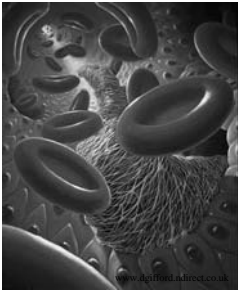

 HEINRICH HEINE
 UNIVERSITÄT
 DÜSSELDORF
 Universitätsklinikum



Orale Antikoagulation

Welche Medikamente, welche Interaktionen?

Prof. Dr. Georg Kojda
 Fachpharmakologe,
 Fachapotheker für Arzneimittelinformation
 Fortbildungsbeauftragter AKMR

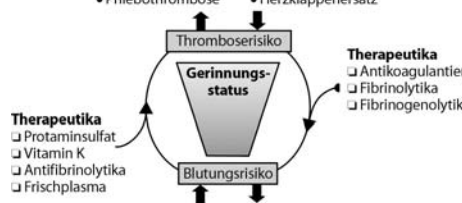
Institut für Pharmakologie
 und Klinische Pharmakologie

kojda.de

Blutgerinnung und Fibrinolyse

- Herzinfarkt
- arterielle Thrombose
- Lungenembolie
- Phlebothrombose

- Unfälle
- Operationen
- Vorhofflimmern
- Herzklappenersatz



aus: Kojda, G. Pharmakologie Toxikologie Systematisch, 2002

Blutgerinnung und Fibrinolyse

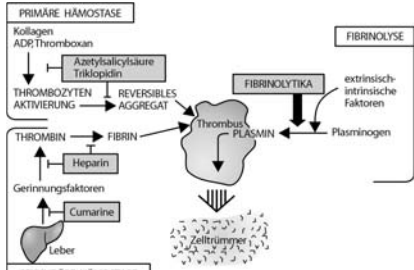
PRIMÄRE HÄMOSTASE

Kollagen, ADP, Thromboxan → THROMBOZyTEN AKTIVIERUNG → REVERSIBLES AGGREGAT

Azetylsalicylsäure, Triklolidin → THROMBOZyTEN AKTIVIERUNG

FIBRINOLYSE

extrinsisch-intrinsische Faktoren → Plasminogen → Plasmin → FIBRINOLYTIKA



aus: Kojda, G. Pharmakologie Toxikologie Systematisch, 2002

Blutgerinnung und Fibrinolyse

Die sekundäre Hämostase

Gerinnungsfaktor-System führt zur irreversiblen Thrombusbildung

Aktivierung durch:

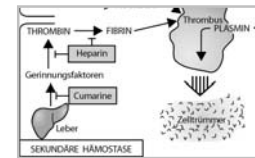
- 1) Gewebsverletzung (extrinsisch)
- 2) aggregierende Thrombozyten (intrinsisch)

Prothrombin:

- 1) plasmatisches α_2 -Globulin
- 2) Bildung in der Leber (Vitamin K, Phytomenadion)

Thrombin

- 1) ist eine Peptidase
- 2) spaltet Arginin-Glycin-Bindungen im Fibrinogen (I)
- 3) setzt dadurch Fibrinmonomere frei
- 4) wird durch Antithrombin III gehemmt (Heparin-Katalyse)



aus: Kojda, G. Pharmakologie Toxikologie Systematisch, 2002

Blutgerinnung und Fibrinolyse

Aktivierung (mehrere Faktoren)

↓

Prothrombin (II) → Thrombin

← Calcium (IV) Stuart-Power-Faktor (Xa)

↓

Thrombin

↓

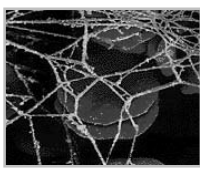
Polymerisation der Fibrinmonomere

↓

Verkürzung der Fibrinfäden (Retraktion)

↓

irreversibles Aggregat



kojda.de

Orale Antikoagulation


Indirekte Antikoagulantien (Cumarine)

Warfarin

Phenprocoumon

(Coumadin®)

(Marcumar®)



kojda.de

GK **Indirekte Antikoagulantien (Cumarine)**

Weißer Steinklee (Melilotus albus) (sweet clover) Vergiftungen von Weidevieh verursachte schwere Blutungsneigung

Pflanzeninhaltsstoff

synthetischer Wirkstoff

chemical structures: coumarin, warfarin

www.kojda.de

GK **Indirekte Antikoagulantien (Cumarine)**

Cumarine sind häufig eingesetzte Arzneimittel

Phenprocoumon

- im Jahr 2003 Verordnung von 255 Mio. DDDs (davon Warfarin 2,0 Mio DDDs)
- Gesamtumsatz ca. 50 Mio € (kostengünstig)

Zum Vergleich:
niedermolekulare Heparine: 47 Mio DDDs zu 230 Mio €

chemical structure: phenprocoumon

www.kojda.de

GK **Indirekte Antikoagulantien (Cumarine)**

Cumarine hemmen die hepatische Synthese von Gerinnungsfaktoren

- Vitamin K ist Kofaktor eines mikrosomalen Enzymsystems
- carboxyliert Gerinnungsfaktoren (Aktivierbarkeit)
- dabei oxidiertes Vitamin K kann nicht wieder reduziert werden
- Prothrombin (Faktor II), die Faktoren VII, IX und X, sowie die Gerinnungsproteine C und S

www.kojda.de

GK **Indirekte Antikoagulantien (Cumarine)**

Wirkungen

- **Vitamin K Synthesehemmer** (Halbierung der hepatischen Gerinnungsfaktorsynthese sezernierte Faktoren nur eingeschränkt biologisch aktiv)
- **antithrombotische Wirkung** (erhöhte Blutungsneigung)
- **verzögerter Wirkungseintritt (36-72 h)** (Einstellung langwierig, lange Halbwertszeit: Warfarin 50 h, Phenprocoumon 150 h)
- **hohe Plasmaproteinbindung** (Arzneimittelinteraktionen)

www.kojda.de

GK **Indirekte Antikoagulantien (Cumarine)**

EDTA → Zentrifugation → Phospholipide, Kaolin, Al₂(SO₄)₃ → aPTT
Citrat → Zentrifugation → Ca²⁺ → Thromboplastin, Hirudin und Pankginsäure und Gewebefaktoren → PT (Quick)

Heparine ↑
Cumarine ↓

International Normalized Ratio (INR) = $\frac{\text{Thromboplastinzeit (Patientenplasma)}}{\text{Thromboplastinzeit (Kontrollplasma)}}$

Bei international standardisierter Thromboplastinaktivität (WHO) flächenspezifischer Umrechnungsfaktor zum INR

| | | | | | | |
|-------|-----|------|------|------|------|-----------------|
| Quick | 100 | 50 | 33 | 25 | 20 | 13 |
| INR | 1.0 | 1.74 | 2.55 | 3.42 | 4.36 | 7.39 (Uni Jena) |

INR bei den meisten Indikationen bei 2-3 einstellen. INRs > 4 vermeiden!

www.kojda.de

GK **Indirekte Antikoagulantien (Cumarine)**

Indikationen

Prophylaxe von Thrombose und Embolien

- tiefe Venenthrombosen
- Lungenembolie
- Thrombosen bei Vorhofflimmern (Apoplex)
- Thrombosen bei Herzkrankungen (Mitralklappenstenose, Kardiomyopathie, chronische Herzinsuffizienz)
- Rezidivprophylaxe Myokardinfarkt (Reserve)
- Thrombosen bei Herzklappenersatz (**INR 3-4**)
- 6-24 Monate Therapiedauer

www.kojda.de

GK **Indirekte Antikoagulantien (Cumarine)**

Kontraindikationen

| |
|---|
| Erkrankungen mit erhöhter Blutungsneigung bzw. der Gefahr plötzlicher Blutungen |
| Schwangerschaft |

Besondere Vorsicht bei

| |
|--------------------------------|
| Stillzeit |
| Lumbalpunktion, i.m.-Injektion |
| Alkoholisimus |
| Anfallsleiden |
| mangelnder Compliance |


Hinweis

| |
|---|
| Aufhebung der Cumarinwirkung durch Vollblut, Frischplasma oder Vitamin K ₁ |
|---|

kojda.de

GK **Indirekte Antikoagulantien (Cumarine)**

Therapieprobleme


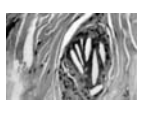


- **Nebenwirkungen**
(Blutungen, gastrointestinale Störungen, Leberparenchymschäden, Hautreaktionen)
- **Arzneimittelinteraktionen**
(Blutungsrisiko erhöht)
- **Therapieversager**
(unzureichende INR-Einstellung)

kojda.de

GK **Indirekte Antikoagulantien (Cumarine)**

**Purple-Toes-Syndrom
Cholesterinkristallembolie**


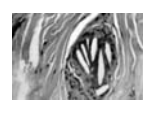
- **Patient 75 J.,m.,**
Hypertonie, **Hypercholesterolämie**, Raucher, Zustand nach femoropoplitealem Bypass
- **Arzneimittel**
Nitrendipin 20 mg, 1 - ½ - 1
Piretanid 6 mg, 1 - 0 - 1
Phenprocoumon 3 mg, 0 - 0 - ½
- **Kasuistik**
Symptombeginn 2 Tage nach oraler Antikoagulation
starke Schmerzen
Umstellung auf Standardheparin
Umstellung auf 100 mg ASS
Entlassung
2 Tage später erneute Aufnahme und Verlegung
letaler Verlauf

aus: Thiele E, Zabel M, Haut 2003;14(6):241-245

kojda.de

GK **Indirekte Antikoagulantien (Cumarine)**

**Purple-Toes-Syndrom
Cholesterinkristallembolie**

- sehr seltene Nebenwirkung
- stark schmerzhaft
- teilweise nekrotisch
- beruht auf Cholesterinkristallen aus ulzerierenden Plaques
- Freisetzung aus Plaques durch antithrombotische Wirkung begünstigt
- Auslöser absetzen, Schmerztherapie

aus: Thiele E, Zabel M, Haut 2003;14(6):241-245

kojda.de

GK **Indirekte Antikoagulantien (Cumarine)**

Fallbeispiel Cumarin-Resistenz

Diagnose:

- Schwere koronare 3-Gefäß-Erkrankung mit hochgradig eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion
- Obstetrische Herzschwäche, keine Stenose
- Plämonarische Hypertonie bei bekannter COPD
- Zustand nach ORSA-Besiedlung in Nase, Trachealabsatz net und beiden Lungen
- Zustand nach akutem Myokardinfarkt nach Kontrastmittelgabe und vorbestehender kompensierter Fibrinolyse
- Respiratorische Insuffizienz mit Intubationsanforderung am 20.10.2005 bis zum 12.11.2005 via Trachealsonde
- CVHM von 30.10.2005 bis zum 02.11.2005
- Schwere arterielle Hypertonie
- Heparininduzierte Thrombocytopenie Typ II
- COPD
- Diabetes mellitus Typ II (Insulinpflichtig)
- Aspirin
- Enalapril
- Zweiwöchige Kortikosteroidtherapie
- Obstruktion und Katarakt beidseitig
- Cholelithiasis
- Kontrastmittelallergie
- Hypothyreose

Patient, 56 Jahre, mit schweren kardiovaskulären Erkrankungen

Die Gabe von Coumadin® führt nicht zur gewünschten Einstellung des INR von 2,5.

Welche Ursachen könnten zugrunde liegen?

kojda.de

GK **Indirekte Antikoagulantien (Cumarine)**

Eine Arzneimittelinteraktion?

Systemisch wirksame Medikation

| | |
|--------------------|---------------------------|
| Pantozol | 20 mg |
| Ramipril | 10 mg |
| Hydrochlorothiazid | 25 mg |
| Amlodipin | 10 mg |
| Clonidin | 0,9 mg |
| Spirolacton | 75 mg |
| ISDN retard | 80 mg |
| Torasemid | 10 mg |
| Molsidomin retard | 8 mg |
| Iscover | 75 mg |
| Lepirudin | 50 mg |
| L-Thyroxin | 0,15 mg |
| Haldol-Janssen | 2 mg |
| Afonilum retard | |
| Actraphane | 20/80 Penfill 100 I.E./ml |
| Actrapid | 40 I.E./ml |

Kann es bei der gegebenen Medikation dazu kommen, dass die Gabe von Coumadin® nicht zur gewünschten Einstellung des INR von 2,5 führt?

kojda.de

GK Indirekte Antikoagulantien (Cumarine)

Trotz der vielen verschiedenen Arzneimittel liegt nach der **ABDA Datenbank** keine schwerwiegende Interaktion vor!

kojda.de

GK Indirekte Antikoagulantien (Cumarine)

Schwerwiegende Interaktionen

Phenprocoumon + Salicylate (hochdosiert), Streptokinase (u.a.)

STOP

Verminderung der Wirksamkeit → Erhöhung der Toxizität

Gefährdung des Patienten
(Gefahr von Blutungen)

kojda.de

GK Indirekte Antikoagulantien (Cumarine)

Hereditäre Veränderungen der Effektivität von Cumarinen

- **CYP 2C9 Polymorphismen** (vermehrte Wirkung wegen geringerem Metabolismus)
- **VKORC1 Polymorphismen** (Resistenz gegen Cumarine wegen schlechterer Bindung)

kojda.de

GK Indirekte Antikoagulantien (Cumarine)

Erst kürzlich erfolgte die Entdeckung einer wichtigen Komponente des mikrosomalen hepatischen Enzymsystems „Vitamin K Epoxid Reduktase Multiproteinkomplex (VKOR)“

Die Untereinheit 1 von VKOR

VKORC1

ist das Zielprotein von Cumarinen (Nature 2004;427:537)

kojda.de

GK Indirekte Antikoagulantien (Cumarine)

Das neu entdeckte Protein VKORC1 ist im sarkoplasmatischen Retikulum (SR) lokalisiert

Durch die Überlagerung von rot markiertem sarkoplasmatischem Retikulum (SR) und dem grün markierten VKORC1 erscheint das SR gelb.

(nach: Nature 2004;427:537)

kojda.de

GK Indirekte Antikoagulantien (Cumarine)

VKORC1 Mutationen können sowohl die Synthese von Vitamin K als auch die Wirkung von Warfarin hemmen

| Warfarin [µM] | Wildtyp [%] | Va45Ala [%] | Tyr139Cys (Ratte) [%] |
|---------------|-------------|-------------|-----------------------|
| 0 | 20 | 10 | 10 |
| 10 | 10 | 5 | 10 |
| 20 | 5 | 5 | 10 |
| 40 | 2 | 5 | 10 |
| 80 | 1 | 5 | 10 |

Transiente Transfektion von VKORC1-cDNA Variationen in HEK293 Zellen (nach: Nature 2004;427:537)

kojda.de

GK **Indirekte Antikoagulantien (Cumarine)**

Vitamin K epoxid reductase, subunit I (VKORC I) (AY587020)
 CDS: 492 bp (163 AS), Verteilung auf 3 Exons

AA Warfarin sensitive
 AG Warfarin resistant
 GG Warfarin resistant (< 5 mg/day)

Val₁₁₇Leu
 Val₁₁₇Met
 Arg₂₁₆Gly
 Arg₂₁₆Trp
 Leu₂₂₂Arg

SNP 3673 (entzsp. -1639) 5' UTR
 SNP 6484 (entzsp. 1173 C→T)
 SNP 9041 (entzsp. 3730 G→A) 3' UTR

Warfarin resistant (> 5 mg/day)
 Warfarin resistant (> 6 mg/day)

kojda.de

GK **Indirekte Antikoagulantien (Cumarine)**

Effekte von VKORC1 Mutationen und CYP 2C9 Mutationen auf die Wirkung von Warfarin existieren unabhängig.

VKORC1- Haplotyp-Gruppen

Haplotyp-Gruppen und notwendige Warfarindosis

(NEJM 2005;352:537)

kojda.de

GK **Indirekte Antikoagulantien (Cumarine)**

Vortragsfolien als PDF entweder im Internet (www.kojda.de) erhältlich oder per email anfordern (kojda@uni-duesseldorf.de)

Aktuelle Pharmakologie in Lehre und Forschung

Pharmakologie Toxikologie Systematisch

Zertifizierte Fortbildung
 Ihre Meinung Forum
 Impressum
 Disclaimer
 Login / Registrierung

kojda.de