

# Das Gerinnungssystem und Medikamente - was wirkt wo?

**INRswiss-Tag 19.11.2016**

Dr. med. MD PhD L. Kopfstein  
FMH Hämatologie  
Oberärztin Spital Limmattal

 **Spital**  
Limmattal

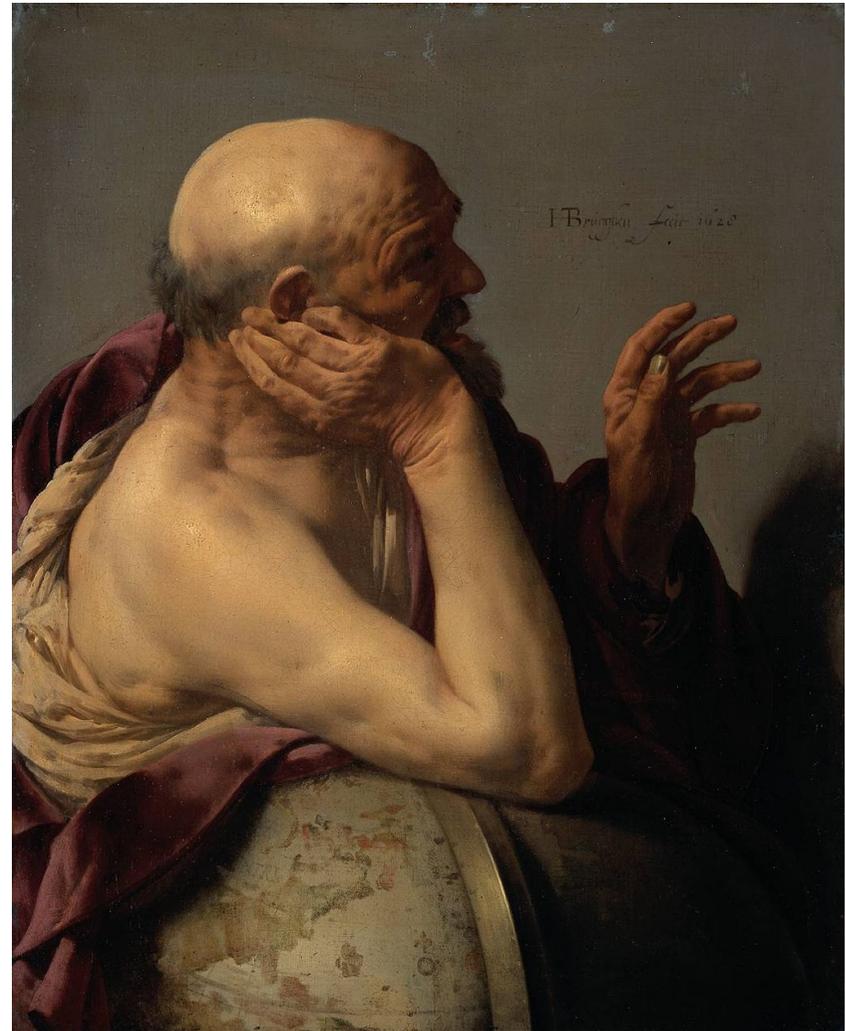
Dr. med. K. Casaro  
FMH Hämatologie und Innere Medizin  
Oberärztin Spital Männedorf

**Spital Männedorf**

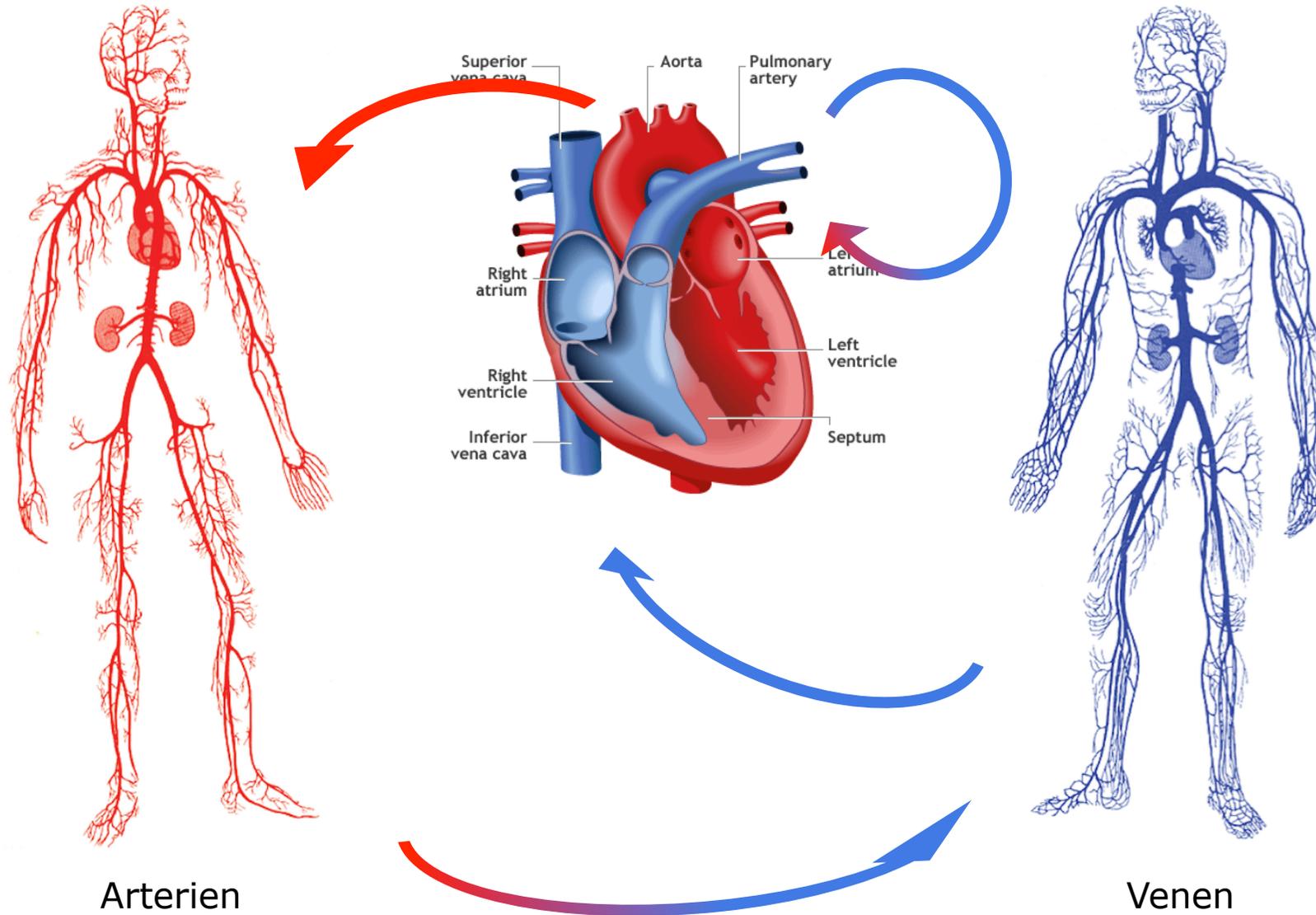


πάντα ῥεῖ  
panta rhei  
alles fließt

Heraklit von Ephesos (520 - 460 v. Chr)  
nach Hendrick ter Brugghen



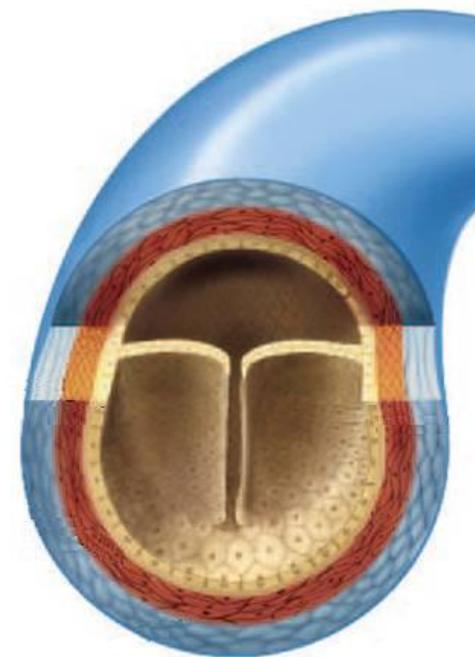
# Die 2 Blutgefäßsysteme



## Die 2 Blutgefäßsysteme

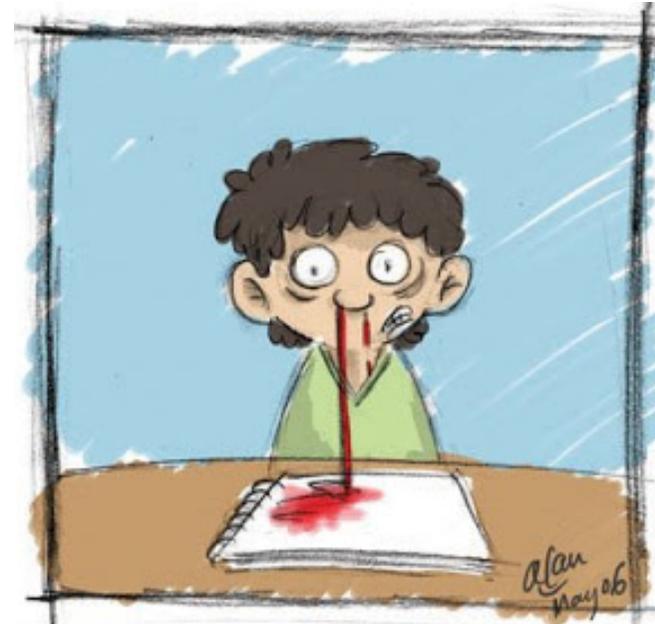


Arterien



Venen

# Blutstillung (Hämostase)



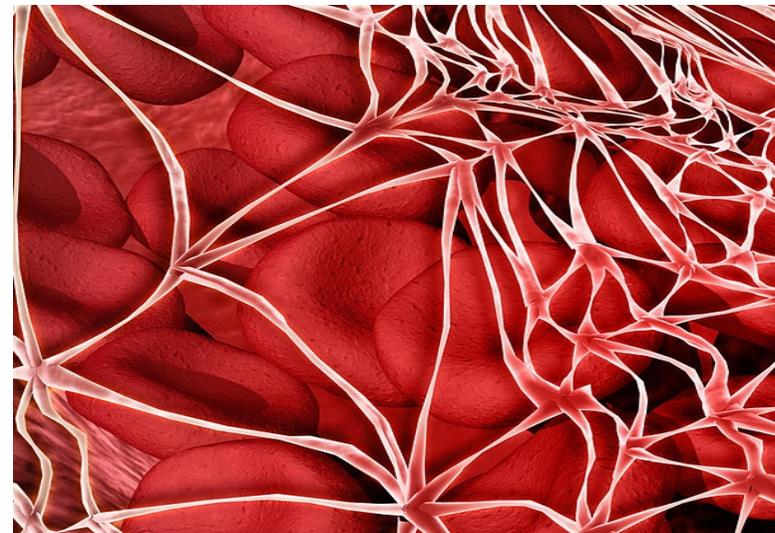
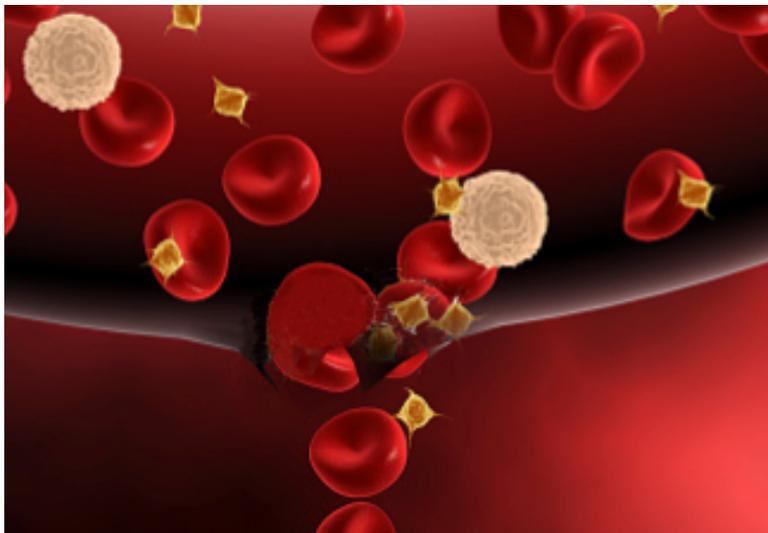
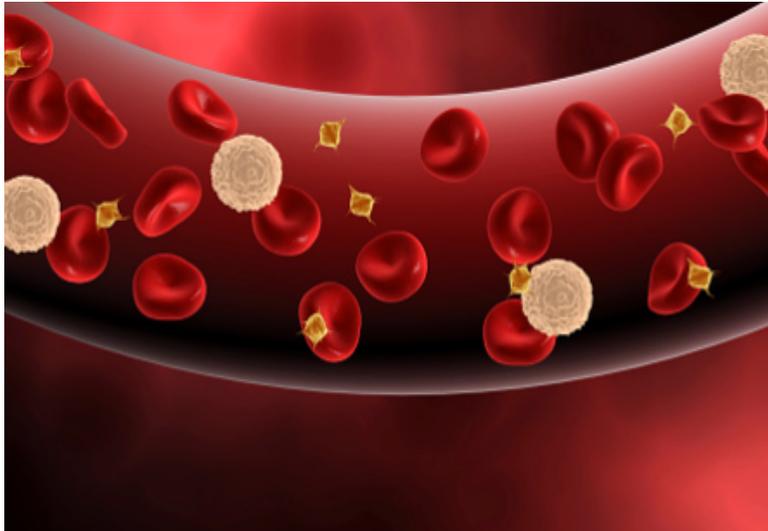
**Gerinnselbildung**

**= Hämostase**

Haĩma: griechisch für Blut

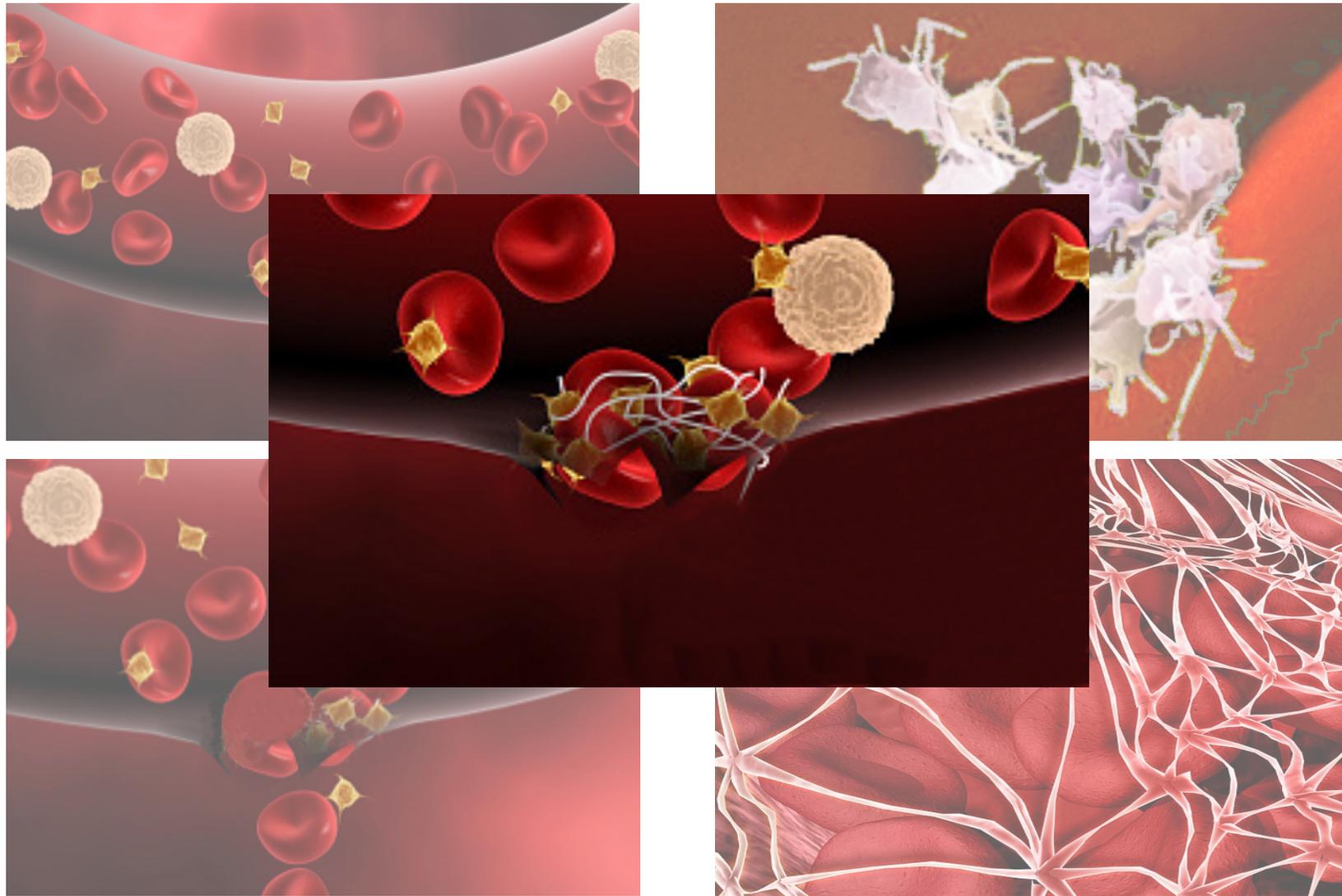
Stásis: griechisch für Stillstand

# Blutstillung (Hämostase)



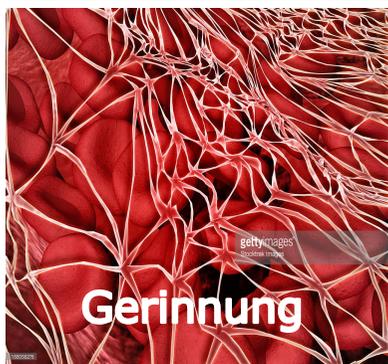
*Bilder: adaptiert nach getty images*

# Blutstillung (Hämostase)



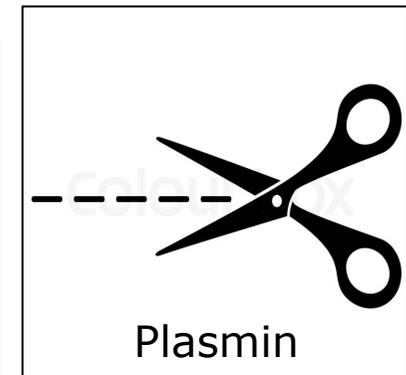
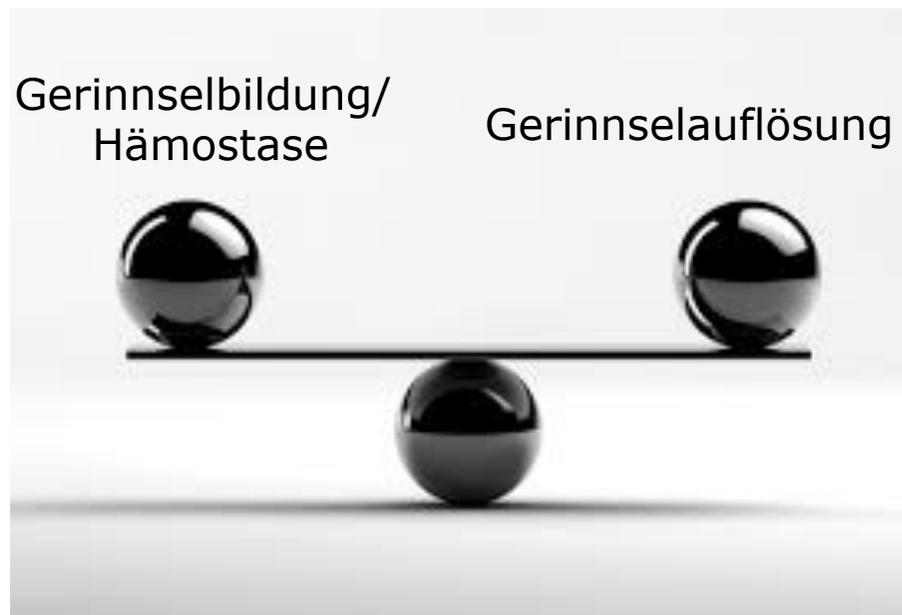
*Bilder: adaptiert nach getty images*

# Gleichgewicht der Blutstillung

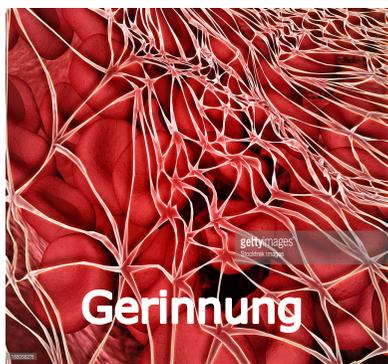


Gerinnungsbildung/  
Hämostase

Gerinnungsauflösung

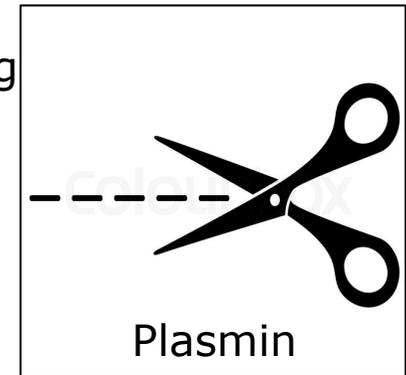
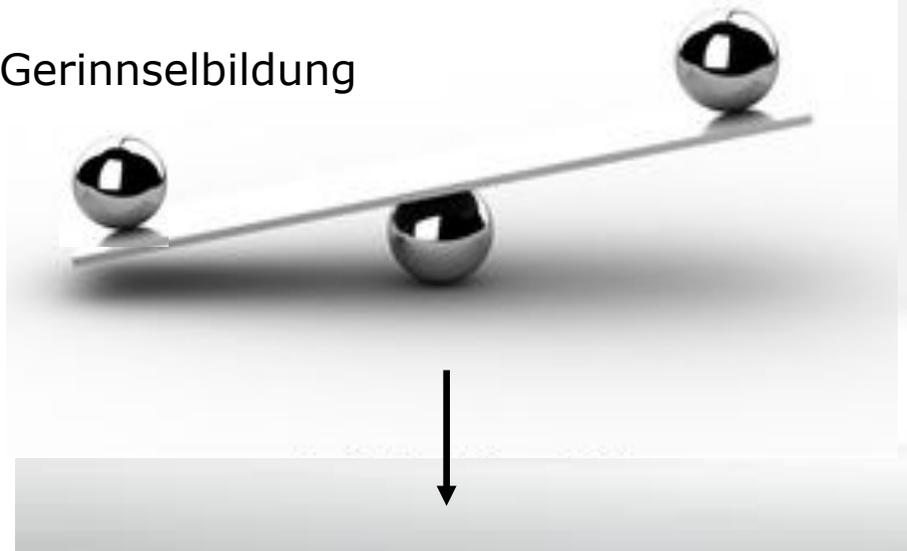


# Gleichgewicht der Blutstillung



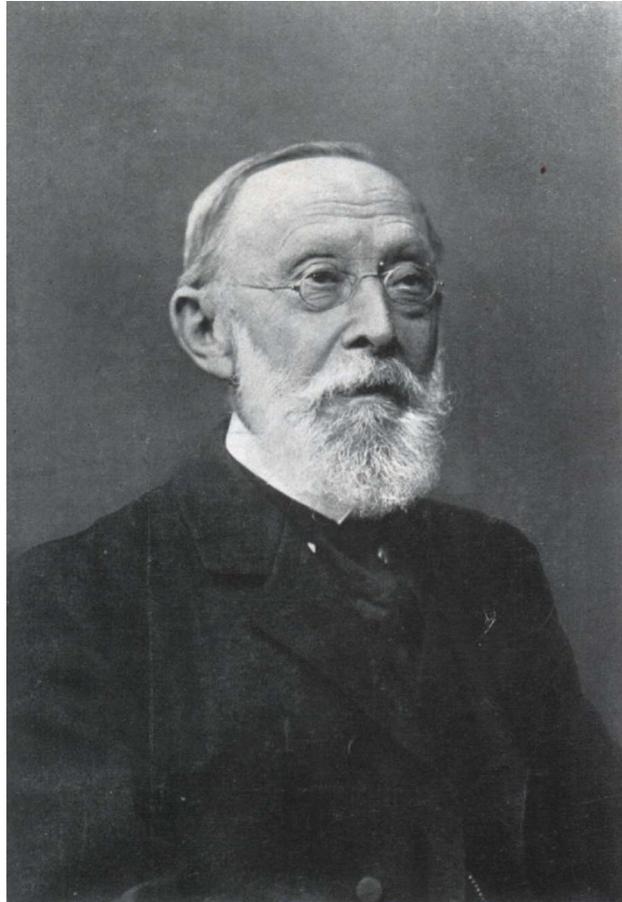
Gerinnungsbildung

Gerinnungsauflösung

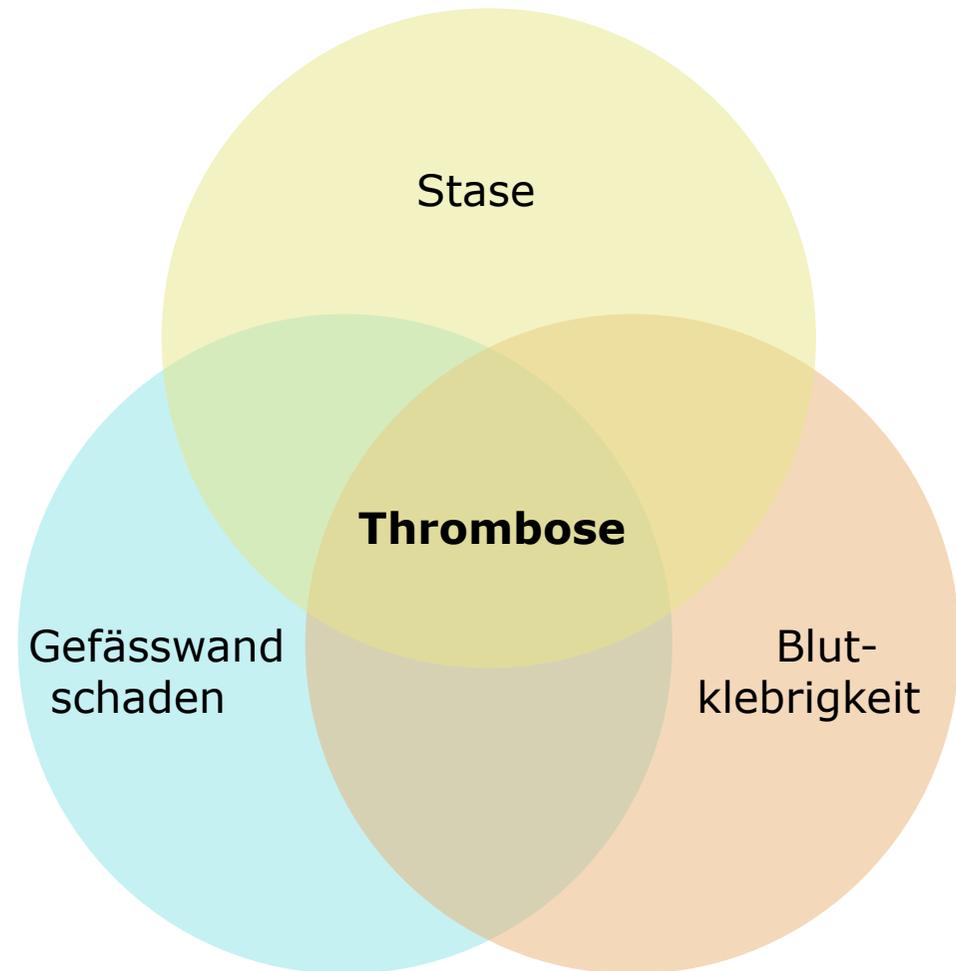


Thromboseneigung

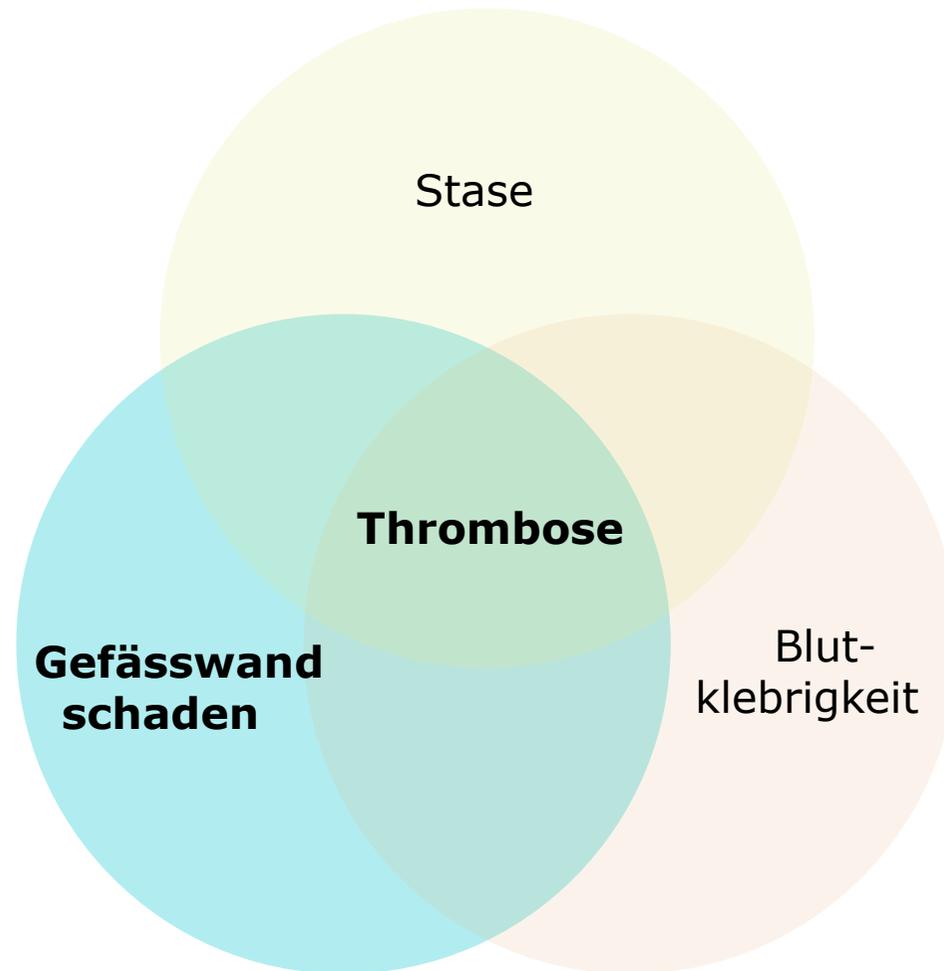
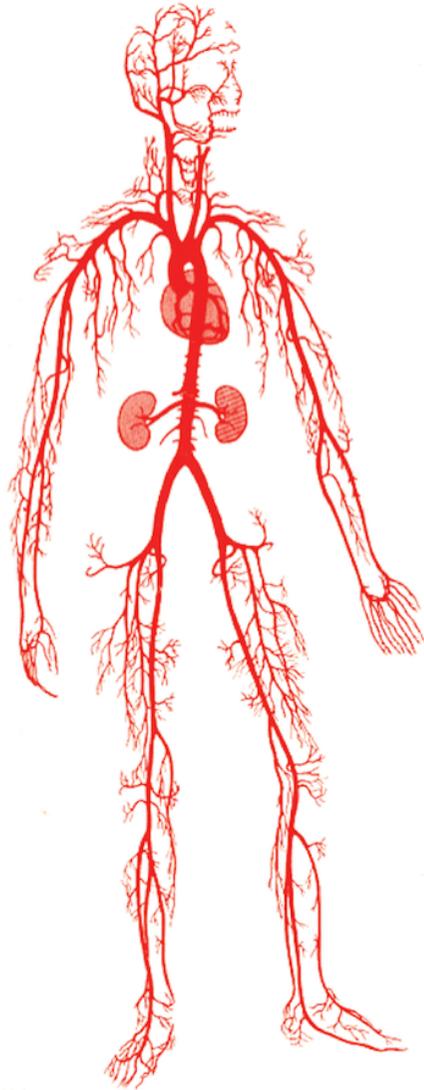
# Virchow'sche Trias



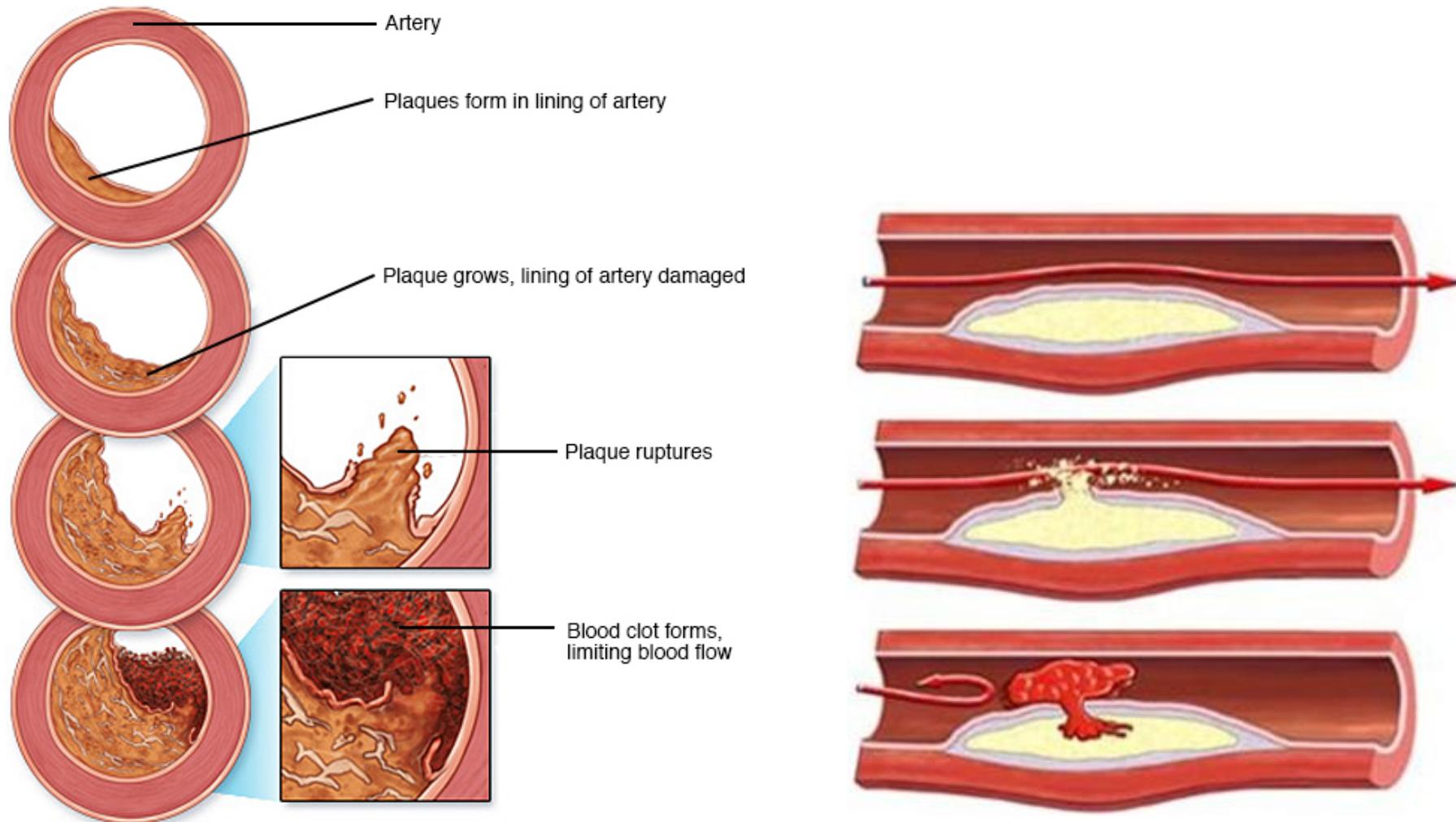
Rudolf Virchow, 1821-1902



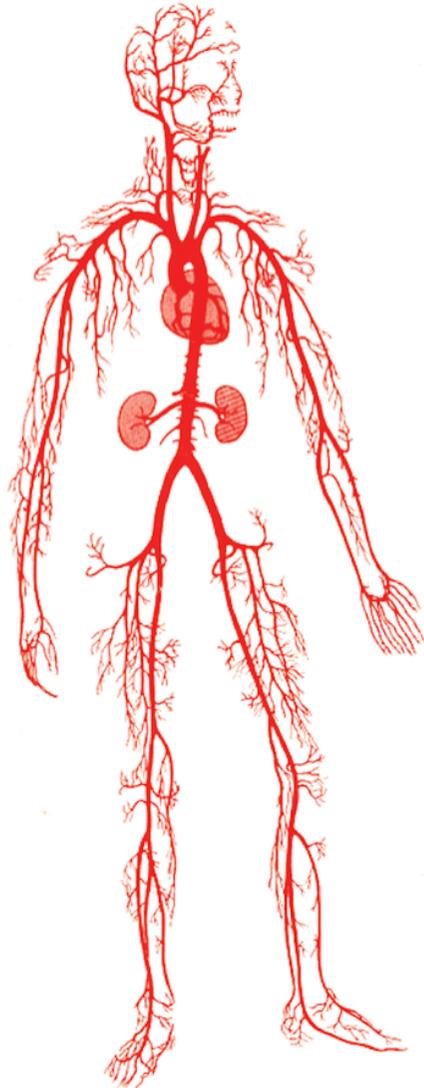
# Thrombosen im arteriellen System



# Thrombosen im arteriellen System

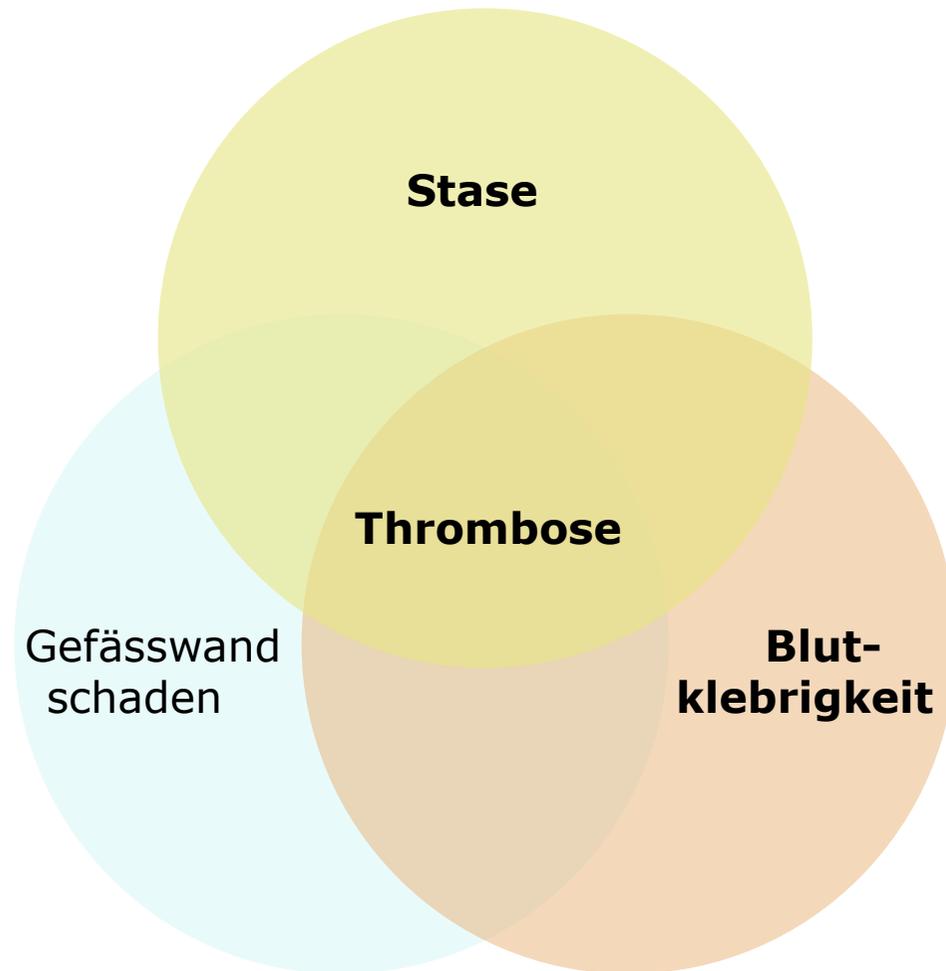
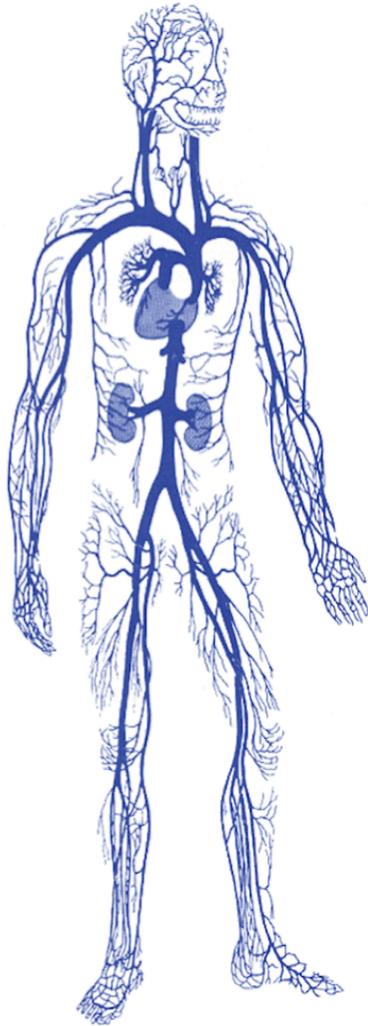


# Thrombosen im arteriellen System

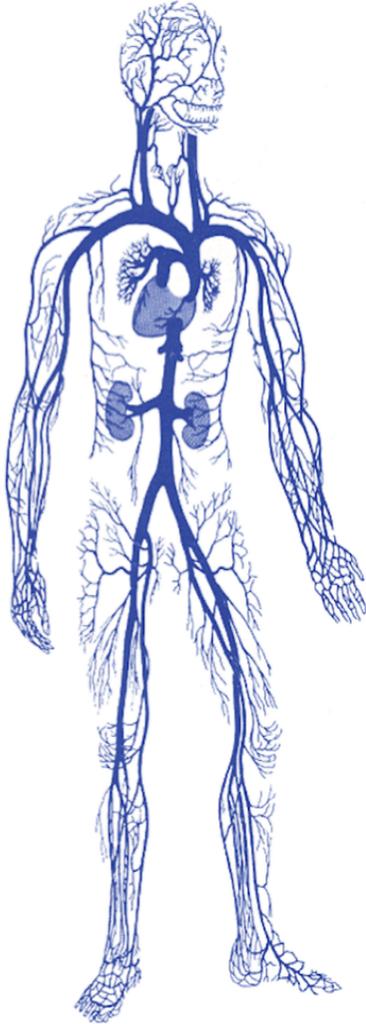


- Herzinfarkt
- „Streifung“, „Schlaganfall“ (Hirnfarkt)
- Verschluss im Auge (Zentralarterienverschluss)
- Verschluss von Darmarterien (Mesenterialinfarkt)
- Verschluss von Nierenarterien
- Arterienverschluss an Fingern oder Zehen
- Verschluss von Arterien theoretisch in jedem Organsystem möglich

# Thrombosen im venösen System

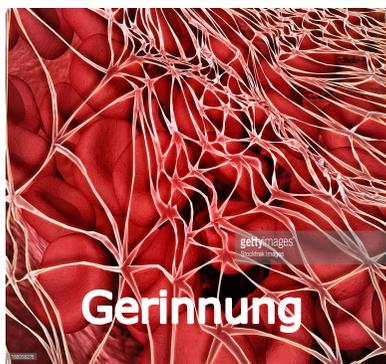


# Thrombosen im venösen System



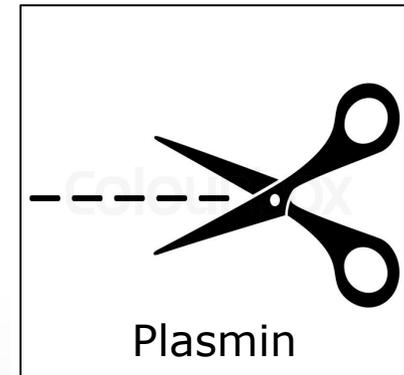
- Beinvenenthrombosen
- Lungenembolie
- Armvenenthrombosen
- Lebervenenthrombosen
- Verschluss von Venen in theoretisch jedem Organsystem möglich

# Gleichgewicht der Blutstillung



Gerinnungsbildung

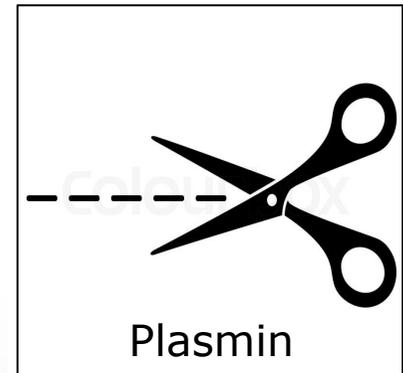
Gerinnungsauflösung



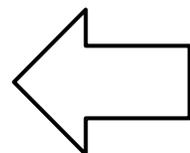
# Gleichgewicht der Blutstillung



Gerinnungsbildung      Gerinnungsauflösung

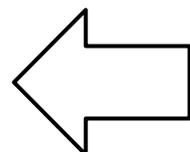


# Ansatzpunkte anti-thrombotischer Prophylaxe/ Behandlung



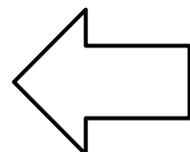
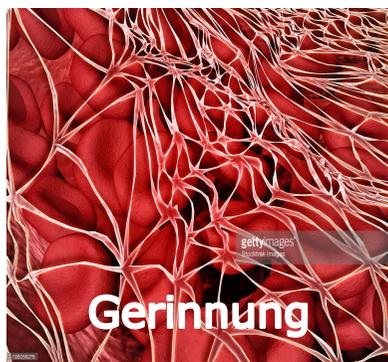
## Verminderung/ Vermeiden von Risikofaktoren

(Rauchen, hoher Blutdruck, hohes Cholesterin, Diabetes, Blutstau/ Stase, Turbulenzen im Blutstrom, gewisse Blutkrankheiten etc.)



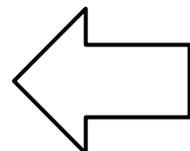
## Plättchenhemmer

(Thrombozytenaggregationshemmer)



## Gerinnungshemmer

(Antikoagulantien)



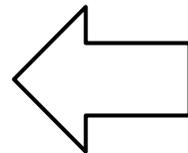
## Fibrinauflösende Medikamente

(Fibrinolytika)

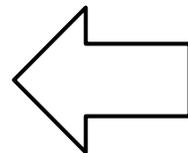
# Ansatzpunkte anti-thrombotischer Prophylaxe/ Behandlung



**Verminderung/ Vermeiden von Risikofaktoren**  
(Rauchen, hoher Blutdruck, hohes Cholesterin, Diabetes, Blutstau/ Stase, Turbulenzen im Blutstrom, gewisse Blutkrankheiten etc.)



**Plättchenhemmer**  
(Thrombozytenaggregationshemmer)



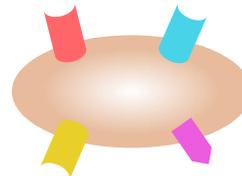
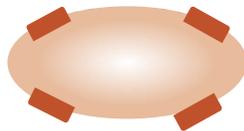
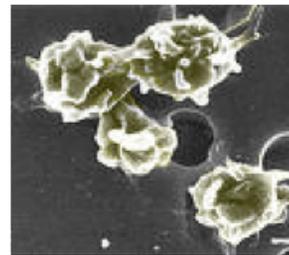
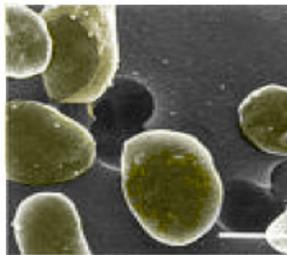
**Gerinnungshemmer**  
(Antikoagulantien)



**Fibrinauflösende Medikamente**  
(Fibrinolytika)

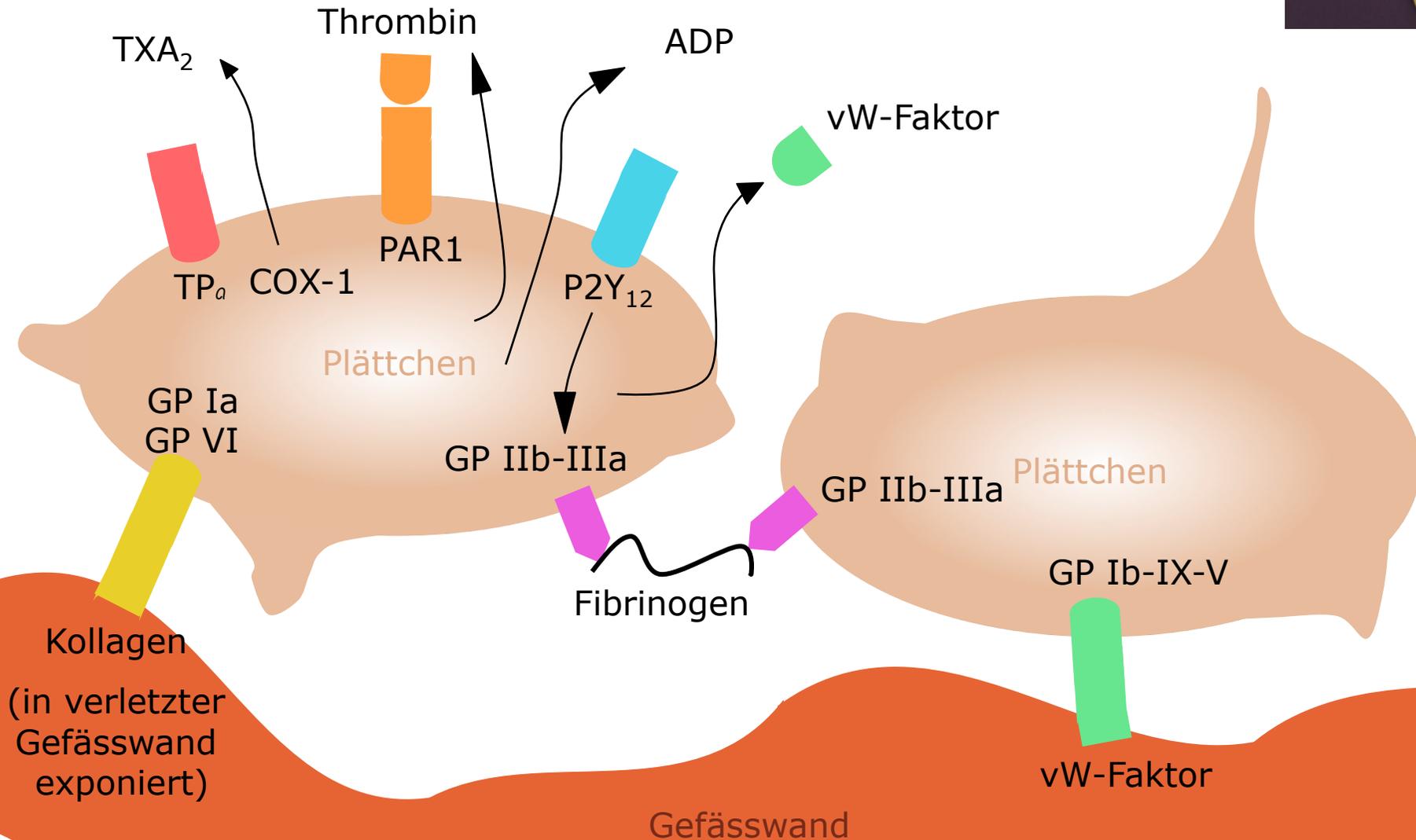
# Thrombozyten

- Bildung im Knochenmark, Lebensdauer ca. 10 Tage
- Erkennen Verletzung in Gefäßwand – „first aid“
- Anlagerung an verletzte Stelle und Aktivierung



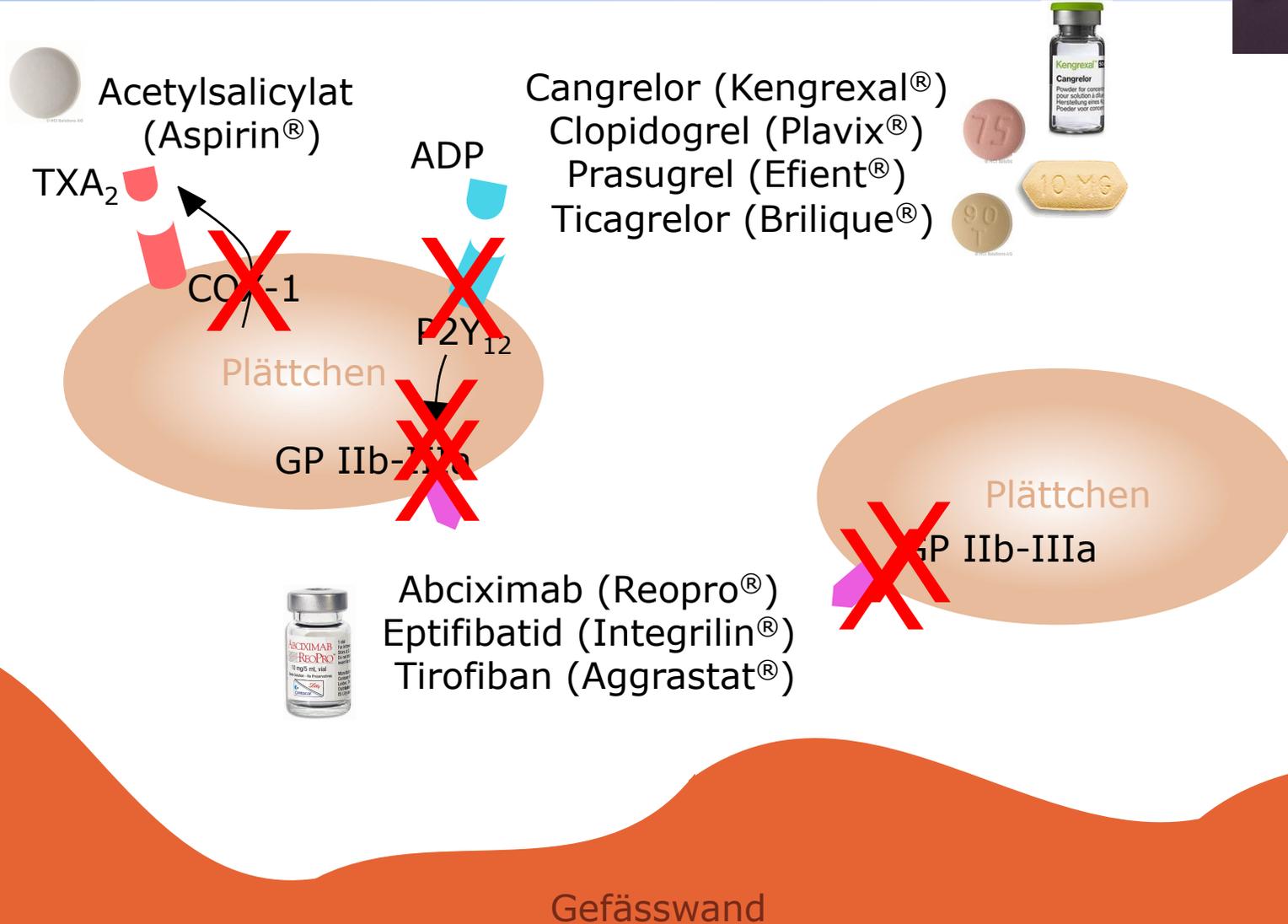
- Formveränderung, Freilassen von Aktivatoren (ADP, TxA2, Epinephrin, Thrombin)
    - > Aktivieren weiterer ruhender Thrombozyten
  - Bereitstellen/ Aktivieren von Oberflächenrezeptoren („Anker“), Anlagerung an Gefäßwand (Adhäsion) und aneinander (Aggregation) > **provisorisches Gerinnsel**
  - Aktivierung des Gerinnungssystems
-

# Ausgewählte Rezeptoren für Aktivierung/ Anlagerung

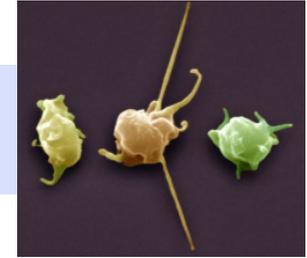




# Thrombozytenaggregationshemmer: blockieren Rezeptoren/ Signalwege der Thrombozyten



# Thrombozytenaggregationshemmer: blockieren Rezeptoren/ Signalwege der Thrombozyten



Acetylsalicylat

TXA<sub>2</sub>

Cangrelor (Kengrexal®)



andere Medikamente können über diese/ andere Mechanismen Plättchenfunktion zusätzlich beeinträchtigen (Schmerzmittel, Medikamente gegen Depression etc.)

- berücksichtigen sofern bereits Therapie mit Plättchenhemmer oder Antikoagulation erfolgt

Gefäßwand

# Thrombozytenaggregationshemmer



- Wirkung im **arteriellen** System (Thrombozyten sind Hauptakteure bei arteriellen, weniger bei venösen Thromboembolien)
- Je nach Substanz reversible oder irreversible, schwache oder starke Hemmung der Plättchenfunktion („Qualität“), im Normalfall kein Einfluss auf Quantität
- Halbwertszeiten unterschiedlich:
  - Bei reversibler Hemmung Stunden bis Tage
  - Bei irreversibler Hemmung entsprechend Lebenszeit der Plättchen ca. 1 Woche
- Absetzen vor Interventionen sofern aus medizinischer Sicht nötig:
  - Aspirin cardio, Plavix etc.: ASS 10d, Plavix 5-7d etc.
  - „Rheumamittel“ = NSAR (z.B. Ponstan, Voltaren, Irfen etc.): 1-3 Tage

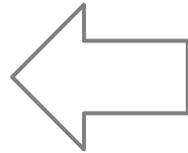
## Thrombozytenaggregationshemmer: Gegenmittel?



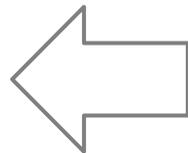
- Kein spezifisches Gegenmittel
- Beheben der Blutungsursache; bei **schweren** Blutungen:
- Transfusion von Spender-Thrombozyten (können jedoch auch durch immer noch zirkulierenden Thrombozytenaggregationshemmer gehemmt werden)
- Optimierung des Gerinnungssystems z.B. durch Gabe von Gerinnungsfaktoren nach Bedarf (Verbrauch bei massiver Blutung)



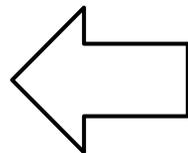
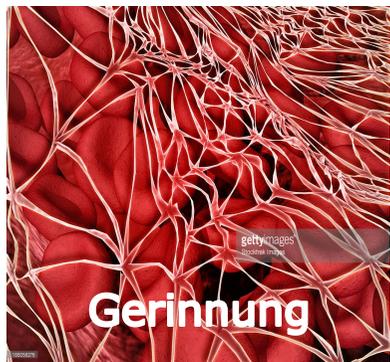
# Ansatzpunkte anti-thrombotischer Behandlung



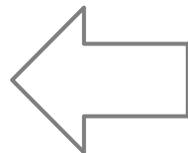
**Verminderung/ Vermeiden von Risikofaktoren**  
(Blutstau/ Stase, Turbulenzen im Blutstrom, gewisse Blutkrankheiten, Rauchen, hoher Blutdruck, hohes Cholesterin, Diabetes, etc.)



**Plättchenhemmer**  
(Thrombozytenaggregationshemmer)

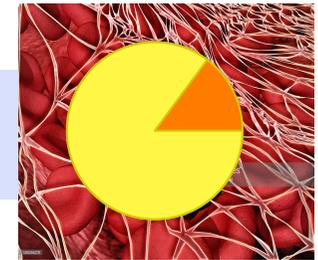


**Gerinnungshemmer**  
(Antikoagulantien)



**Fibrinauflösende Medikamente**  
(Fibrinolytika)

# Gerinnungssystem - Gerinnungsfaktoren

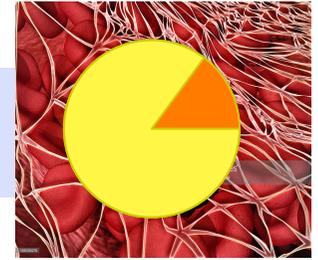


- Produktion in der Leber, F II, VII, IX, X Vitamin K-abhängig
- Meist Serinproteasen, stetige Zirkulation im Blut in inaktiver Form

FACTOR NUMBER	FACTOR NAME	NATURE	SOURCE	PATHWAY; FUNCTION
I	Fibrinogen	Plasma protein	Liver	Common pathway; converted to fibrin (insoluble weblike substance of clot)
II	Prothrombin	Plasma protein	Liver*	Common pathway; converted to thrombin (converts fibrinogen to fibrin)
III	Tissue factor (TF)	Plasma glycoprotein	Tissue cells	Activates extrinsic pathway
IV	Calcium ions (Ca <sup>2+</sup> )	Inorganic	Plasma	Needed for essentially all stages of coagulation process; always present
V	Proaccelerin	Plasma protein	Platelets	Common pathway
VI†				
VII	Proconvertin	Plasma protein	Liver*	Both extrinsic and intrinsic pathways
VIII	Antihemophilic factor (AHF)	Plasma protein	Lung capillaries	Intrinsic pathway; deficiency results in hemophilia A
IX	Plasma thromboplastin component (PTC)	Plasma protein	Liver*	Intrinsic pathway; deficiency results in hemophilia B
X	Stuart factor	Plasma protein	Liver*	Common pathway
XI	Plasma thromboplastin antecedent (PTA)	Plasma protein	Liver	Intrinsic pathway; deficiency results in hemophilia C
XII	Hageman factor	Plasma protein; activated by negatively charged surfaces (e.g., glass)	Liver	Intrinsic pathway; activates plasmin; initiates clotting in vitro; activation initiates inflammation
XIII	Fibrin stabilizing factor (FSF)	Plasma protein	Liver, bone marrow	Cross-links fibrin, forming a strong, stable clot

Adaptiert aus Pearsons Education Inc.; \*Synthese Vitamin K-abhängig; † Faktorenummer nicht mehr gebräuchlich (entspricht Faktor V)

# Gerinnungssystem - Gerinnungsfaktoren



Aktivierung der Gerinnungsfaktoren durch

- Gefässverletzung
- Kontakt mit „fremder“ Oberfläche
- aktivierte Thrombozyten etc.



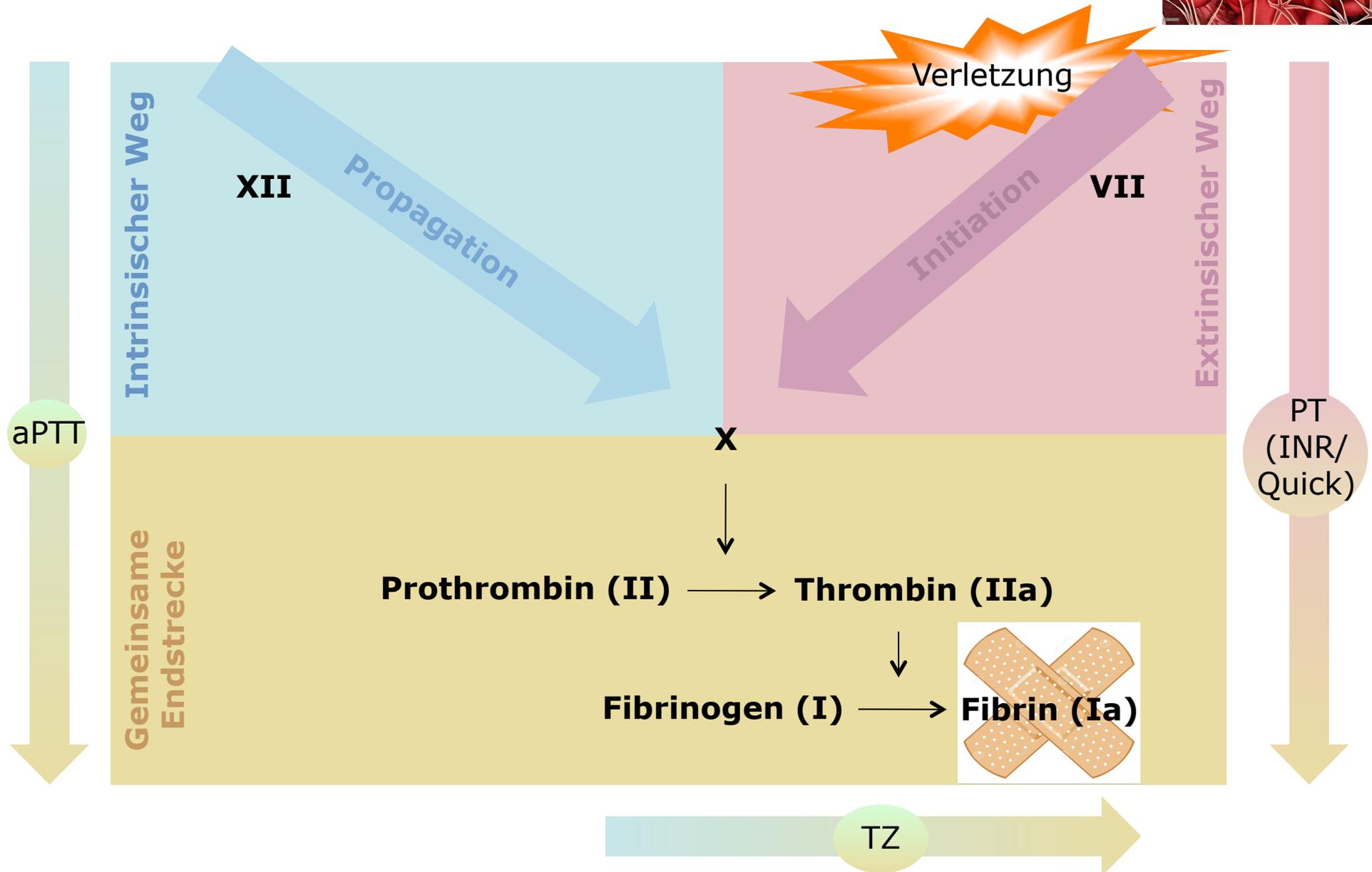
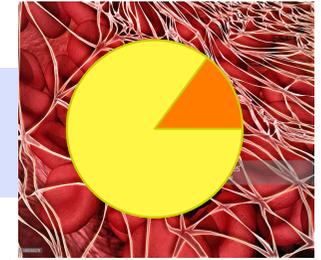
- kaskadenförmige Aktivierung weiterer Gerinnungsfaktoren durch Spaltung



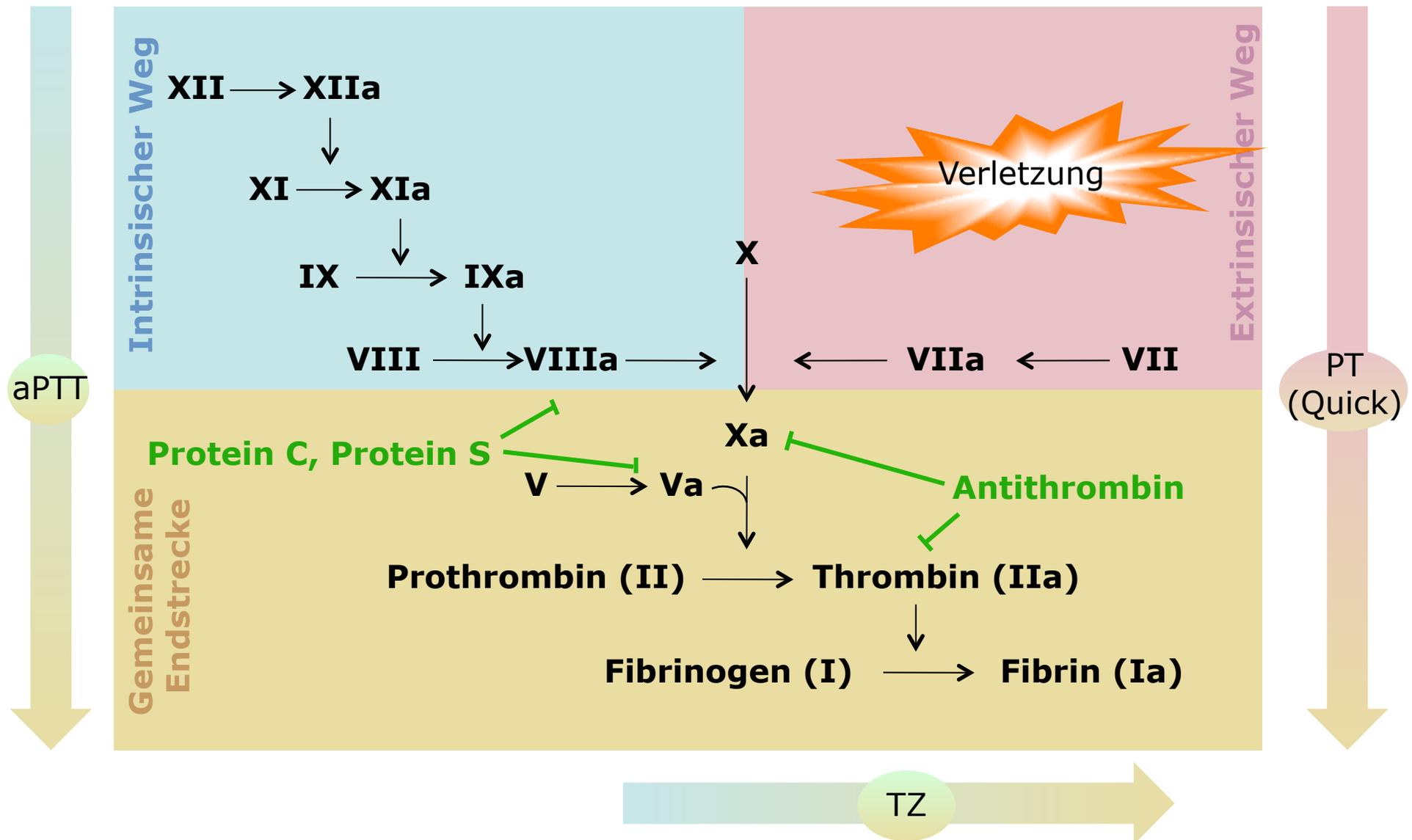
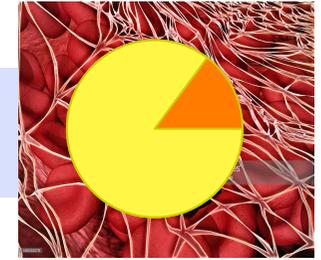
- Bildung des körpereigenen „Klebstoffes“ Fibrin
  - > Stabilisierung des Thrombozytenpfopfes
  - > **definitives Gerinnsel**



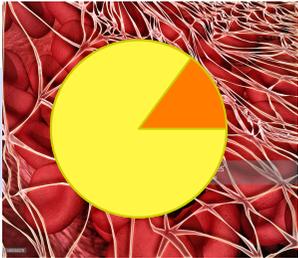
# Gerinnungssystem



# Gerinnungssystem



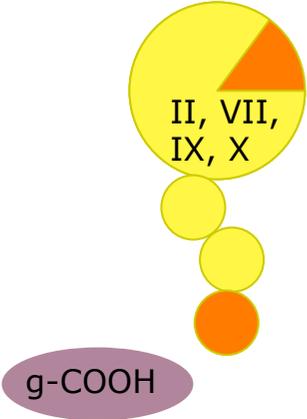
# Gerinnungshemmer



## Indirekt

## Direkt

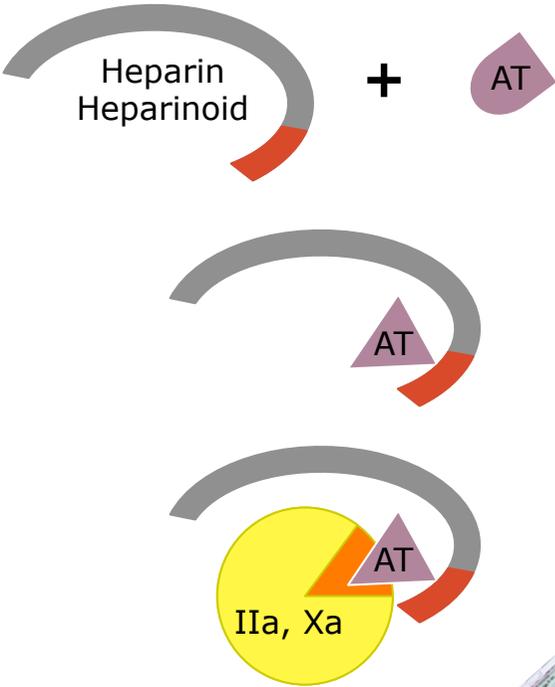
via VKORC1  
und g-COOH  
an Gla-Domäne



Vitamin K  
Antagonisten



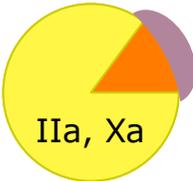
via Antithrombin  
am aktiven Zentrum



Heparine  
Heparinoide



am aktiven  
Zentrum

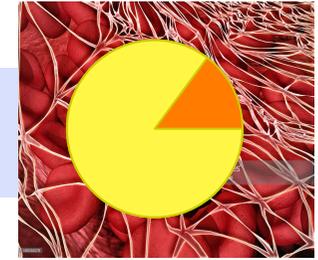


Hirudine  
DOAKs



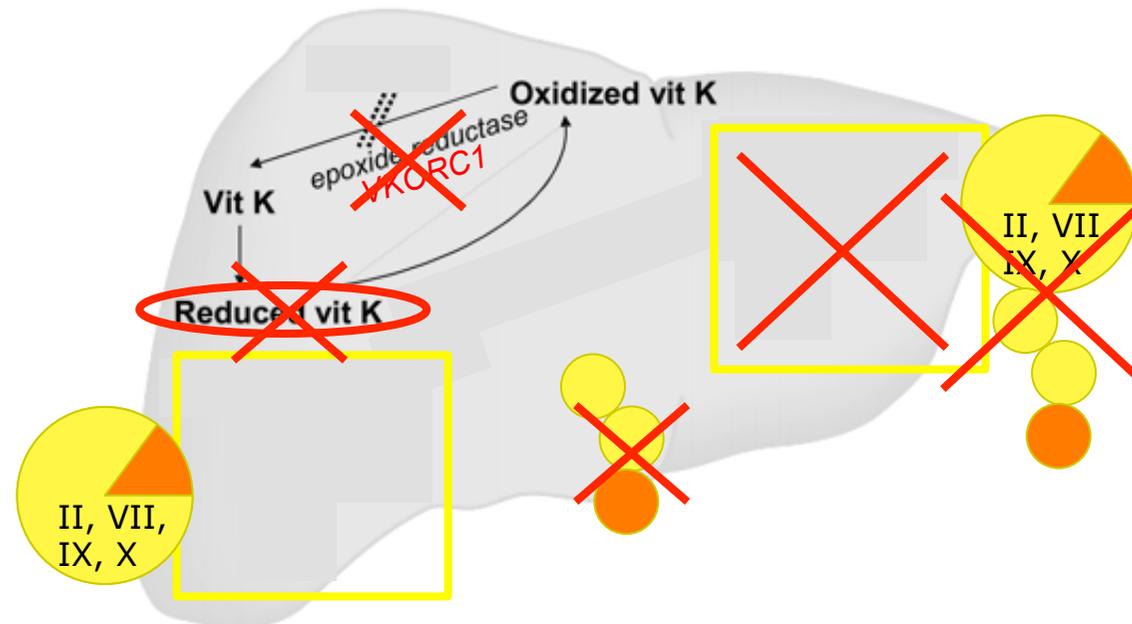
 Pentasaccharid-Struktur; AT: Antithrombin

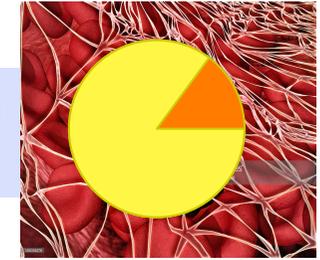
# Vitamin K-Antagonisten



- Vitamin K Stoffwechsel
- Angriffspunkt der Vitamin K-Antagonisten in der Leber:

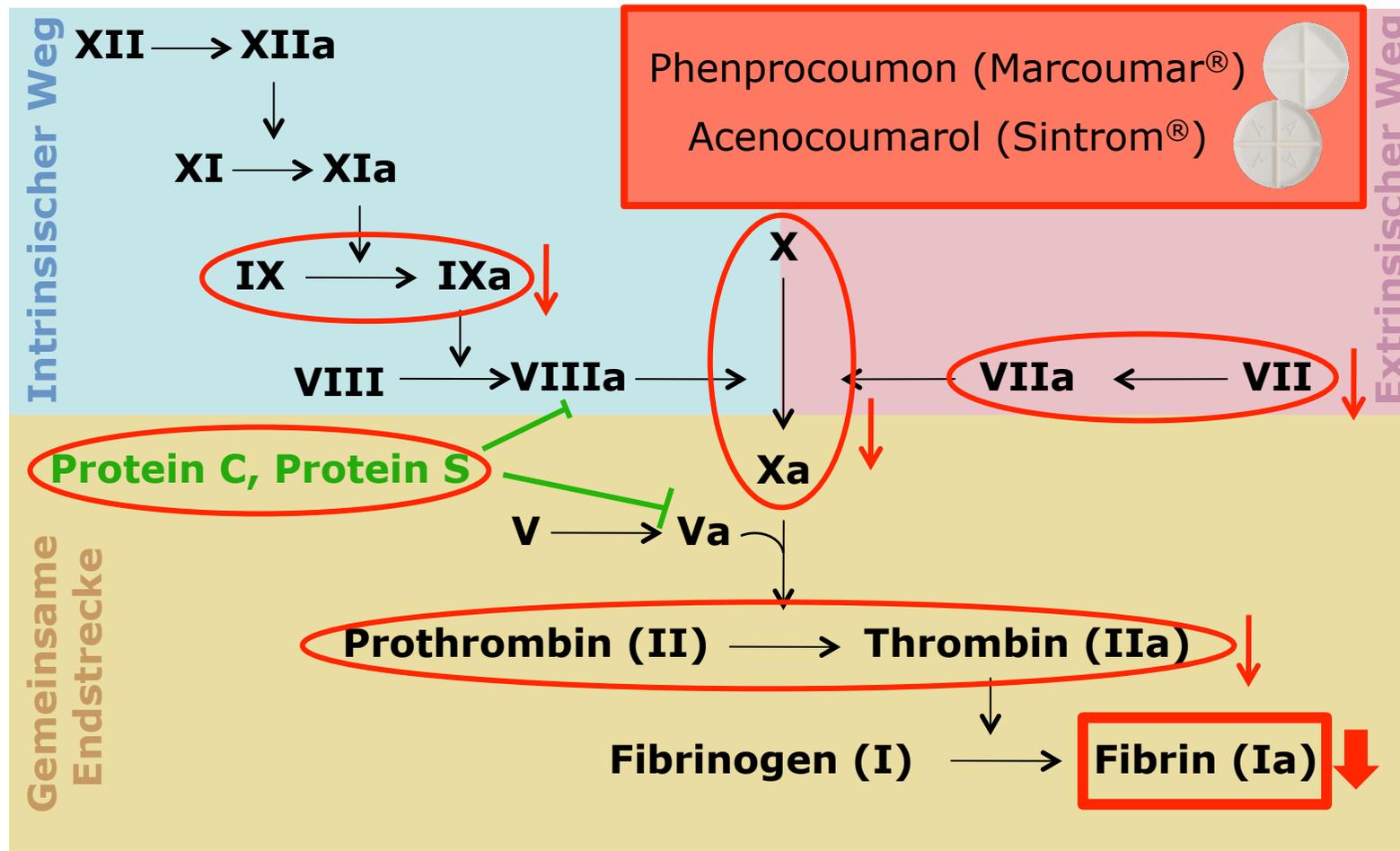
**Phenprocoumon (Marcoumar®)**  
**Acenocoumarol (Sintrom®)**





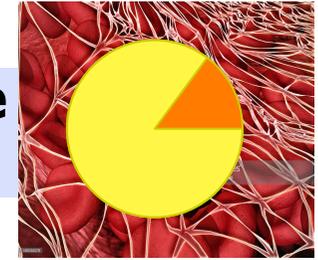
# Indirekte Gerinnungshemmer: Vitamin K-Antagonisten Wirkmechanismus und Gegenmittel

- Verminderte Produktion aktivierter Gerinnungsfaktoren II, VII, IX, X sowie der Gerinnungsinhibitoren Protein C und Protein S

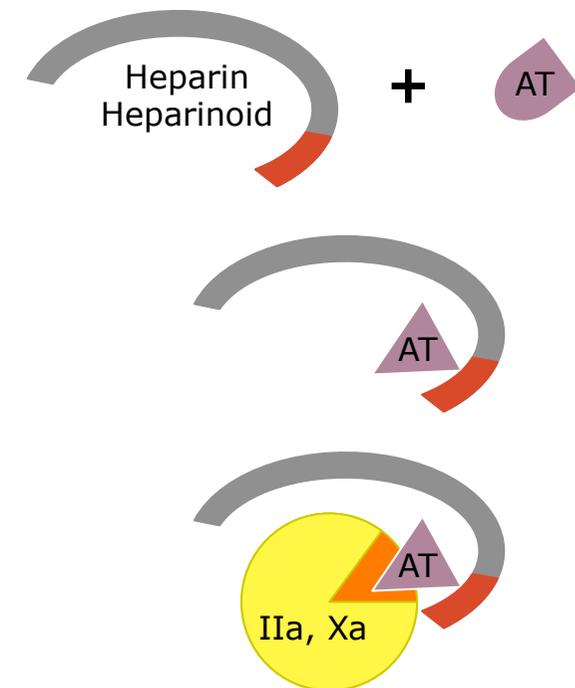


# Indirekte Gerinnungshemmer: Heparine/Heparinoide

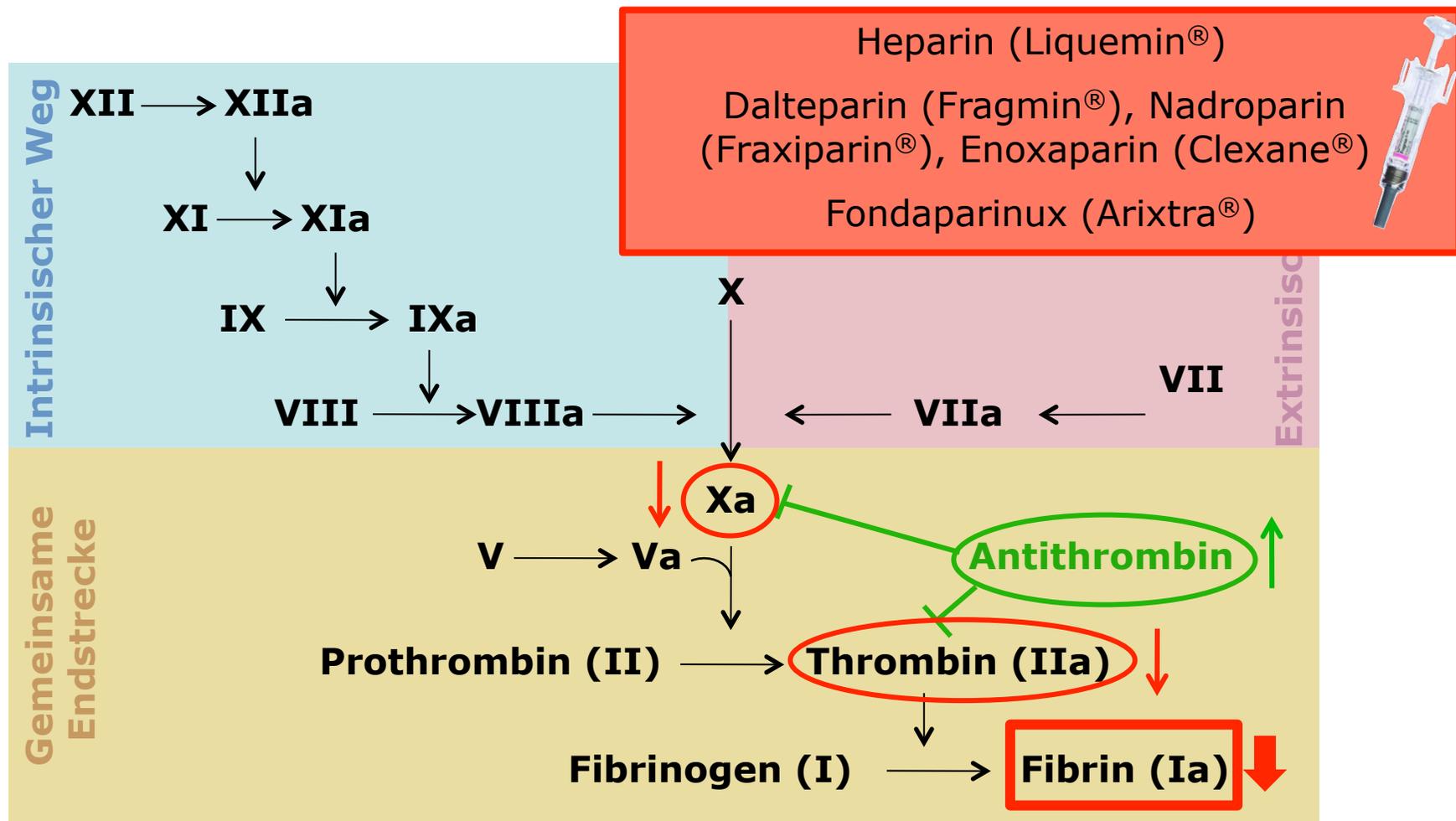
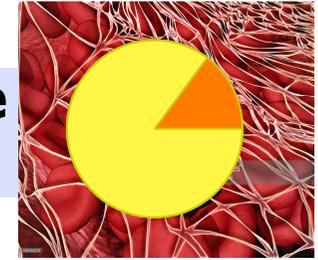
## Wirkmechanismus

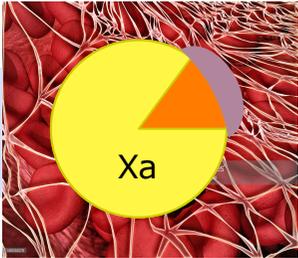


- UFH/ NMH: GAG -Extrakte aus Schweinedarm, Rinderlunge;  
Herstellung von NMH aus UFH
- Fondaparinux: künstlich hergestellt
- Pentasaccharid-Struktur bindet AT und verstärkt dessen inaktivierende Wirkung auf Xa und IIa 1000x
- Für Bindung und Inaktivierung gewisse Länge nötig:  
5 MS für Xa, 18 MS für IIa
  - UFH (ca. 40 MS): hemmt Xa und IIa
  - NMH (ca. 15 MS): hemmen v.a. Xa
  - Fondaparinux (5 MS): hemmt ausschliesslich Xa



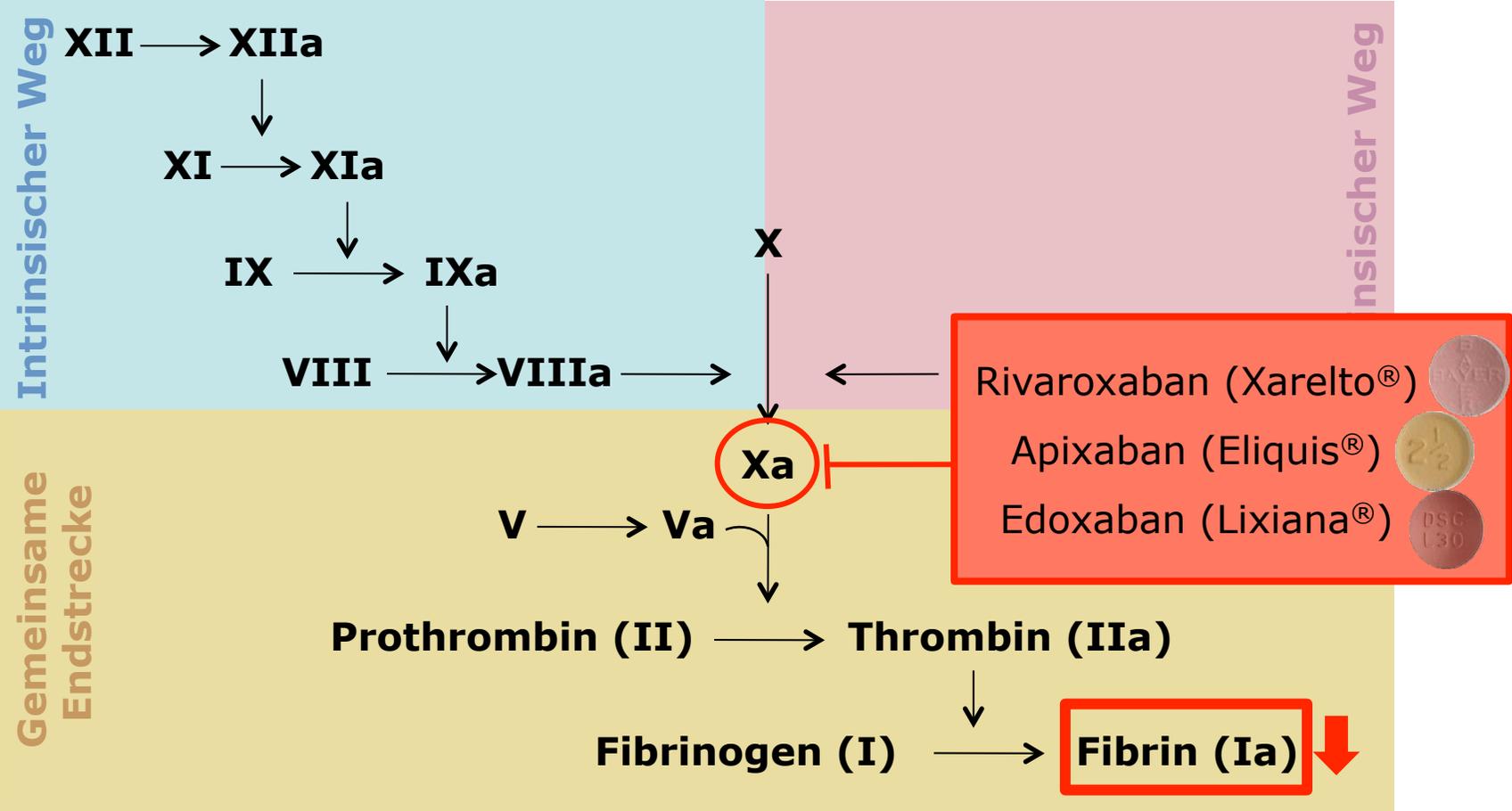
# Indirekte Gerinnungshemmer: Heparine/Heparinoide Wirkmechanismus, Gegenmittel



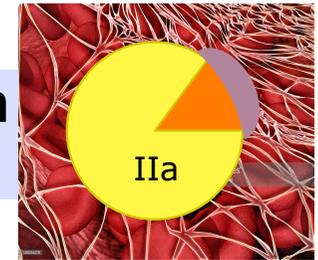


# Direkte Gerinnungshemmer: direkte Xa-Inhibitoren Wirkmechanismus und Gegenmittel

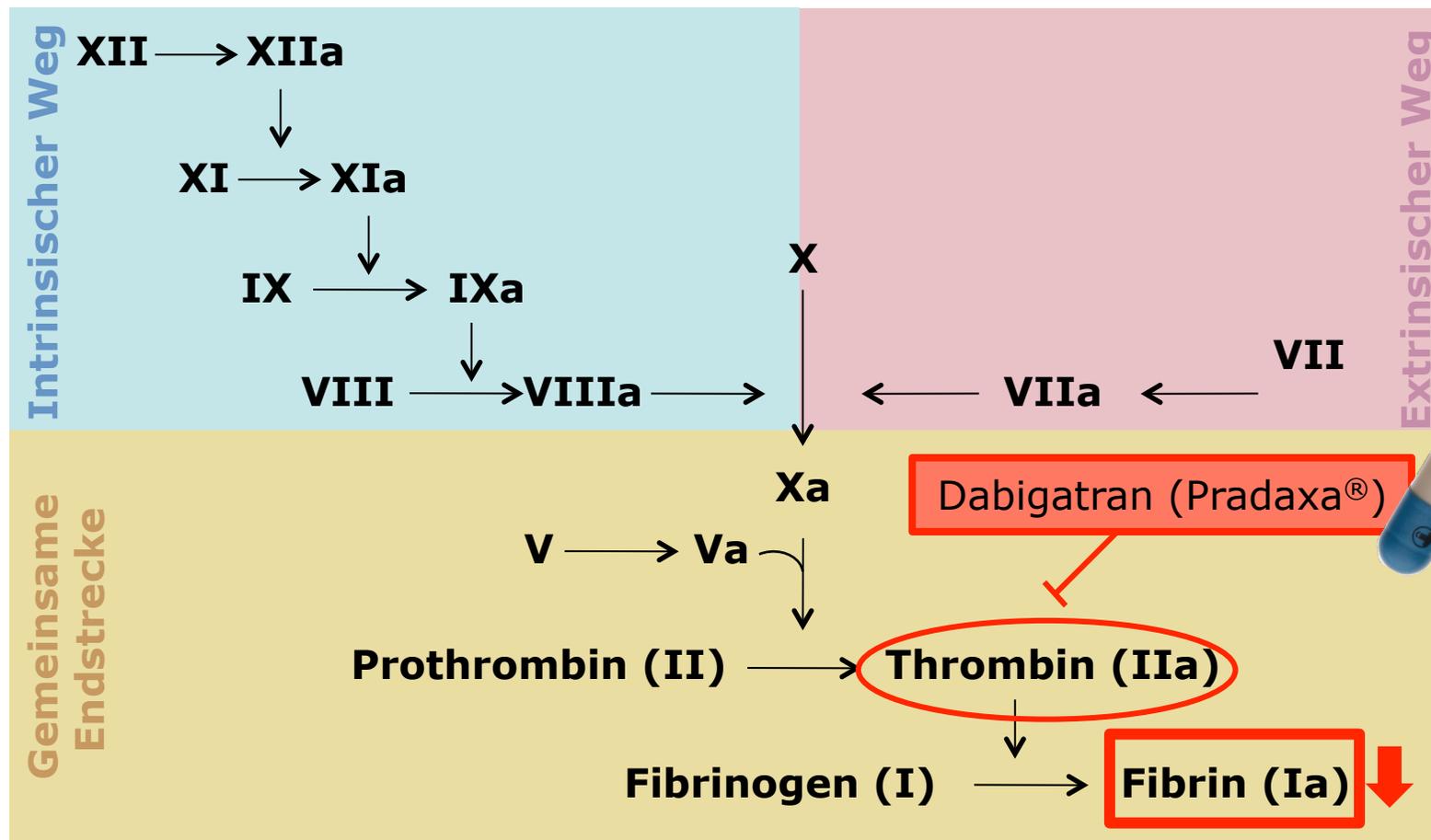
- Hemmen direkt aktivierten Faktor X
- Gegenmittel: modifiziertes Xa-Protein Andexanet alpha (noch nicht zugelassen)



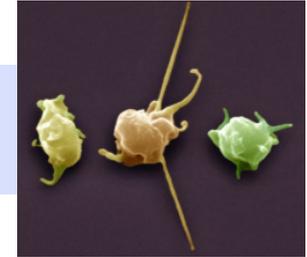
# Direkte Gerinnungshemmer: direkte IIa-Antagonisten Wirkmechanismus, Gegenmittel



- Hemmen direkt aktivierten Faktor II (= Thrombin),  
hemmen hierüber auch Thrombozyten
- Gegenmittel: mAK Idarucizumab (Praxbind® CH: zugelassen)



# Thrombozytenaggregationshemmer (TZA), orale Antikoagulantien (OAK)



- Absetzen vor Operation ja oder nein?
  - > Je nach Thromboserisiko ohne TZA/ OAK und Blutungsrisiko des Eingriffs

		Thromboserisiko des Patienten	
		niedrig	hoch
Blutungsrisiko des Eingriffs	niedrig	Absetzen/ Bridging oder weitergeben	Absetzen/ Bridging oft gefährlicher als weitere Gabe
	hoch	Absetzen/ Bridging oft weniger gefährlich als weitere Gabe	Sowohl absetzen/ Bridging als auch weitere Gabe gefährlich



**Danke für Ihre Aufmerksamkeit!**