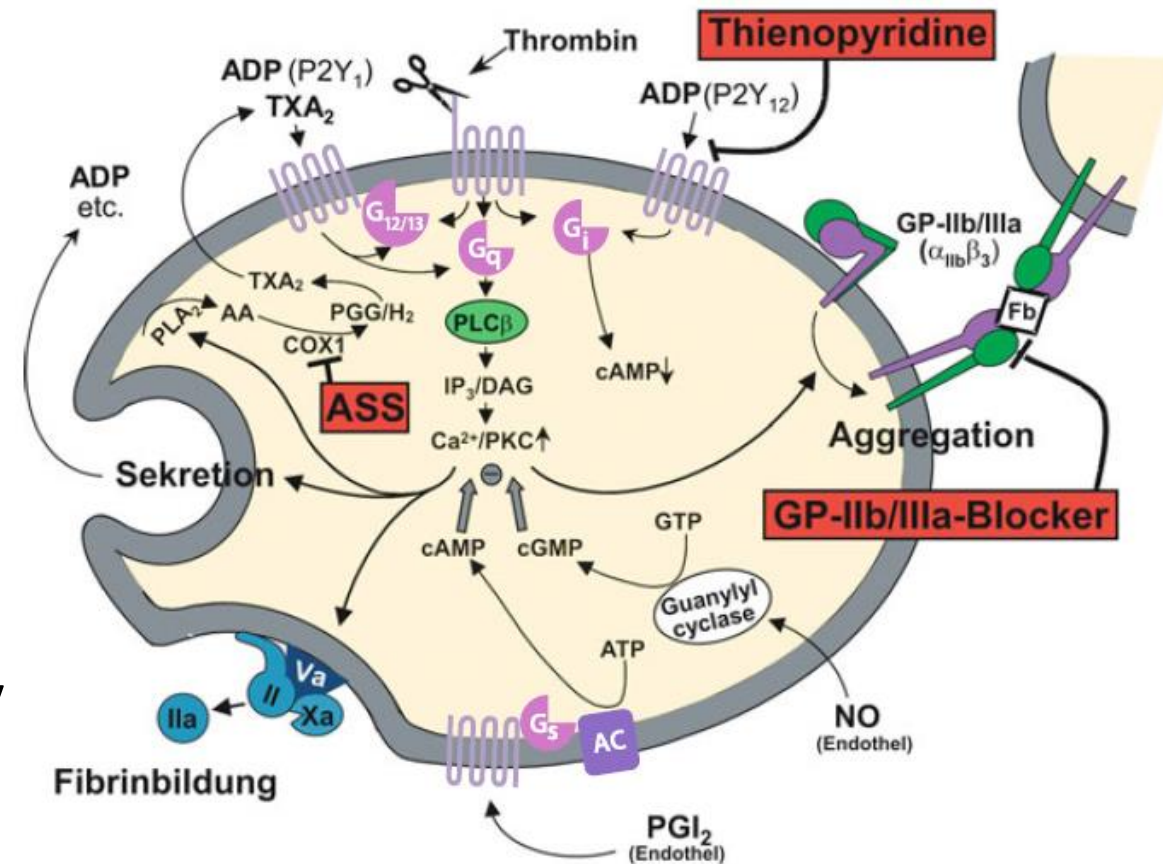
- Thrombozyten
- Gerinnungsfaktoren
- Primäre Hämostase
- Sekundäre Hämostase
- Fibrinolyse

Hämostase – Thrombozyten

- Thrombozyten sind kernlose Zellfragmente, die von Megakaryozyten abstammen – Einfluss durch Thrombopoetin
- Norm: 150 000 – 400 000 Thrombos/ μ l
- Elektronendichte Granula:
 - ADP, ATP, Serotonin, GDP, Ca^{2+}
- α -Granula:
 - Plättchenfaktor 4, PDGF, vWF, Fibrinogen, Faktor V
- Thrombozyten exprimieren COX-1: TXA_2 -Synthese

Hämostase – Thrombozyten

- Auf Thrombozytenmembran finden sich verschiedene Proteine:
 - ADP-Rezeptoren: $P2Y_1 \rightarrow G_q$, $P2Y_{12} \rightarrow G_i$
 - ATP-Rezeptoren: $P2X \rightarrow$ ionotrop
 - TPO-Rezeptoren: c-MPL
 - Serotonin-Rezeptoren: $5HT_{2A} \rightarrow G_q$
 - Thrombin-Rezeptoren: $PAR_{1,4} \rightarrow G_q, G_i$
 - Kollagen-bindende Glykoproteine: GPVI
 - vWF-bindende GP: GPIIb/IIIa, GPIb/IX/V
 - Fibrinogen- und vWF-bindende Glykoproteine: GPIIb/IIIa



Hämostase – Thrombozyten

- Verschiedene Faktoren beeinflussen die Aktivität von Thrombozyten:
 - Antikoagulatorisch:
 - PGI_2 = Prostazyklin -> im Endothel von COX-2 gebildet
 - Celecoxib, Etoricoxib, Valdecoxib, Parecoxib,...
 - NO -> sGC↑ -> cGMP ↑
 - Prokoagulatorisch:
 - TXA_2 = Thromboxan A2 -> in Thrombos von COX-1 gebildet
 - ASS hemmt dadurch die Thrombozyten
 - ADP = Adenosin-Diphosphat -> in thrombozytären Vesikeln gespeichert
 - Thrombin

Hämostase – Thrombozyten

- Verschiedene Faktoren beeinflussen die Aktivität von Thrombozyten:

- Antikoagulatorisch:

- PGI_2 = Prostazyklin -> im Endothel von COX-2 gebildet
 - Celecoxib, Etoricoxib, Valdecoxib, Parecoxib,...
 - NO -> sGC↑ -> cGMP ↑

THM: Anstieg von cAMP oder cGMP hemmt die Thrombozyten

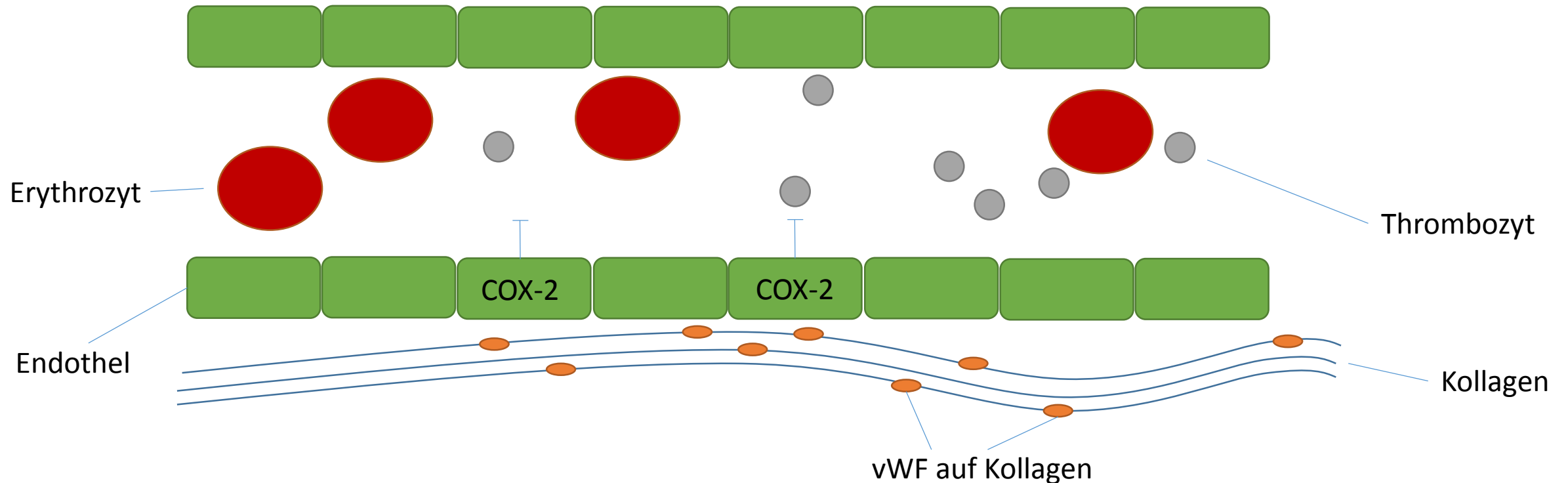
- Prokoagulatorisch:

- TXA_2 = Thromboxan A2 -> in Thrombos von COX-1 gebildet
 - ASS hemmt dadurch die Thrombozyten
 - ADP = Adenosin-Diphosphat -> in thrombozytären Vesikeln gespeichert
 - Thrombin

THM: Abfall von cAMP und Anstieg von Ca^{2+} aktiviert Thrombozyten

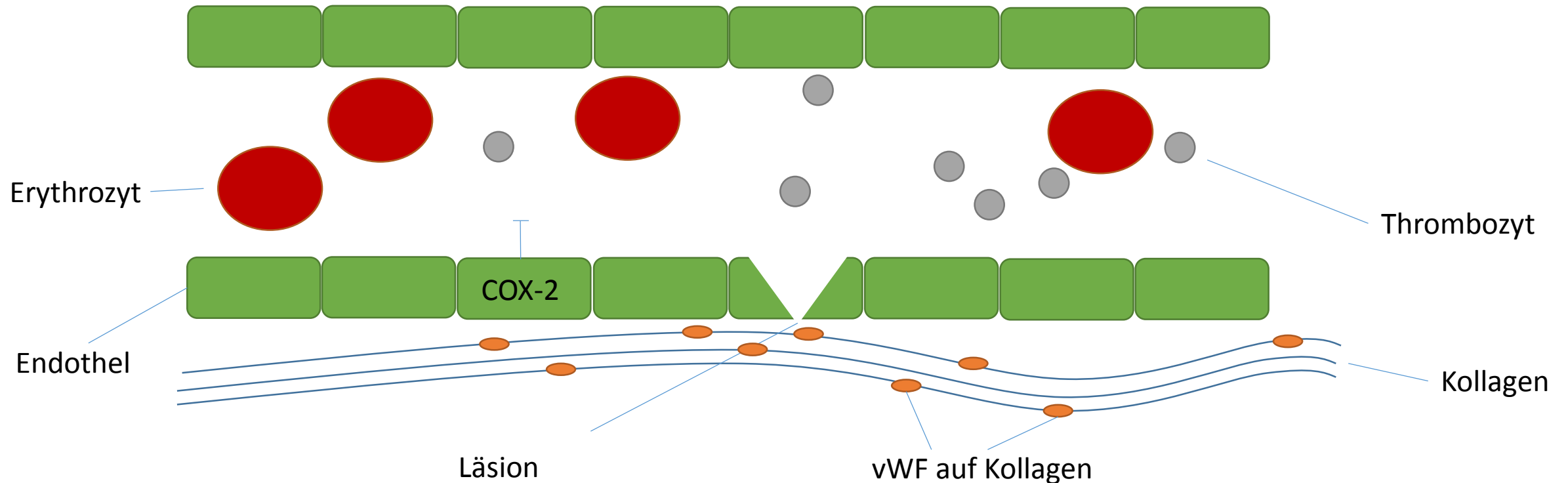
Hämostase – Thrombozyten

- Primäre Hämostase = Thrombozytenaggregation rund um eine endotheliale Läsion



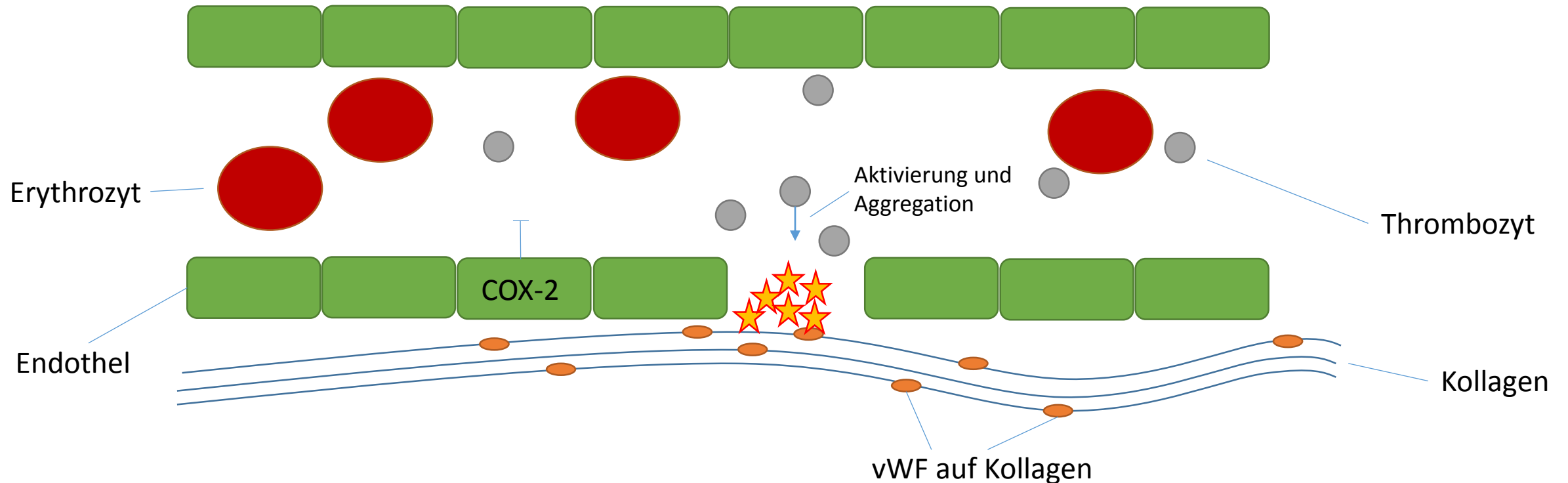
Hämostase – Thrombozyten

- Primäre Hämostase = Thrombozytenaggregation rund um eine endotheliale Läsion



Hämostase – Thrombozyten

- Primäre Hämostase = Thrombozytenaggregation rund um eine endotheliale Läsion



Hämostase – Gerinnungssystem

- Sekundäre Hämostase
- Eine enzymatische Kaskade, die der Aktivierung von Fibrinogen dient
 - Gerinnungsfaktoren sind inaktive Enzymvorstufen, die durch enzymatische Spaltung zu Serin-Proteasen aktiviert werden
- Zweck: die aggregierten Thrombozyten müssen weiter stabilisiert werden
- Nur dort, wo Bedarf besteht, soll Fibrin gebildet werden

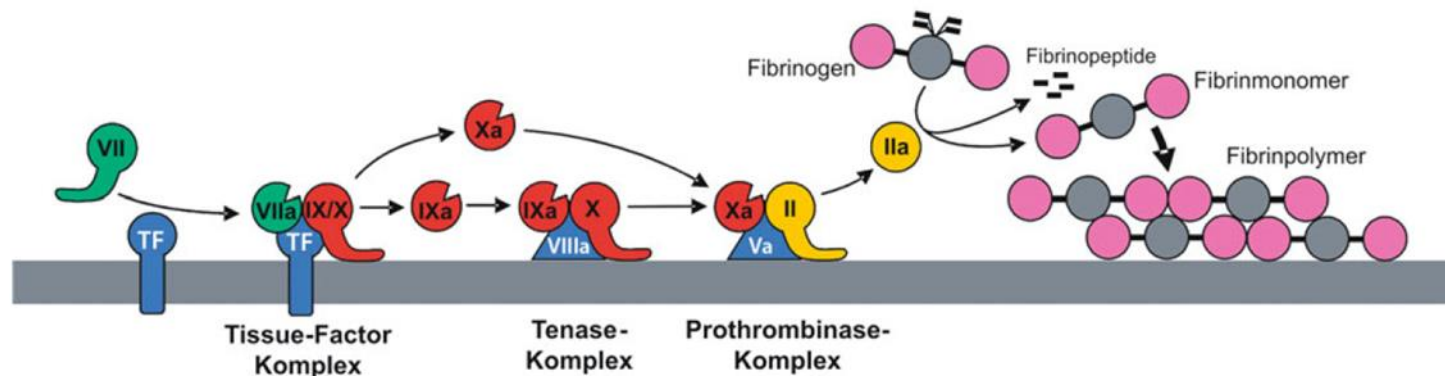
Hämostase – Gerinnungssystem

- Extrinsisches System
- Intrinsisches System
- Gemeinsame Endstrecke = Thrombin -> Fibrinbildung
- Fibrinolyse

Hämostase – Gerinnungssystem

- Extrinsisches System:

1. Endothelschäden führen zur Exposition von Tissue Factor = TF = Gewebsthromboplastin
2. Faktor VII bindet an TF und wird zu VIIa
3. TF/VIIa/ Ca^{2+} = Tenase
4. Xa bildet eine kleine Menge an Thrombin = IIa
5. Thrombin kann über positives Feedback seine eigene Bildung verstärken



Hämostase – Gerinnungssystem

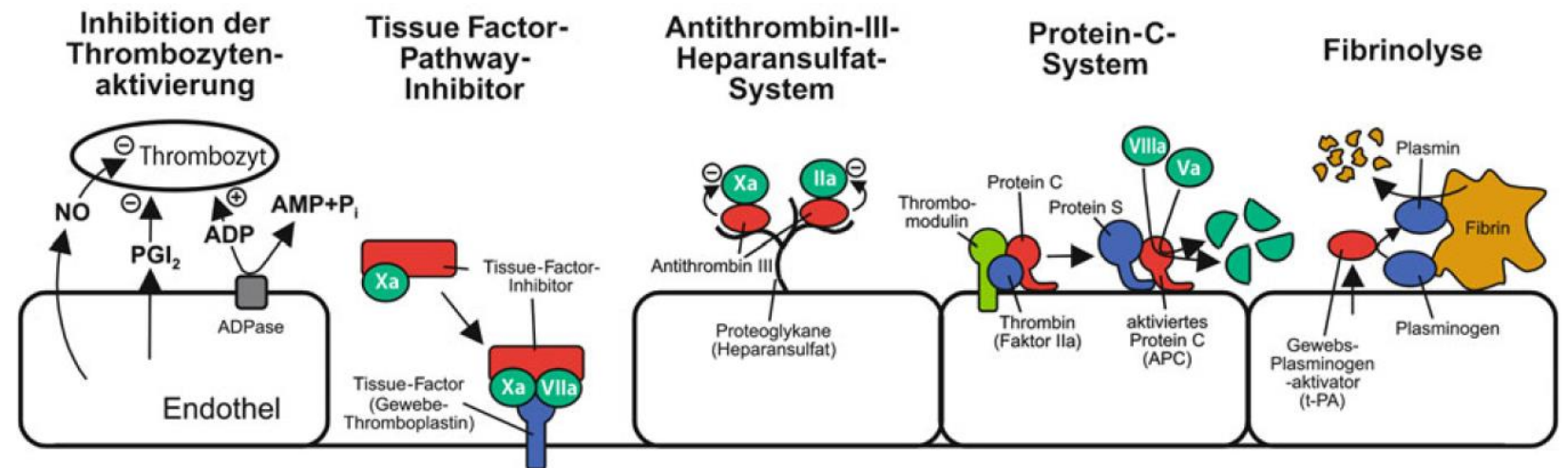
- Intrinsisches System:
 - Komplexbildung auf Kollagen von HMWK, Präkallikrein und Faktor XII
 - Aktivierung von XII
 - XIIa aktiviert XI
 - XIa aktiviert IX
 - IXa/VIIIa/ Ca^{2+} = Tenase

Hämostase – Gerinnungssystem

- Gemeinsame Endstrecke:
 - Bildung von Thrombin bzw. Fibrin
 - Xa/Va/Ca²⁺ aktivieren Prothrombin
 - Thrombin = Faktor IIa hat viele Funktionen:
 - Spaltung von Fibrinogen zu Fibrin
 - Aktivierung von Faktor XIII -> XIIIa führt zur Quervernetzung von Fibrinsträngen
 - Aktivierung von V, VIII und IX -> Verstärkung der lokalen Gerinnung
 - Aktivierung von Thrombozyten durch den PAR = Protease aktivierten Rezeptor
 - Gebunden an Thrombomodulin aktiviert Thrombin Protein C -> negatives Feedback

Hämostase – Gerinnungssystem

- Genaue Regulation ist notwendig, um überschießende/unzureichende Gerinnung zu verhindern
- Zur Gewährleistung einer streng lokalisierten Gerinnungsaktivierung gibt es zahlreiche Proteine, die die systemische Gerinnung hemmen
 - TFPI
 - Antithrombin
 - Protein C, S
 - Plasminogen
 - Prostazyklin



Hämostase – Gerinnungssystem

- Extrinsisches System:

1. Endothelschäden führen zur Exposition von Tissue Factor = TF = Gewebsthromboplastin
2. Faktor VII bindet an TF und wird zu VIIa
3. TF/VIIa/Ca^{2+} = Tenase
4. Xa bildet eine kleine Menge an Thrombin = IIa
5. Thrombin kann über positives Feedback seine eigene Bildung verstärken

Hämostase – Gerinnungssystem

- Extrinsisches System:

1. Endothelschäden führen zur Exposition von Tissue Factor = TF = Gewebsthromboplastin
2. Faktor VII bindet an TF und wird zu VIIa
3. TF/VIIa/ Ca^{2+} = Tenase
 - Der Komplex aus Tissue-Factor-Pathway-Inhibitor/Xa hemmt TF/VIIa
4. Xa bildet eine kleine Menge an Thrombin = IIa
 - TFPI hemmt Xa
5. Thrombin kann über positives Feedback seine eigene Bildung verstärken

Hämostase – Gerinnungssystem

- Intrinsisches System:
 - Komplexbildung auf Kollagen von HMWK, Präkallikrein und Faktor XII
 - Aktivierung von XII
 - XIIa aktiviert XI
 - XIa aktiviert IX
 - IXa/VIIIa/ Ca^{2+} = Tenase

Hämostase – Gerinnungssystem

- Intrinsisches System:
 - Komplexbildung auf Kollagen von HMWK, Präkallikrein und Faktor XII
 - Aktivierung von XII
 - XIIa aktiviert XI
 - Antithrombin III hemmt XIIa
 - XIa aktiviert IX
 - Antithrombin III hemmt XIa
 - IXa/VIIIa/ Ca^{2+} = Tenase
 - Antithrombin III hemmt IXa
 - Aktiviertes Protein C hemmt VIIIa

Hämostase – Gerinnungssystem

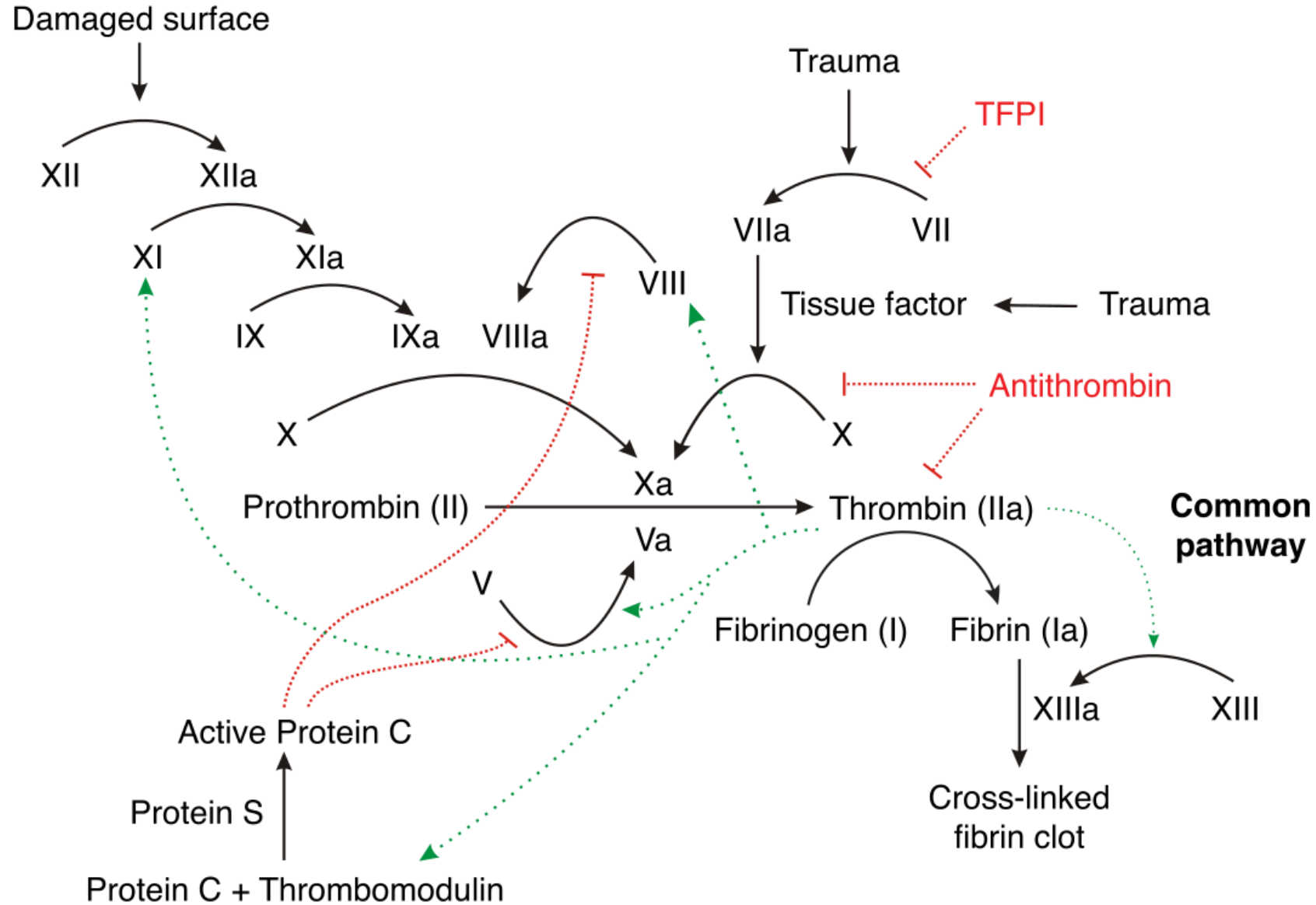
- Gemeinsame Endstrecke:
 - Bildung von Thrombin bzw. Fibrin
 - Xa/Va/Ca²⁺ aktivieren Prothrombin
 - Thrombin = Faktor IIa hat viele Funktionen:
 - Spaltung von Fibrinogen zu Fibrin
 - Aktivierung von Faktor XIII -> XIIIa führt zur Quervernetzung von Fibrinsträngen
 - Aktivierung von V, VIII und IX -> Verstärkung der lokalen Gerinnung
 - Aktivierung von Thrombozyten durch den PAR = Protease aktivierten Rezeptor
 - Gebunden an Thrombomodulin aktiviert Thrombin Protein C -> negatives Feedback

Hämostase – Gerinnungssystem

- Gemeinsame Endstrecke:
 - Bildung von Thrombin bzw. Fibrin
 - Xa/Va/Ca²⁺ aktivieren Prothrombin
 - Antithrombin III hemmt Faktor Xa
 - Aktiviertes Protein C hemmt Faktor Va
 - Thrombin = Faktor IIa hat viele Funktionen:
 - Spaltung von Fibrinogen zu Fibrin
 - Aktivierung von Faktor XIII -> XIIIa führt zur Quervernetzung von Fibrinsträngen
 - Aktivierung von V, VIII und IX -> Verstärkung der lokalen Gerinnung
 - Aktivierung von Thrombozyten durch den PAR = Protease aktivierten Rezeptor
 - Gebunden an Thrombomodulin aktiviert Thrombin Protein C -> negatives Feedback
 - Antithrombin III hemmt Thrombin

Contact activation (intrinsic) pathway

Tissue factor (extrinsic) pathway



Hämostase – Gerinnungssystem

- Fibrinolyse:
 - Nach abgelaufener Gerinnung muss das Gerinnsel auch wieder weggeräumt werden, um Gefäßdurchlässigkeit zu gewährleisten
 - Zentrales Enzym = Plasmin
 - Plasminogen wird von t-PA (tissue-Plasminogen-activator) und Urokinase aktiviert
 - Geschädigte Endothelzellen sezernieren t-PA langsam
 - Plasminogen-Aktivator-Inhibitoren 1 und 2 hemmen Urokinase und t-PA
 - α 2-Antiplasmin und α 2-Makroglobulin hemmen Plasmin
 - Bei der Spaltung von Fibrin entstehen FDP
 - Klinische Relevanz: D-Dimer bei Thromboseverdacht!
 - D-Dimer hat einen hohen negativen prädiktiven Wert!

Hämostase – Gerinnungstests

- Thromboplastinzeit = Prothrombinzeit
- Quick-Wert
- Normotest
- INR
- aPTT
- Plasmathrombinzeit
- Blutungszeit nach Duke

Hämostase – Gerinnungstests

- Thromboplastinzeit:

1. Blut abnehmen – in das mit Citrat-versetzte Röhrchen
 - Citrat bindet Calcium, dadurch wird die Gerinnung verhindert
 - Röhrchen gut anfüllen, da sonst Überschuss an Citrat vorliegt = gute Vene aussuchen
2. Zelluläre Bestandteile abzentrifugieren
3. Calciumgabe in das 37°C warme Plasma
4. Zugabe von Gewebsthromboplastin = Tissue factor
5. Sekunden zählen, bis Fibrin gebildet wird (bis die Kugel stecken bleibt)
 - Dauer ca. 10-15 Sekunden

- Was machen wir mit der Thromboplastinzeit?

- Beurteilung des extrinsischen Weges mittels Quick = Normotest und INR

Hämostase – Gerinnungstests

- Thromboplastinzeit:
 - Norm = 14 Sekunden
 - Probe A gerinnt nach 14 Sekunden -> Quick = 100%
 - Probe B gerinnt nach 21 Sekunden -> Quick = ?
 - Überlegung von Armand James Quick:
 - Wie viel müsste ich mein Referenzplasma verdünnen, um eine dermaßen veränderte PTZ zu bekommen
 - Verdünnungsreihe des Referenzplasmas:
 - 1:1 Verdünnung = auf 50% verdünntes Referenzplasma -> PTZ = 21s
 - 1:2 Verdünnung = 33% -> PTZ = 28s
 - 1:3 Verdünnung = 25% -> PTZ = 35s

Hämostase – Gerinnungstests

- Thromboplastinzeit:
 - Norm = 14 Sekunden
 - Probe A gerinnt nach 14 Sekunden -> Quick = 100%
 - Probe B gerinnt nach 21 Sekunden -> Quick = ?
 - Überlegung von Armand James Quick:
 - Wie viel müsste ich mein Referenzplasma verdünnen, um eine dermaßen veränderte PTZ zu bekommen
 - Verdünnungsreihe des Referenzplasmas:
 - 1:1 Verdünnung = auf 50% verdünntes Referenzplasma -> PTZ = 21s
 - 1:2 Verdünnung = 33% -> PTZ = 28s
 - 1:3 Verdünnung = 25% -> PTZ = 35s

Ein Quick-Wert von 50% bedeutet, dass das Patientenplasma gleich schnell gerinnt, wie ein auf 50% verdünntes Referenzplasma -> es gerinnt also langsamer = der Patient hat ein erhöhtes Blutungsrisiko

Hämostase – Gerinnungstests

- INR = international normalized ratio:
 - Wieder wird die PTZ des Patienten mit einem Referenzplasma verglichen
 - Da das Referenzplasma sich unterschiedlich verhalten kann, wird standardisiert, um eine bessere Vergleichbarkeit zu erreichen

$$\text{INR} = \left(\frac{\text{PT}_{\text{test}}}{\text{PT}_{\text{normal}}} \right)^{\text{ISI}}$$

- ISI = international sensitivity index -> jeder Hersteller muss seine PT standardisieren, ISI liegt üblicherweise zwischen 1-2
- Bei Gesunden liegt INR im Bereich von 1, wenn man bei Patienten die Gerinnungsbildung hemmen will, kann man sie nach der INR „einstellen“
 - Beispiel: VHF ist Risiko für Schlaganfall – wir stellen den Patienten auf eine INR von 2-3 ein

Hämostase – Gerinnungstests

- Aktivierter partieller Thromboplastinzeit:
 - Beurteilung des intrinsischen Weges
 - Blutabnahme in Citratröhrchen, dann Zugabe von Calcium, Phospholipiden und oberflächenaktiver Substanz
 - Dauer ca. 20-40s
- Blutungszeit nach Duke:
 - Beurteilung der Thrombozytenfunktion
 - Stich in Ohrläppchen, Entfernung des austretenden Blutes bis Blutung gestillt ist
 - Dauer ca. 3-5min

Hämostase – Pathophysiologie

- Verschiedene Faktoren können die Gerinnungstests beeinflussen
- Die veränderten Gerinnungszeiten können als Überwachung der Therapie verwendet werden
- Veränderte Gerinnungstests können in Verbindung mit der klinischen Symptomatik zur Diagnose einer Krankheit führen

Hämostase – Pathophysiologie

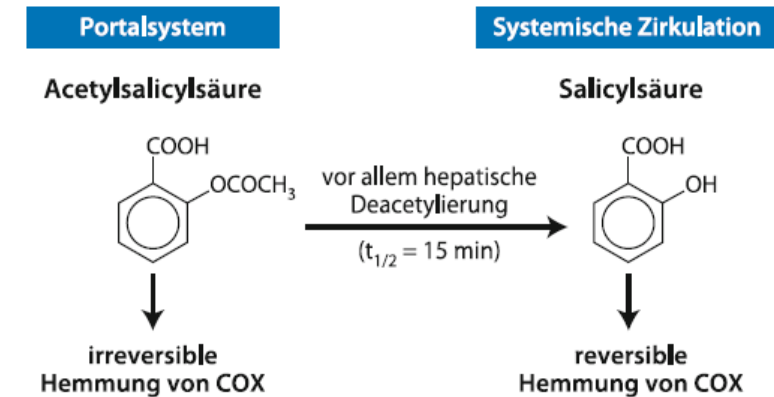
- Verschiedene Faktoren können die Gerinnungstests beeinflussen
- Die veränderten Gerinnungszeiten können als Überwachung der Therapie verwendet werden
- Veränderte Gerinnungstests können in Verbindung mit der klinischen Symptomatik zur Diagnose einer Krankheit führen

Zustand	INR	aPTT	Duke
VitK-Mangel	↑	↔	↔
Coumarin-Therapie	↑	↔	↔
Heparin-Therapie	↔	↑	↔
Thrombozytopenie	↔	↔	↑
Acetylsalicylsäure	↔	↔	↑
Hämophilie A/B	↔	↑	↔
Von Willebrand-Syndrom	↔	↔ oder ↑	↑
Anti-Phospholipid-Syndrom	↔	↑	↔
DIC	↑	↑	↑
Initiales Leberversagen	↑	↔	↔
Spätes Leberversagen	↑	↑	↑

Hämostase – Pharmaka

Thrombozytenfunktionshemmer

- Acetylsalicylsäure = ASS
- Dynamik:
 - Acetylierung der COX an Serin 530 = Irreversible Hemmung
 - Wiederholung: welche COX kommt wo vor?
- Kinetik: HWZ = 15min
 - Dosis: 100mg/d -> geringe Bioverfügbarkeit -> nur Thrombos gehemmt
- Anwendung:
 - Akute thromboembolische Erkrankungen
 - Sekundärprophylaxe thromboembolischer Erkrankungen
- NW und KI: Block 9



Thrombozytenfunktionshemmer

- ADP-Rezeptor-Antagonisten = P2Y₁₂-Antagonisten
- Clopidogrel (Plavix®), Prasugrel, Ticlopidin
- Dynamik:
 - Irreversible Hemmung der ADP-Rezeptoren auf Thrombozyten
- Kinetik:
 - Pro-Drugs, Aktivierung durch CYPs: Clo – 2C19, Pra – 3A4 + 2B6, Tic – 3A4
 - HWZ = wegen irreversibler Hemmung egal
 - Interaktionspotenzial beachten
- NW:
 - Blutungen
 - Ticlopidin: Leukopenien und Agranulozytoserisiko
 - Übelkeit, Bauchschmerzen, Diarrhö
- Anwendung:
 - Akutes Koronarsyndrom, Koronare Interventionen
 - Typische Dosierung: Clopidogrel 300mg Loading Dose, anschließend 75mg/d

Thrombozytenfunktionshemmer

- ADP-Rezeptor-Antagonisten = P2Y₁₂-Antagonisten
- Ticagrelor
- Dynamik:
 - Reversibler Antagonist an ADP-Rezeptoren
 - -> rascher Wirkungsverlust nach Absetzen
- Kinetik:
 - Keine Pro-Drug
 - -> schneller Wirkeintritt
- NW:
 - Dyspnoe
- Anwendung:
 - Wie Clopidogrel, nur besser steuerbar – Zukünftiger Stellenwert?

Thrombozytenfunktionshemmer

- GPIIb/IIIa-Antagonisten: Abciximab, Tirofiban, Eptifibatid
 - Ab einer Rezeptorbesetzung von ca. 80% ist Aggregation komplett gehemmt
 - Abciximab: „Pseudoirreversible“ Hemmung
 - Eptifibatid, Tirofiban: Kompetitive Hemmung
- Kinetik:
 - HWZ = 0,5-2,5h – Wirkdauer bei Abciximab länger
 - Eptifibatid -> nur renale Elimination
- NW:
 - Blutungen
 - Thrombozytopenien
 - Humane antichimäre Antikörper gegen Abciximab = HACA -> Überempfindlichkeit
- Anwendung:
 - Akutes Koronarsyndrom, perkutane Koronarintervention

Thrombozytenfunktionshemmer

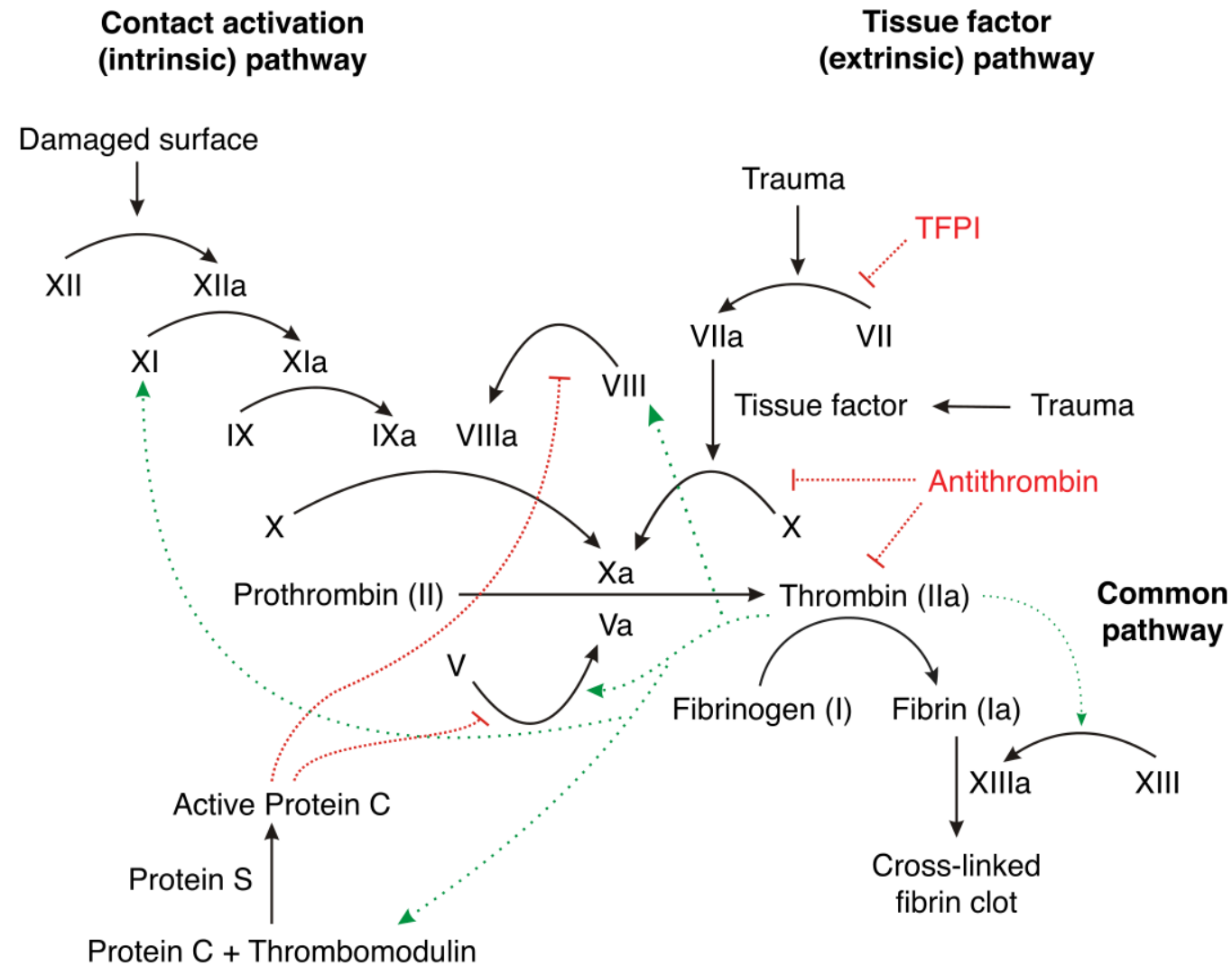
- Dipyridamol:
 - PDE-Hemmung und Adenosin-Aufnahmehemmung in Erythrozyten
 - Anwendung:
 - Kombinationspräparat mit ASS zur Sekundärprophylaxe bei Apoplex
- Cilostazol:
 - PDE-III-Hemmung
 - Anwendung:
 - pAVK – Stadium II

Antikoagulantien

- Prinzip: Verminderung der Wirkung von Thrombin
- Heparine und Heparinoide
- Vit-K-Antagonisten
- Inhibitoren von einzelnen Gerinnungsfaktoren
 - NOAK = neue orale Antikoagulantien

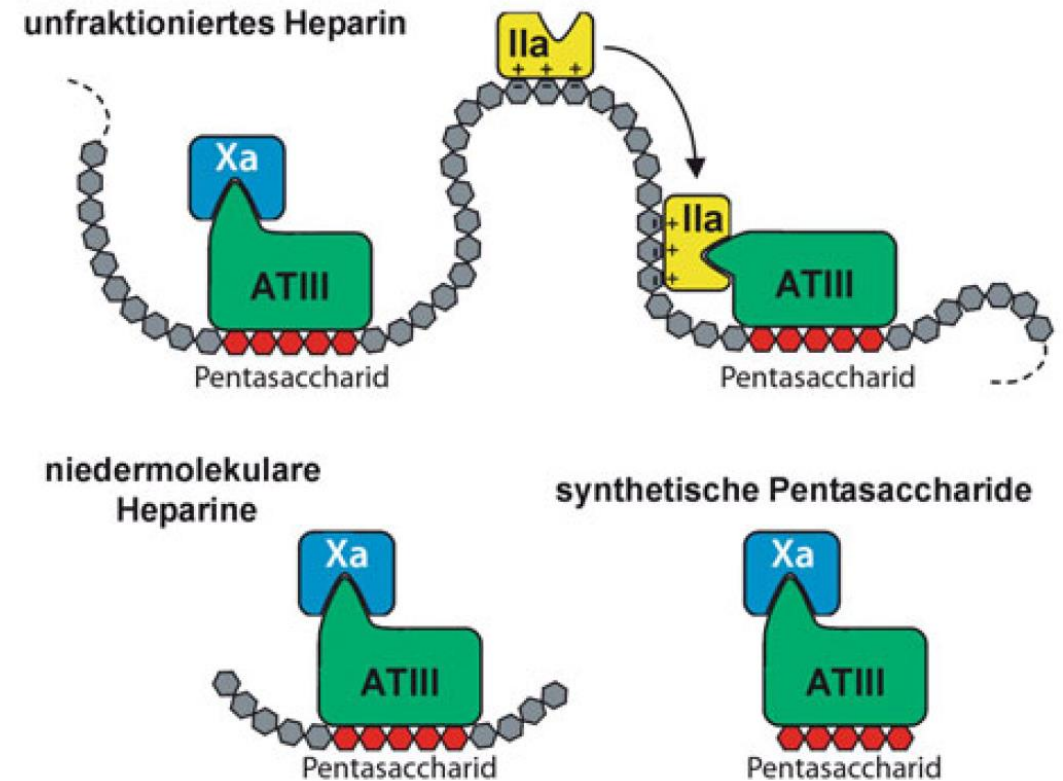
Heparine und Heparinoide

- Prinzip:
 - Wirkungsverstärkung von Antithrombin III
- Erinnerung:
 - Antithrombin III ist ein endogener Inhibitor von den Faktoren XIIa, XIa, Xa, IIa
 - Heparine verstärken die AT-III Wirkung auf Xa und IIa



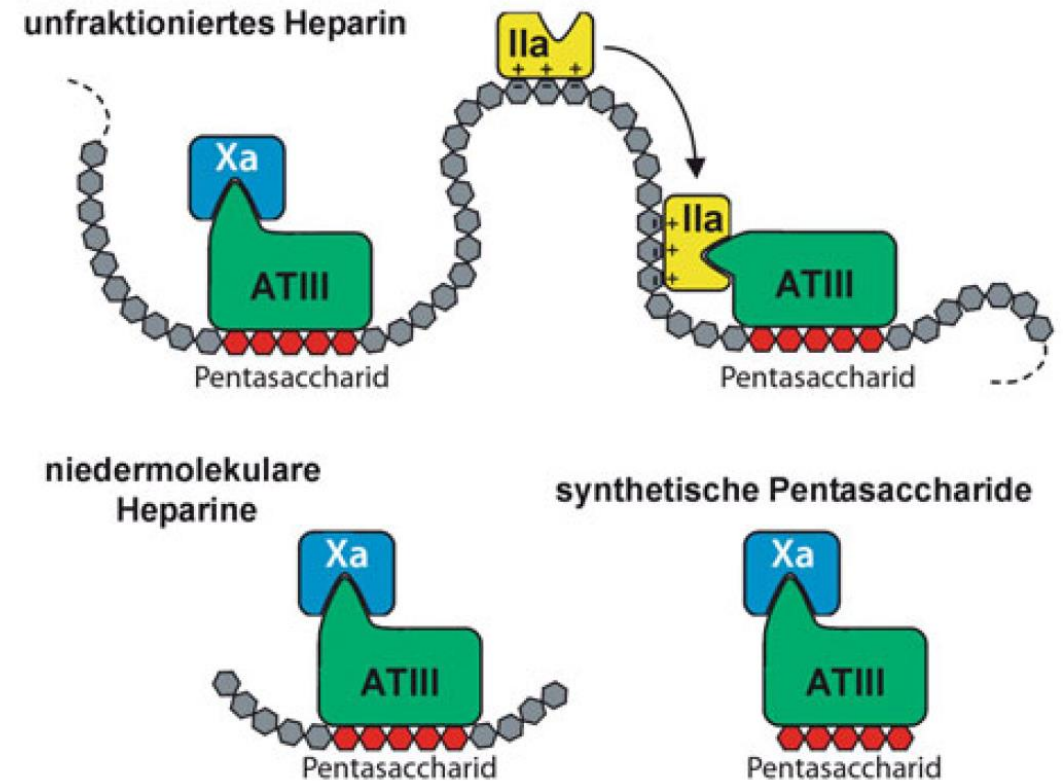
Heparine

- UFH = unfractioniertes Heparin
 - Gemisch aus Polysacchariden mit mittlerer Größe von ca. 35 Saccharideinheiten
- Dynamik:
 - Verstärkung der Antithrombin-III vermittelten Hemmung von Thrombin und Xa
 - Freisetzung von TFPI und t-PA
 - Freisetzung der LPL
- Kinetik:
 - Keine orale Gabe möglich, nur s.c. oder i.v.
 - BioV nach s.c. Gabe ca. 30%
 - Schnelle Elimination mittels Aufnahme durch Endothelzellen und Makrophagen
 - HWZ ca. 1-2h



Heparine

- Niedermolekulare Heparine:
 - Enoxaparin, Nadroparin, Dalteparin, Certoparin, Tinzaparin, Reviparin, ...
 - Durchschnittliche Größe ca. 10-15 Saccharideinheiten
- Dynamik:
 - Selektiver für Faktor Xa, da für Thrombin 18 Einheiten notwendig sind
- Kinetik:
 - BioV nach s.c. Gabe >90%
 - HWZ ca. 2-5h
 - Elimination v.a. renal



THM: NMH wirken länger als UFH und werden renal eliminiert

Heparine

- Nebenwirkungen: bei UFH häufiger!
 - Blutungen
 - Neutralisierung einer UFH-Überdosis mit Protamin (allergen)
 - Heparin-induzierte Thrombozytopenie = HIT
 - HIT Typ 1: leichter, reversibler Thrombozytenabfall innerhalb der ersten Tage
 - HIT Typ 2: zwischen 5.-11. Tag – drastischer Thrombozytenabfall mit Thromboembolien und Blutungen!
 - Ursache: Komplexbildung aus PF4 und Heparin, der immunogen wirkt – IgG bindet an Komplexe und aktiviert Thrombozyten, wodurch es zu Thrombosen kommt
 - Osteoporose
 - Reversibler Haarausfall nach ca. 2 Wochen
 - Allergische Reaktionen
 - Hypoaldosteronismus

	HIT 1	HIT 2
UFH	5-10%	1-3%
NMH		0,1-1%

Heparine

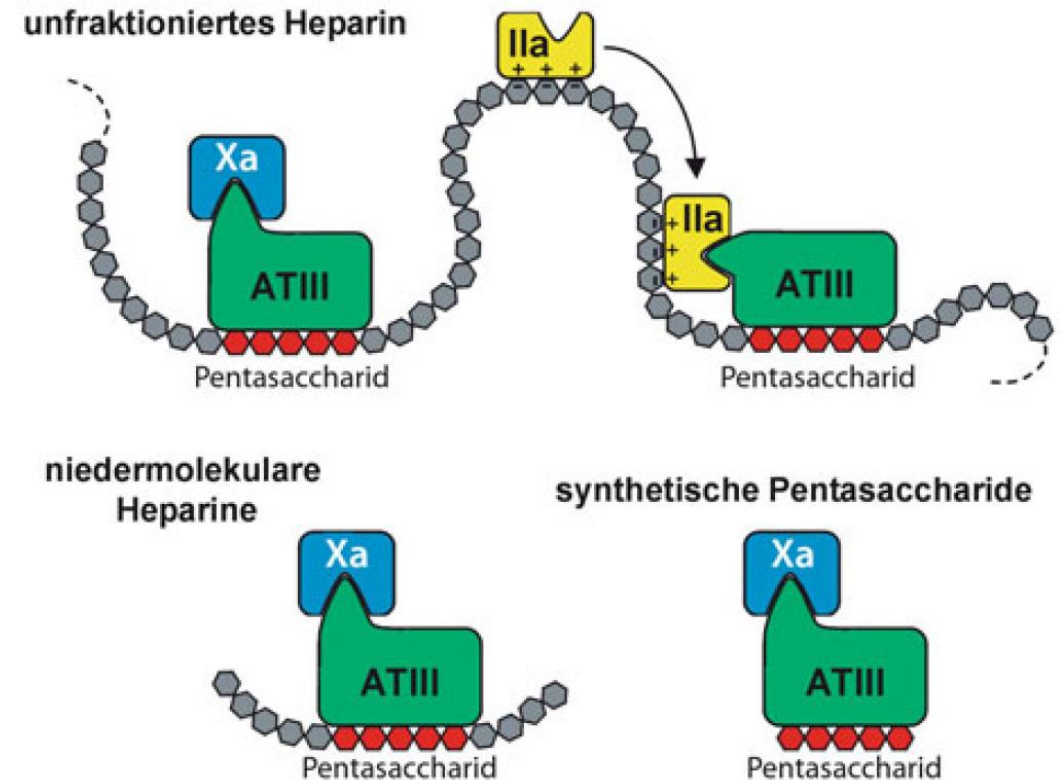
- Anwendung:
 - Prophylaxe und Therapie venöser und arterieller Thromboembolien
 - Wichtigste Beispiele: Lungenembolie, TVT, Akutes Koronarsyndrom
 - Klinische Aspekte:
 - NMH muss nur 1x/d gegeben werden, UFH 3x/d
 - NMH wirkt zuverlässiger, da die Resorption konstant hoch ist
 - UFH kann mittels Protamin besser als NMH antagonisiert werden
 - UFH sollte mittels aPTT kontrolliert werden, NMH muss man nicht kontrollieren
 - NMH ist teurer
 - NMH hat ein niedrigeres Risiko für NW wie HIT und Osteoporose
 - Bei Niereninsuffizienz sollte UFH gegeben werden, da es über das RES eliminiert wird
 - Enoxaparin = Lovenox®
 - Bei nephrotischem Syndrom kommt es zu AT-III-Verlust -> keine Wirkung

Heparine

- Kontraindikationen:
 - Überempfindlichkeit
 - HIT-2 in der Anamnese
 - Häorrhagische Diathese
 - Hämophilie, Purpura, Thrombozytopenie
 - Ulcus duodeni, Ulcus ventriculi
 - Therapierefraktäre Hypertonie
 - Bakterielle Endokarditis
 - Leber-, Nieren-, Pankreaserkrankungen

Heparine

- Fondaparinux:
 - synthetisches Pentasaccharid, das nur die Xa-Hemmung von AT-III verstärkt
- Kinetik:
 - Vollständige Resorption nach s.c. Gabe
 - HWZ = 18h, renale Elimination, geringere Proteinbindung (HIT-Risiko↓)
- NW:
 - Blutungen
 - Nicht durch Protamin antagonisierbar
 - Sensibilisierung für HIT-2

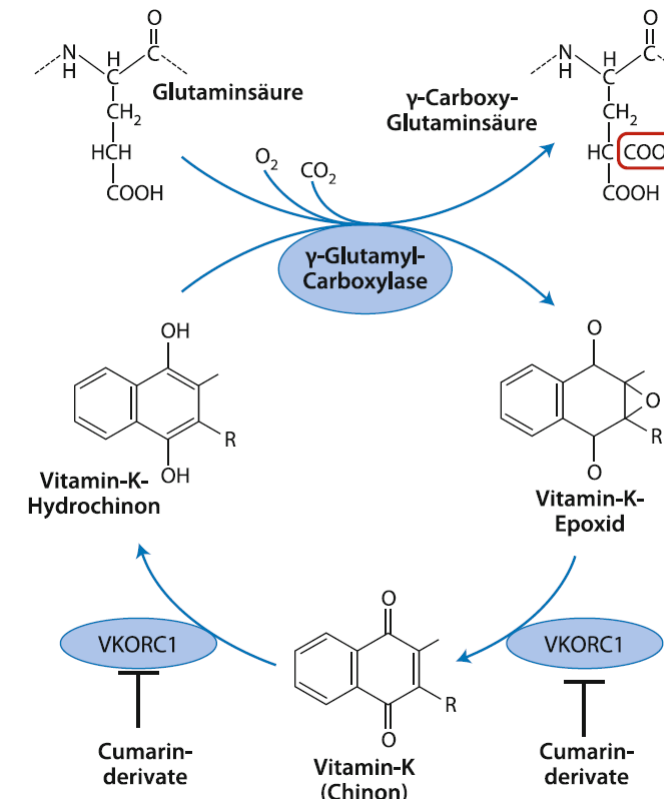
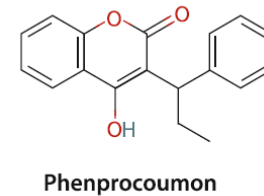
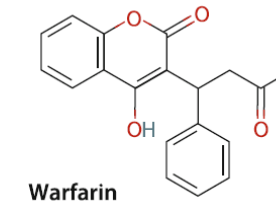
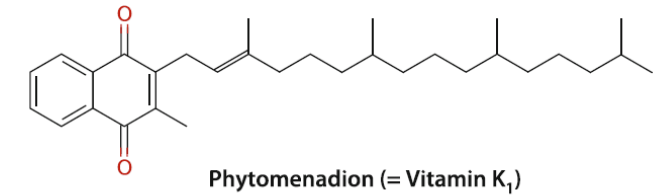


Heparinoide

- Heparin-ähnliche Polysaccharide:
 - Danaparoid
- Dynamik:
 - AT-III-vermittelte Xa-Hemmung wird verstärkt
- Kinetik:
 - Vollständige Resorption nach s.c. Gabe
 - Renale Elimination
- NW:
 - Blutungen, ...
- Anwendung:
 - Ersatz bei Heparin-Unverträglichkeit – Kreuzreaktion mit HIT-2-AK ca. 5%

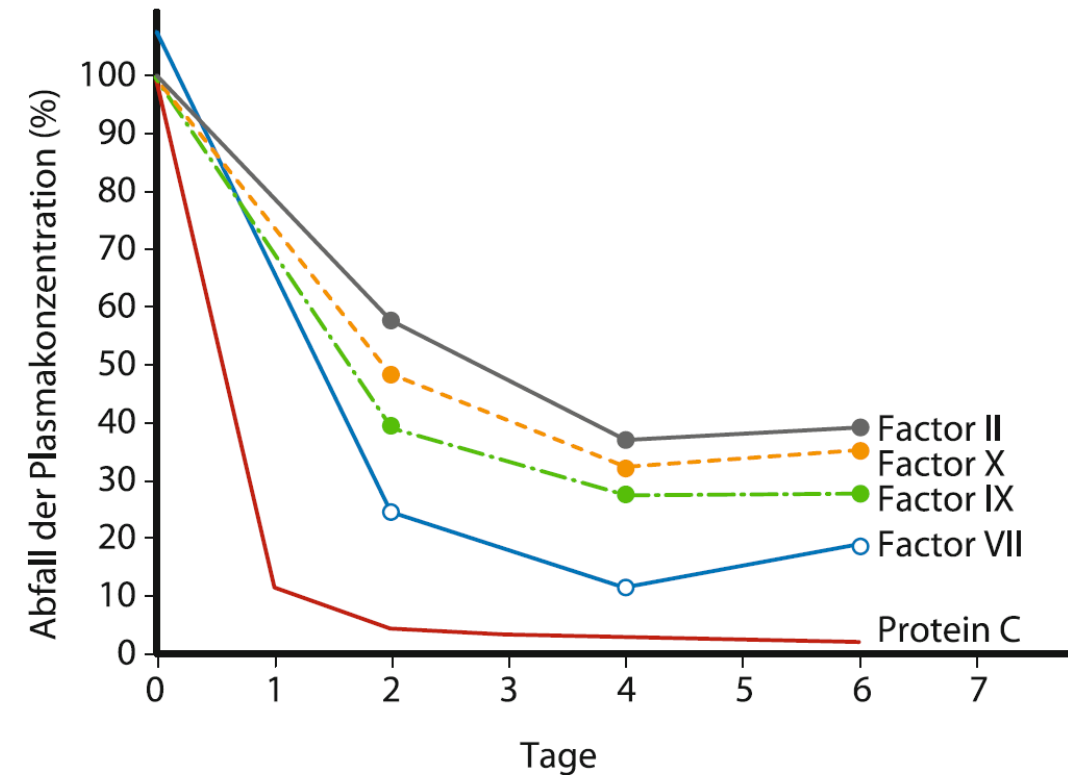
Vitamin-K-Reduktase-Hemmer

- „Vit-K-Antagonisten“:
 - Phenprocoumon, Warfarin (USA), Acenocoumarol
- Dynamik:
 - Hemmung der Vit-K-Epoxid-Reduktase und VK-Chinon-R.
 - Vit-K-abhängige chemische Reaktionen können nicht mehr vollzogen werden -> γ -Carboxylierung
 - PIVKAs = proteins induced by vit. K absence
 - Nicht voll funktionsfähige Proteine werden synthetisiert
 - Vit-K-abhängige Gerinnungsfaktoren: 1972
 - Auch Protein C ist Vit-K-abhängig
 - Die erwünschte Wirkung setzt erst nach ein paar Tagen ein



Vitamin-K-Reduktase-Hemmer

- Die Wirkung setzt erst verzögert ein, da der bestehende Vorrat an funktionsfähigen Gerinnungsfaktoren nicht beeinflusst wird
- Protein C hat die kürzeste HWZ der Vit-K-abhängigen Proteine, daher steigt zu Beginn der Therapie das Thromboserisiko
 - Zu Beginn der Therapie kann mit Heparin überbrückend antikoaguliert werden



Vitamin-K-Reduktase-Hemmer

- Kinetik:

- Gute Resorption nach oraler Gabe, hohe Proteinbindung
- Hepatische Metabolisierung v.a. über CYP2C9
- Phenprocoumon und Acenocoumarol gehen in Muttermilch

Vertreter	HWZ
Phenprocoumon	5-7d
Warfarin (USA)	40h
Acenocoumarol	8-11h

- NW:

- Thromboserisiko steigt zu Beginn -> Heparin
 - Cumarinnekrosen: Mikroembolien in Haut und subkutanem Fettgewebe
- Blutungen -> INR überwachen
- Transaminasen-Anstieg
- GI-Störungen
- Haarausfall
- Osteoporose
- Embryopathie: nasale Hypoplasie, ZNS-Schäden, Wachstumsstörungen, ...

Vitamin-K-Reduktase-Hemmer

- Anwendung:

- Thromboembolie-Prophylaxe bei Vorhofflimmern
 - CHA₂DS₂VASC-Score: Risikoeinschätzung für Schlaganfall bei Vorhofflimmern
 - Ab 2 Punkten sind Coumarine auf jeden Fall indiziert
- Thromboembolie-Prophylaxe bei Herzklappenersatz
 - Mechanische Herzklappe: INR 2-3,5
 - Biologische Herzklappe
- Postoperative Prophylaxe
- Längere Immobilisierung

Typischer INR-Bereich bei antikoagulierten Patienten: 2,0-3,0

Bei antikoagulierten Patienten sind i.m.-Injektionen kontraindiziert!

CHA ₂ DS ₂ VASc	Punkte
Congestive heart failure	1
Hypertension	1
Age >75a	2
Diabetes mellitus	1
Stroke/TIA	2
Vascular disease	1
Age >65a	1
Sex category = female	1

Vitamin-K-Reduktase-Hemmer

- Kontraindikationen:
 - Erkrankungen, die zur Blutungsneigung prädisponieren
 - Leberinsuffizienz -> Syntheseleistung
 - Niereninsuffizienz -> ATIII-Mangel bei nephrotischem Syndrom
 - Thrombozytopenie
 - Behandlungsrefraktäre Hypertonie >200/105mmHg
 - Ulcus duodeni, Ulcus ventriculi
 - Traumata, chirurgische Eingriffe
 - Aneurysmata
 - Floride Endokarditis, Perikarditis
 - Vorsicht bei Herzinsuffizienz mit Leberstauung – Dosis anpassen!

Inhibitoren von einzelnen Gerinnungsfaktoren

- Hirudine:
 - Lepirudin, Desirudin, Bivalirudin
- Dynamik:
 - AT-III-unabhängige Hemmung von Thrombin durch Komplexbildung
- Kinetik:
 - Keine Resorption nach oraler Gabe, daher nur s.c.- oder i.v.-Gabe
 - HWZ zwischen 1-3h, unveränderte renale Elimination (KI)
- NW:
 - Blutungen, v.a. in Kombinationen – es gibt kein Antidot gegen Hirudine
- Anwendung:
 - Reservemittel bei Patienten mit HIT-2 in der Anamnese
 - HIT-2 mit Leberinsuffizienz

Inhibitoren von einzelnen Gerinnungsfaktoren

- Argatroban:
 - Arginin-Derivat, das in das katalytische Zentrum von Thrombin bindet und es reversibel und AT-III-unabhängig hemmt
- Kinetik:
 - Nur i.v.-Infusion
 - HWZ = 45 min., hepatische Metabolisierung durch CYP3A4
- NW:
 - Blutungen
- Anwendung:
 - HIT-2 bei Patienten mit Niereninsuffizienz

Neue orale Antikoagulantien = NOAK

- Konkurrenzprodukte zu Phenprocoumon, Warfarin, Acenocoumarol
- Dabigatranetexilat:
 - kompetitiver Thrombin-Inhibitor
- Kinetik:
 - ProD, wird mit oraler BioV von ca. 6-7% resorbiert und in der Leber aktiviert
 - HWZ = 15h, 80% von Dabigatran werden unverändert renal eliminiert
 - PGP-Substrat
- NW:
 - Blutungen, GI-Störungen, Ödeme, Wundheilungsstörungen
- Anwendung:
 - Wie Coumarine, nur noch nicht so viele Zulassungen
 - Handelsname: Pradaxa®

Neue orale Antikoagulantien = NOAK

- Apixaban, Rivaroxaban:
 - Reversible, kompetitive Xa-Inhibitoren
- Kinetik:
 - Gute Resorption nach oraler Gabe
 - Proteinbindung 90-95%, hauptsächlich hepatische Metabolisierung durch CYP3A4 und anschließende renale Elimination
 - HWZ = 10h
- NW:
 - Blutungen, Transaminasen-Anstieg, Schwindel, Kopfschmerz
- Anwendung:
 - Rivaroxaban = Xarelto® hat viele Einsatzgebiete, wie Coumarine
 - Apixaban bis jetzt nur Thromboembolie-Prophylaxe bei elektiver Hüft-OP

Zusammenfassung der Antikoagulantien

Vertreter	Anwendung	Bemerkung
Heparine, Heparinoide	TVT, PE, KHK, ...	UFH macht häufiger NW, HIT-1: harmlos HIT-2: lebensbedrohlich
Coumarine	Prophylaxe bei VHF, Herzklappenersatz, ...	Thromboserisiko bei Therapiebeginn
Hirudine	Heparin-Ersatz bei HIT-2	Kein Antidot
Argatroban	HIT-2 mit Niereninsuffizienz	CYP3A4
Dabigatran-Etexilat	NOAK	PGP-Substrat
Rivaroxaban, Apixaban	NOAK	CYP3A4

Fibrinolytika

- Erinnerung!
- Fibrinolyse:
 - Nach abgelaufener Gerinnung muss das Gerinnsel auch wieder weggeräumt werden, um Gefäßdurchlässigkeit zu gewährleisten
 - Zentrales Enzym = Plasmin
 - Plasminogen wird von t-PA (tissue-Plasminogen-activator) und Urokinase aktiviert
 - Geschädigte Endothelzellen sezernieren t-PA langsam
 - Plasminogen-Aktivator-Inhibitoren 1 und 2 hemmen Urokinase und t-PA
 - α 2-Antiplasmin und α 2-Makroglobulin hemmen Plasmin
 - Bei der Spaltung von Fibrin entstehen FDP
 - Klinische Relevanz: D-Dimer bei Thromboseverdacht!
 - D-Dimer hat einen hohen negativen prädiktiven Wert!

Fibrinolytika

- Bakteriell gewonnener Plasminogen-Aktivator:
 - Streptokinase
- Aus dem menschlichen Urin gewonnener Plasminogen-Aktivator:
 - Urokinase
- Rekombinant hergestellte t-PA:
 - Alteplase, Reteplase, Tenecteplase
- Anwendung:
 - Thrombolyse bei akutem Myokardinfarkt oder anderen akuten Gefäßverschlüssen

Fibrinolytika

- Streptokinase:
 - Aktiviert Plasminogen systemisch und fibrinengebunden
- Kinetik:
 - i.v. oder i.a. Gabe, HWZ = ca. 60min
 - Bindung an individuell unterschiedlich hohe Titer von Anti-Streptokinase-AK schwächt Wirkung ab
- NW:
 - Blutungen, Allergische Reaktionen (Cortison als Vorbeugung), Blutdruckabfall, Tachykardie, Fieber, Schmerzen

Fibrinolytika

- Urokinase
 - Aus menschlichem Urin gewonnener Plasminogen-Aktivator
 - Aktivierung von Plasminogen nicht Thrombus-spezifisch
- Kinetik:
 - Nur i.v. Gabe, proteolytische Eliminierung
 - HWZ = 10-15min
- NW:
 - Geringeres allergenes Potenzial als Streptokinase, ansonsten gleiche NW

Fibrinolytika

- Alteplase:
 - Relative Thrombus-Spezifität
- Kinetik:
 - Nur i.v. Gabe, HWZ = 5min (Endozytose über LRP und Mannose-Rezeptor)
- NW:
 - Wie Streptokinase
 - Gleichzeitige Gabe mit ACE-Hemmern erhöht Risiko für Angioödem

Fibrinolytika

- Reteplase:
 - Mutierte Form von Alteplase, die die Bindung an LRP und MR verhindert
 - Geringere Fibrinspezifität als Alteplase aber bessere Diffusion in den Thrombus hinein
- Kinetik:
 - Nur parenterale Gabe
 - HWZ = 15min, überwiegend renale Eliminierung
- NW:
 - Wie Streptokinase

Fibrinolytika

- Tenecteplase:
 - Veränderungen gegenüber Alteplase führen zu erhöhter Thrombusspezifität und Resistenz gegenüber PAI
 - Keine systemische Wirkung!
- Kinetik:
 - Nur parenterale Gabe
 - HWZ = 20min
- NW:
 - Wie Streptokinase

Fibrinolytika – Zusammenfassung

Fibrinolytika sind wichtige Pharmaka zur Wiedereröffnung eines thrombotisch verschlossenen Gefäßes, die unterschiedlichen Vertreter unterscheiden sich v.a. pharmakokinetisch

Vertreter	Plasminbildung	HWZ	Bemerkung	Kontraindikationen
Streptokinase	Systemisch	60min	Allergie, Bindung an Antistreptokinase-AK	Allergie kürzliche Operation Schwere GI-Blutung in den letzten 3 Monaten Hypertonie Aktive Blutung Aortenaneurysma
Urokinase	Systemisch	10-15min	Geringeres allergenes Potenzial als Streptokinase	
Alteplase	Relativ Thrombus-spezifisch	5min	Endozytose über LRP und MR verkürzt HWZ	
Reteplase	Nicht so spezifisch wie Alteplase, aber bessere Diffusion in Thrombus	15min	Durch Mutation keine Bindung an LRP und MR, daher renale Eliminierung	
Tenecteplase	Sehr Thrombus-Spezifisch	20min	Resistent gegen PAI	

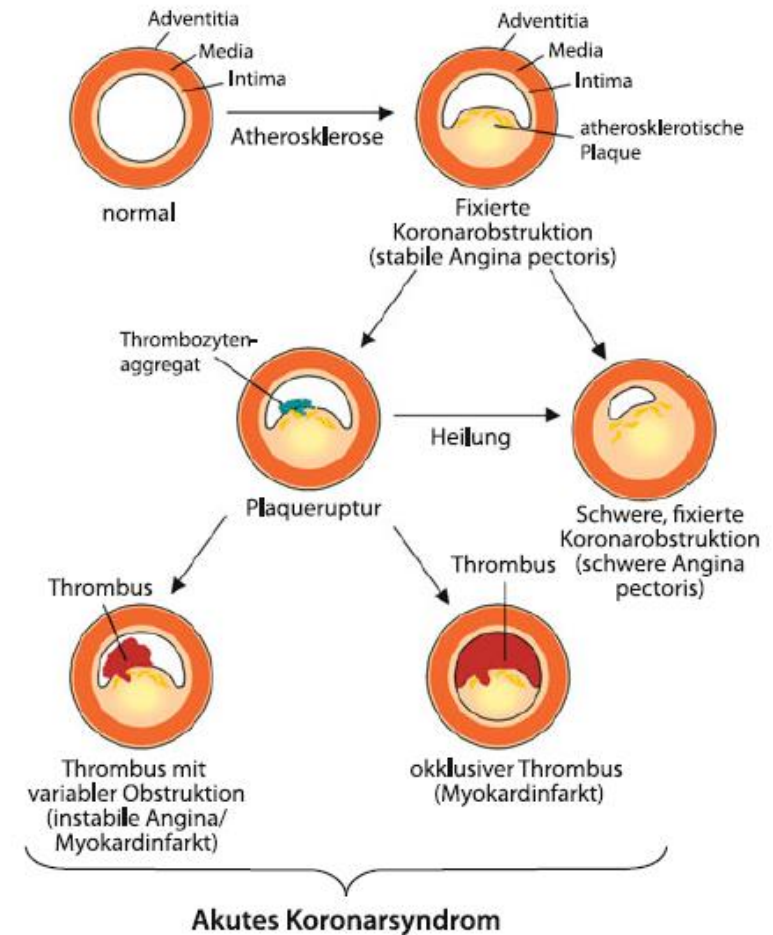
Hämostyptika

- Blutstillende Pharmaka
- Tranexamsäure, 4-Aminomethylbenzoesäure:
 - Verhindern die Bindung von Plasmin an Fibrin
 - Kinetik:
 - Gute orale Resorption, HWZ 1-2h, renale Elimination
 - NW:
 - GI-Beschwerden, Schwindel
- Desmopressin:
 - ADH-Analogon, stimuliert die Freisetzung von vWF und Faktor VIII aus Endothelzellen -> einsetzbar bei vW-Syndrom und Hämophilie A
- Faktorenkonzentrate

Klinik: KHK, akutes Koronarsyndrom

- Unterschiedliche Manifestationsformen der KHK:
 - Stabile Angina pectoris
 - Instabile Angina pectoris
 - Myokardinfarkt:
 - NSTEMI
 - STEMI
- Angina pectoris = akuter Thoraxschmerz, der mit einem „Vernichtungsgefühl“ einhergeht
 - Ausstrahlung in linke Schulter möglich

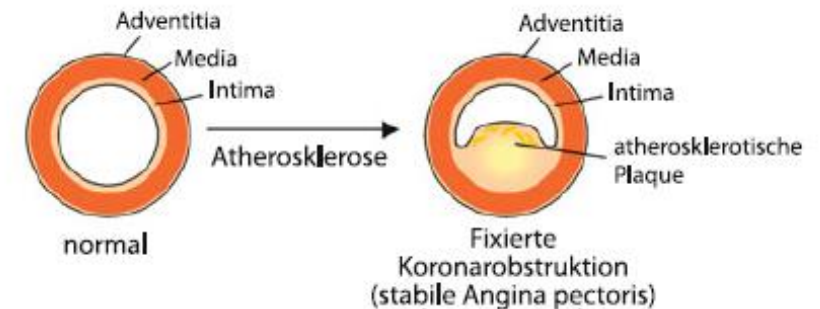
AKS



Klinik: KHK, akutes Koronarsyndrom

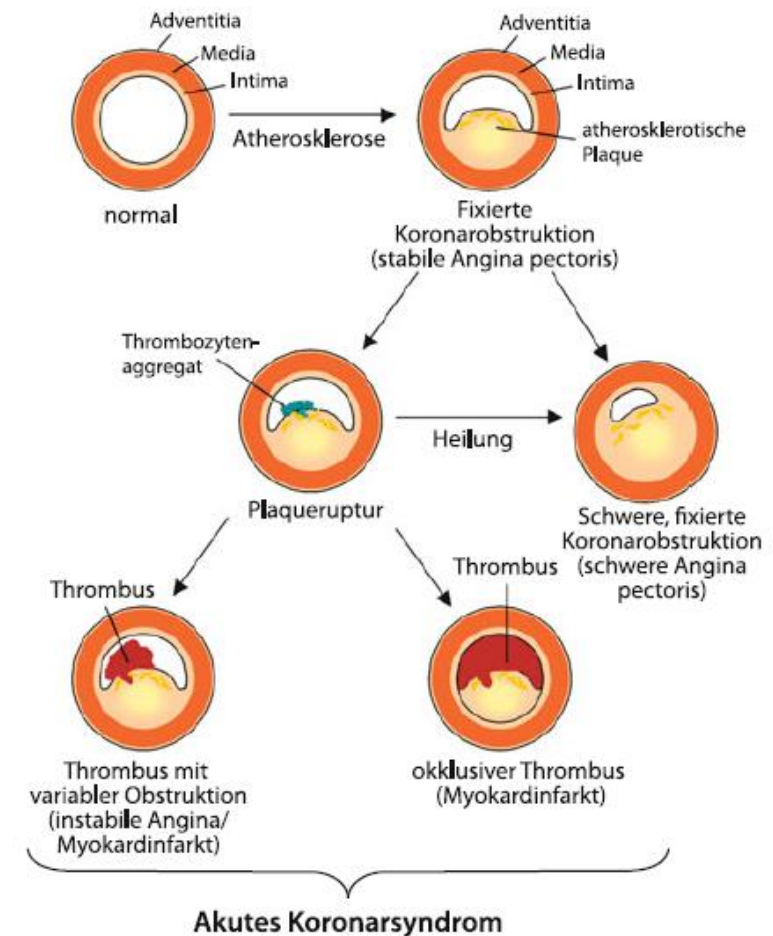
- Stabile AP:
 - Einteilung der AP-Symptomatik nach CCS-Score:

Stadium	Definition
CCS 0	Stumme Ischämie
CCS I	Keine AP bei normaler Belastung AP bei schwerer körperlicher Belastung
CCS II	Geringe Beeinträchtigung der normalen körperlichen Aktivität durch AP
CCS III	Erhebliche Beeinträchtigung der normalen körperlichen Aktivität durch AP
CCS IV	AP in Ruhe



Klinik: KHK, akutes Koronarsyndrom

- Troponin ist ein Marker für Herzmuskelzell-Zerfall
- Akutes Koronarsyndrom:
 - Instabile Angina pectoris ohne Troponin-Anstieg
 - NSTEMI: + Anstieg des Troponins, ohne ST-Hebung
 - STEMI: + ST-Hebung
- Bei Herzinfarkt gilt: Zeit ist Muskel!
 - Schnellstmögliche Öffnung des verschlossenen Gefäßes hat oberste Priorität



Klinik: KHK, akutes Koronarsyndrom

- Labor bei Herzinfarkt:

Parameter	Diagnostische Sensitivität		
Zeit nach Schmerzbeginn	0-2h	3-4h	5-6h
Troponin T oder I	25	60	80
CK-MB-Masse	30	70	90
Myoglobin	35	80	95

- LDH: unspezifisch, dafür lange nachweisbar = Spätdiagnose
- Troponin T und I:
 - 100% Sensitivität nach 10h – 5d, Normalisierung nach 1-2 Wochen
 - DD Troponinerhöhung:
 - Lungenembolie, Myokarditis, Herz-OP, Anthracycline, Tako-Tsubo-Kardiomyopathie, ...

Klinik: KHK, akutes Koronarsyndrom

- Erstbehandlung eines Herzinfarkts:
 - Sauerstoffgabe: 4-8l/min bei Sauerstoffsättigung <90%
 - Nitroglycerin: 1 Kapsel à 0,8mg sublingual oder 2 Sprühstöße
 - Blutdruck kontrollieren, nicht bei RR syst. <90-100mmHg!
 - Morphin 3-5mg i.v., wiederholte Gabe bis zur Schmerzfreiheit
 - Metoclopramid bei Übelkeit, Erbrechen
 - ASS initial 250-500mg i.v., dann tägliche Erhaltungsdosis 100mg
 - Clopidogrel 300mg initial, dann 75mg/d
 - Alternativ: Ticagrelor 180mg initial, dann 2x90mg/d
 - UFH oder NMH (1mg/kg KG Enoxaparin s.c.)
 - β -Blocker, falls keine KI vorliegen

Klinik: KHK, akutes Koronarsyndrom

- Zeit ist Muskel
 - Bei Myocardinfarkt den Patienten so schnell wie möglich in eine Klinik zuweisen, die PCI durchführen
 - Perkutane transluminale Koronarangioplastie:
 - Lumeneröffnung mit/ohne Stent-Implantation
 - Wenn keine PCI erfolgen kann: Fibrinolyse innerhalb 2h

Klinik: Tiefe Beinvenenthrombose

- Gerinnselbildung in den Venen
- Verschiedene Ursachen:
 - Virchow-Trias:
 - Endothelschäden
 - Strömungsverlangsamung
 - Blutzusammensetzung
 - Risikofaktoren:
 - Immobilität, Östrogene, Rauchen, Malignome, Schwangerschaft, Alter >60a, Faktor-V-Leyden...

Klinik: Tiefe Beinvenenthrombose

- Klinik:
 - Spannungsgefühl in Wade, Oberschenkel, Leiste („Muskelkater“)
 - Schwellung (Seitenvergleich)
 - Überwärmung
 - Druckempfindlichkeit
 - Meyer-Zeichen: Wadenkompressionsschmerz
 - Payr-Zeichen: Fußsohlenschmerz bei Druck
 - Homans-Zeichen: Schmerzhaftes Dorsalflexion des Fußes
 - Zyanose oder andere Verfärbung
- Abschätzung der Wahrscheinlichkeit einer Thrombose: Wells-Score

Parameter	Punkte
Malignom	1
Immobilisierung	1
Operation	1
Schmerzen des Beins	1
Schwellung des Beins	1
Umfangs-Differenz >3cm	1
Ödem am symptomatischen Bein	1
Sichtbare Kollateralvenen (Pratt-Warnvenen)	1
Frühere TVT	1
Alternative Diagnose ist wahrscheinlicher	-2
Wahrscheinlichkeit einer TVT hoch	>2

Klinik: Tiefe Beinvenenthrombose

- Diagnostik:
 - Klinisches Bild, Wells-Score >2
 - Labor:
 - D-Dimer positiv
 - Bildgebung:
 - Farb-Duplex-Sonographie = 1. Wahl



Klinik: Tiefe Beinvenenthrombose

- Komplikationen:
 - Lungenembolie (bei bis zu 50% aller TVT nachweisbar)
 - Postthrombotisches Syndrom -> Chronisch venöse Insuffizienz
- Therapie:
 - Kompression
 - Antikoagulation:
 - Heparin senkt das Lungenembolie-Risiko um 60%
 - NMH sind MdW
 - Bei Niereninsuffizienz UFH
 - Bei HIT: Argatroban, Lepirudin
 - Rekanalisation mittels Fibrinolytika oder chirurgischer Thrombektomie

Klinik: Vorhofflimmern

- Häufigste Form der supraventrikulären Tachykardie
- Ursachen:
 - Kardial:
 - Mitralklappenkrankheit, KHK, Herzinsuffizienz (bei NYHA IV in >50%), ...
 - Extrakardial:
 - Arterielle Hypertonie, Lungenembolie, Hyperthyreose, medikamentös, ...
 - 15% Idiopathisch
- Verlauf:
 - Paroxysmal – Terminiert innerhalb von 7d, meist innerhalb 48h
 - Persistierend – Terminiert durch therapeutische Intervention
 - Permanent – keine Kardioversion möglich

Klinik: Vorhofflimmern

- Symptome:

- Prinzipiell macht VHF keine Symptome
- Bei Patienten mit Herzinsuffizienz vermindert sich das HMV um 40%
- Bei paroxysmalem VHF: Herzklopfen, Schwindel, Dyspnoe, Angstgefühl

- Komplikationen:

- Tachyarrhythmie bei schneller Überleitung
- Thrombenbildung in linkem Vorhof
 - 20% aller Schlaganfälle werden durch VHF verursacht
 - Risikoabschätzung mit CHA₂DS₂VASc
 - 2 Punkte -> jährliches Risiko für Thromboembolie = 2,2%
 - 6 Punkte -> 9,8%

CHA ₂ DS ₂ VASc	Punkte
Congestive heart failure	1
Hypertension	1
Age >75a	2
Diabetes mellitus	1
Stroke/TIA	2
Vascular disease	1
Age >65a	1
Sex category = female	1

Klinik: Vorhofflimmern

- Therapie bzw. Prophylaxe:
 - Frequenzkontrolle
 - β -Blocker bei Hyperthyreose, Herzinsuffizienz
 - Digitalisglykoside bei Herzinsuffizienz
 - Verapamil bei Patienten ohne Herzinsuffizienz
 - Rhythmuskontrolle
 - Überführung in einen Sinusrhythmus
 - Medikamentöse Kardioversion (bei paroxysmalem VHF = „pill in the pocket“):
 - Amiodaron bei Herzinsuffizienz
 - Flecainid, Propafenon oder Vernakalant (teuer) bei Patienten ohne kardiale Grunderkrankung
 - Elektrische Kardioversion
 - Antikoagulation
 - ASS bei $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VASc} = 0$
 - Coumarine: INR 2,0-3,0
 - NOAK: Dabigatran-Etexilat, Rivaroxaban

Inhalte

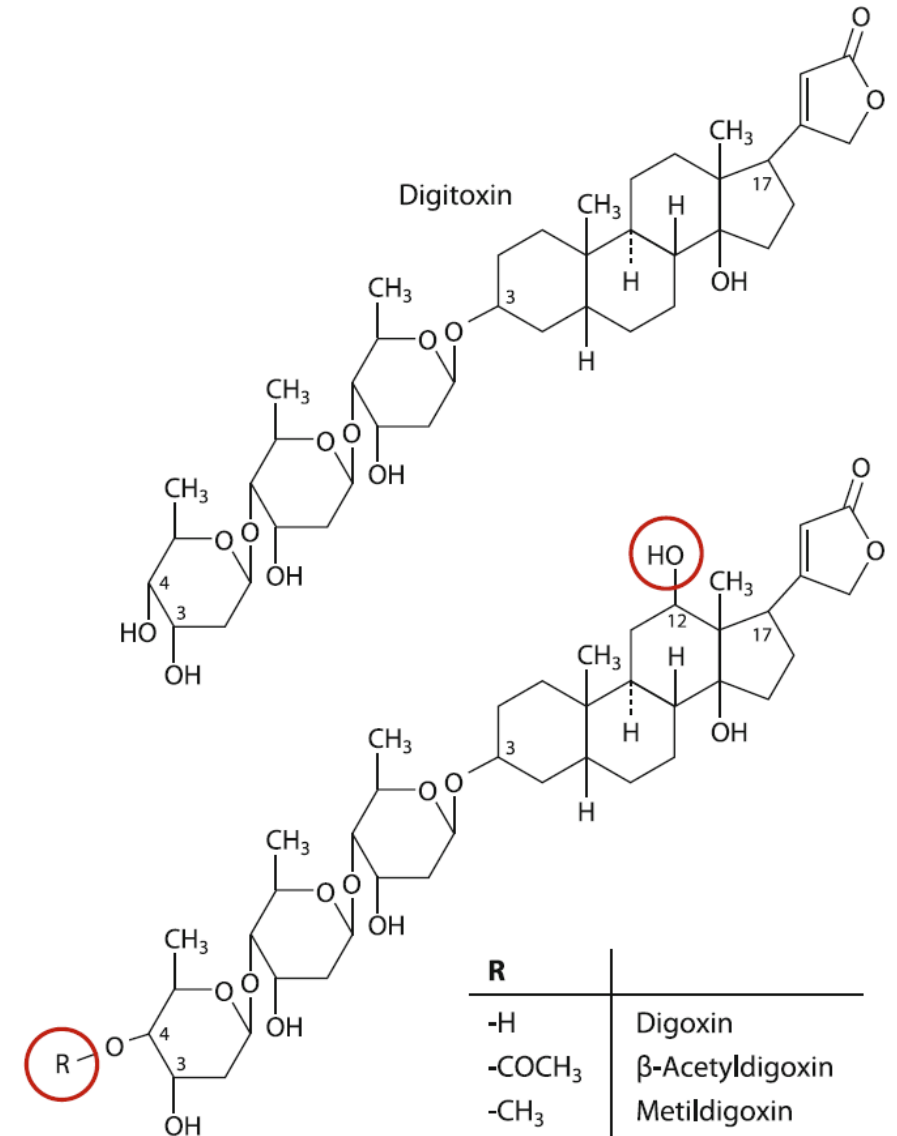
- Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
- Diuretika
- Antiarrhythmika
- Beta-Blocker
- Hämostase
- Antihypertensiva
- Digitalisglykoside
- Vasodilantien

Inhalte

- Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
- Diuretika
- Antiarrhythmika
- Beta-Blocker
- Hämostase
- Antihypertensiva
- **Digitalisglykoside**
- Vasodilantien

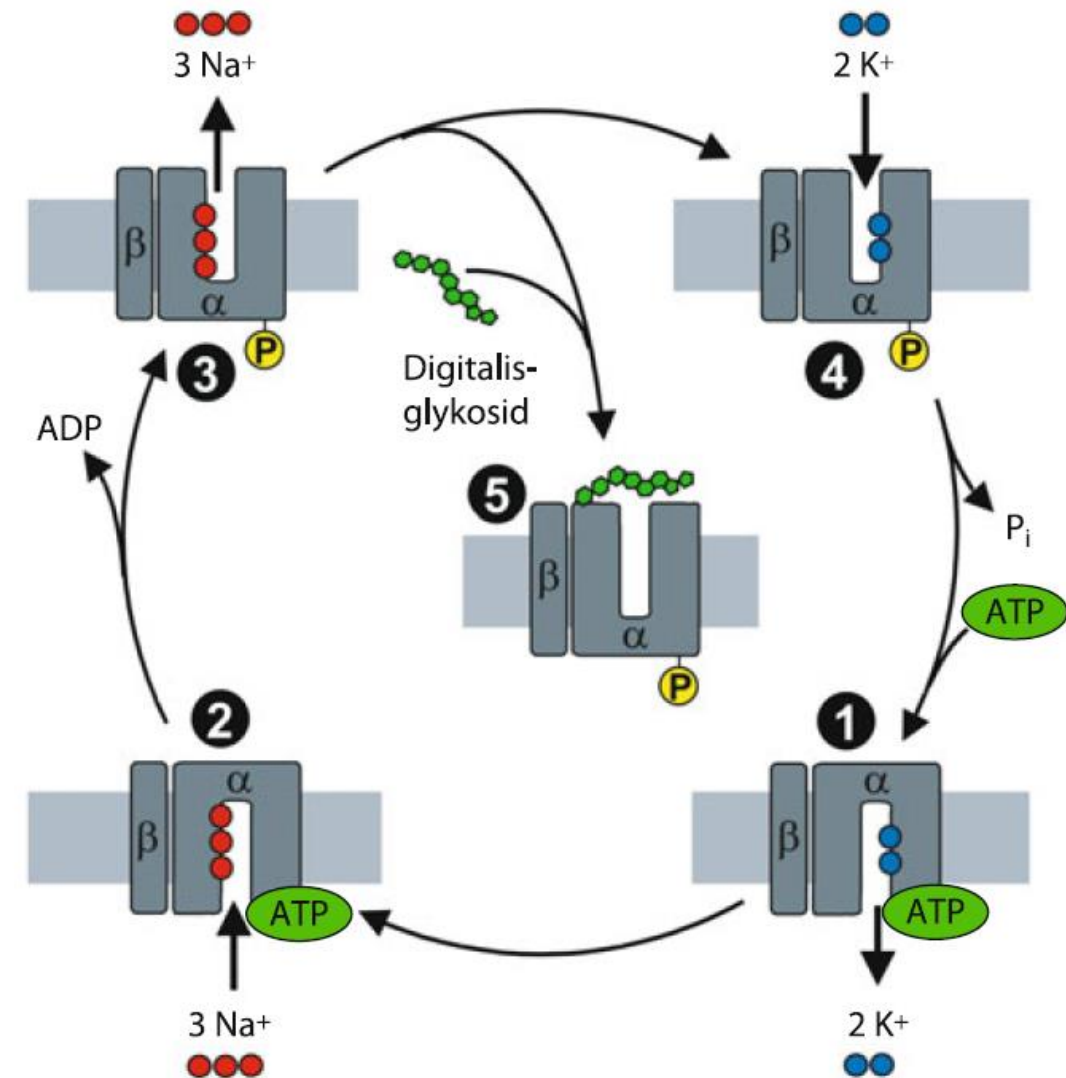
Digitalisglykoside

- Digoxin, Digitoxin, Acetyldigoxin, Metildigoxin
- Dynamik:
 - Hemmung der Na^+/K^+ -ATPase
 - Effekte auf Herz + ZNS
- Kinetik:
 - Unterschiede zwischen Digoxin/Digitoxin
- NW:
 - Herz, ZNS, GI-Trakt
- Anwendung:
 - Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern



Digitalisglykoside – Dynamik

- Hemmung der Na^+/K^+ -ATPase
- Bindung an die phosphorylierte Form der α -Untereinheit
- Einfluss von Kalium auf die Wirkung:
 - Kalium führt Na^+/K^+ -ATPase vermehrt in die unphosphorylierte Form zurück
 - Daher „konkurrieren“ Kalium und Digitalisglykoside um die Bindung an die Na^+/K^+ -ATPase



Digitalisglykoside - Kinetik

- Take-home-message:
 - Digoxin – kurz drin - kidney
 - Digitoxin – lange drin – Leber
- Interaktionen:
 - Wirkungsverstärkung durch:
 - Hypokaliämie
 - Hypercalciämie
 - PGP-Substrate
 - Verapamil, Amiodaron, Chinidin, Ciclosporin
 - Azithromycin -> Eubacterium lentum

	Digoxin ¹	Digitoxin
Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe (%)	60–80	90–100
Plasmaproteinbindung (%)	20–40	90
Vorwiegender Eliminationsweg	renale Ausscheidung (unverändert) (60–70%)	hepatische Metabolisation (>70%)
Plasma-HWZ (Tage)	1,5–2	6–8
Wirkungsverlust (Abklingquote) pro Tag in %	20	7
Tägliche orale Erhaltungsdosis (mg)	0,15–0,3	0,07–0,1
Therapeutische Plasmakonzentration (ng/ml) ²	0,5–0,8	10–20

Digitalisglykoside – Nebenwirkungen

- Hemmung der Na^+/K^+ -ATPase = Effekte im ganzen Körper = geringe therapeutische Breite
- NW v.a. in Herz, GI-Trakt und ZNS
- Herz:
 - Arrhythmien: typischerweise AV-Block mit Extrasystolen
- GI-Trakt:
 - Übelkeit, Erbrechen durch Beeinflussung der Area postrema
- ZNS:
 - Unspezifisch: Müdigkeit/Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Psychosen, Depression, Verwirrtheit
 - Typisch für Intoxikation: Störung des Farbsehens

Digitalisglykoside – Anwendung

- Herzinsuffizienz
- Vorhofflimmern

Klinik: Herzinsuffizienz

- Unfähigkeit des Herzens, den Körper ausreichend mit Sauerstoff zu versorgen
- Ursachen:
 - KHK, arterielle Hypertonie, Mitralinsuffizienz, Kardiomyopathien
- Einteilung in verschiedene Stadien nach NYHA
 - I. Keine Beschwerden
 - II. Beschwerden bei mittlerer bis schwerer Belastung
 - III. Beschwerden bei geringer Belastung
 - IV. Ruhebeschwerden

Klinik: Herzinsuffizienz

- Symptome:
 - Dyspnoe = Atemnot
 - Ödeme bzw. Rückstauungen:
 - Lungenödem bei Linksherzinsuffizienz -> feuchte RG bei Auskultation
 - Akute Therapie notwendig, da Gasaustausch beeinträchtigt wird!
 - Periphere Ödeme
 - In der Nacht (Horizontale) rückresorbiert, daher nächtlicher Harndrang
 - Jugularvenen-Stauung
- Labor:
 - n-terminales BNP = Marker für Herzbelastung