

Wirkungsweise alter und neuer Antikoagulanzen

Simon F. Stämpfli^{1,2}, Lars M. Asmis³, Felix C. Tanner^{1,2}

¹Kardiovaskuläre Forschung, Physiologisches Institut, Universität Zürich, Schweiz,

²Klinik für Kardiologie, Universitätsspital Zürich, Schweiz,

³Klinik für Hämatologie, Universitätsspital Zürich, Schweiz.

Schlüsselwörter:

Antikoagulation · Cumarine · Faktor XII · Faktor X · Koagulation · Thrombin · Thrombininhibitoren · Thrombose · Tissue-Faktor

Herz 2008;33:4-12

DOI 10.1007/s00059-008-3065-9

Key Words:

Anticoagulation · Coagulation · Coumarins · Factor XII · Factor X · Thrombin · Thrombin inhibitors · Thrombosis · Tissue factor

Zusammenfassung

Die drei häufigsten Indikationen für eine Behandlung mit Hemmern der plasmatischen Gerinnung sind das Vorhofflimmern, die venöse Thromboembolie und valvuläre Kardiopathien. Aufgrund der Häufigkeit dieser Pathologien kann man davon ausgehen, dass rund 1% der Bevölkerung oral antikoaguliert ist. Ungefähr ein Drittel der auf einer chirurgischen Abteilung hospitalisierten Patienten erhält Vitamin-K-Antagonisten. Somit handelt es sich hierbei um eine Behandlungsmodalität, mit der sowohl Grundversorger und Spezialisten in der Praxis als auch Klinikärzte fortwährend konfrontiert sind. Inhibitoren der Gerinnung haben in vielen Situationen einen großen Nutzen gezeigt, welcher allerdings mit einem erhöhten Blutungsrisiko

bezahlt sein will. Diese Gratwanderung zwischen einem Zuviel und einem Zuwenig der antikoagulatorischen Wirkung ist eine wichtige Herausforderung in der klinischen Arbeit mit Patienten. Die Kenntnis der medikamentösen Gerinnungshemmung zugrundeliegenden Mechanismen ist notwendig, um Indikationen für antikoagulatorische Therapien kritisch evaluieren und deren Management effizient steuern zu können. Im Idealfall muss die Sicherstellung einer ausreichenden Hämostase bei gleichzeitiger Vermeidung thrombotischer Ereignisse das Ziel einer adäquaten Gerinnungshemmung sein. Dieser Artikel soll einen Überblick über das Gerinnungssystem und über etablierte, aber auch neue pharmakologische Angriffspunkte bieten.

Mechanism of Action of Old and New Anticoagulants

Abstract

Atrial fibrillation, venous thromboembolism, and valvular heart disease are the most common indications for treatment with anticoagulants. Regarding the high incidence of these diseases, it can be assumed that about 1% of the population takes oral anticoagulants. Approximately one third of the patients hospitalized in a surgical clinic receive vitamin K antagonists. Hence, general practitioners and specialists in hospitals as well as in private practice are constantly faced with different options of anticoagulatory treatment. In numerous situations, inhibitors of coagulation exhibit a substantial benefit. However, this is

only achieved by accepting an increased risk of bleeding. To walk the tightrope between too much and insufficient anticoagulatory action is an important challenge in clinical practice. Knowledge of the mechanisms underlying pharmacological anticoagulation is crucial in order to evaluate the indications for and efficiently manage anticoagulant therapy. Ideally, the aim of an adequate anticoagulation should be to guarantee sufficient hemostasis in combination with simultaneous prevention of thrombus formation. This article intends to provide an overview of the coagulation system and established as well as novel pharmacological targets.

Das Blutgerinnungssystem Grundlagen

Die Blutgerinnung ist ein komplex regulierter Prozess, der die Interaktion von Gefäßwand, Thrombozyten und plasmatischen Gerinnungsfaktoren erfordert. Sie muss einerseits auf Verletzungen des Gefäßapparats schnell reagieren, um Blutverluste zu minimieren, andererseits das Blut in einem Zustand belassen, in dem eine einwandfreie Zirkulation gewährleistet ist. Die Gerinnung wird durch die kaskadenartige Aktivierung von Gerinnungsfaktoren (Serinproteasen) in Gang gesetzt. Aktivierung bedeutet hierbei, dass ein aktivierter Faktor dank seiner proteolytischen Eigenschaften den nächsten zu aktivierenden Faktor spaltet; das dadurch entstehende Pro-

dukt kann nun eine neue dreidimensionale Struktur annehmen und dadurch selbst proteolytisch aktiv werden. Eine weitere wesentliche Eigenart des Gerinnungssystems ist die für viele Faktoren wichtige γ -Carboxylierung; erst diese Modifizierung erlaubt es den betreffenden Faktoren, Calcium zu binden und dadurch an der Oberfläche aktivierter Zellen – ihrem Wirkort – zu haften.

Bisher wurde das Gerinnungssystem in einen extrinsischen und einen intrinsischen Weg aufgeteilt. Diese Aufteilung der sich in vitro abspielenden Vorgänge ist für das Verständnis sinnvoll, in vivo aber stößt dieses Modell schnell an seine Grenzen. So müssten in der Theorie viele Faktormangelsyndrome eigentlich durch den noch intakten Weg kompensiert

werden, zeigen in der Realität aber ein schweres klinisches Bild mit bedrohlicher Blutungstendenz. Umgekehrt führen andere Mangelsyndrome zu deutlich veränderten Resultaten in Gerinnungsuntersuchungen, während die betroffenen Patienten klinisch unauffällig sind. Aus diesen Gründen stützt sich das aktuelle Verständnis des Gerinnungssystems auf ein zelluläres Modell, welches berücksichtigt, dass die meisten Gerinnungsfaktoren auf der Oberfläche aktivierter Zellen wirken. Dieses Modell wird im Folgenden näher beschrieben.

Die Koagulationskaskade

Bisher wurde davon ausgegangen, dass der hauptsächliche Weg zur Aktivierung der Blutgerinnung in vivo der extrinsische sei; dieser Weg wird ausgelöst, wenn das Blut durch einen Endothelschaden in Kontakt mit dem darunterliegenden Gewebe kommt, welches reich an Tissue-Faktor (TF, früher Thromboplastin genannt) ist (Abbildung 1). Letzterer bildet mit dem im Blut zirkulierenden FVIIa oder FVII einen Komplex, der nun sowohl die Bildung von FIXa als auch von FXa aus ihren inaktiven Vorstufen katalysiert. Ersterer fördert anschließend in Kooperation mit seinem Kofaktor FVIIIa die Aktivierung von FX zu FXa. Dieser wiederum konvertiert – zusammen mit seinem Kofaktor FVa – Prothrombin (FII) zu Thrombin (FIIa), welches seinerseits die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin bewirkt. Der TF/FVIIa-Komplex kann aber auch direkt FX aktivieren, ohne den Umweg über FVIII und FIX zu nehmen. Obwohl sie somit theoretisch umgangen werden könnten, scheint diesen beiden Faktoren in der Praxis doch eine Schlüsselrolle zuzukommen, denn deren Mangel führt zu den bekanntermaßen schweren Hämophilien A und B.

Der intrinsische Weg wird im Prinzip außerhalb des Körpers in Gang gesetzt, sobald Blut mit einer negativ geladenen Oberfläche in Kontakt kommt; dabei kann es sich z.B. um eine Glasfläche oder um Teile einer Herz-Lungen-Maschine handeln. Dieser Kontakt aktiviert FXII und löst damit eine Kaskade aus, welche über FXIa zur Aktivierung von FIX führt und anschließend den gleichen Pfad zur Bildung von Fibrin wie der oben beschriebene extrinsische Weg verwendet [6].

Ein zelluläres Modell

Das Modell der Koagulationskaskade, welches im Reagenzglas nachvollziehbar ist, lässt sich mit vielen klinischen Beobachtungen nicht vereinen. Patienten, welche eine FXII-Defizienz haben, zeigen zwar eine verlängerte partielle Thromboplastinzeit (PTT) und somit eine gestörte Funktion des intrinsischen Wegs,

leiden aber nicht unter einer erhöhten Blutungsneigung. Trotzdem scheint dieser Weg für die Hämostase unentbehrlich zu sein, denn der Mangel an FVIII oder FIX geht, wie erwähnt, mit einer schweren Beeinträchtigung der Hämostase einher. Andererseits stellt sich auch bei einem Mangel an FVII, also einem Defekt des extrinsischen Wegs, eine ernste Blutungstendenz ein, obwohl der intrinsische Weg intakt ist. Damit wird deutlich, dass die beiden Wege in der Realität nicht in der Lage sind – wie es das klassische Kaskadenmodell eigentlich impliziert –, unabhängig voneinander eine funktionierende Hämostase zu gewährleisten.

Modelle, welche die Zelloberflächen, auf denen die relevanten Reaktionen ablaufen, stärker mitberücksichtigen, können die tatsächlichen Vorgänge in vivo allenfalls besser erklären. Solche Modelle [12] teilen die Vorgänge in drei Phasen ein: „Initiation“, „Amplifikation“ und „Propagation“ und gehen davon aus, dass es zwei Gruppen von Zellen gibt, auf deren Oberfläche diese Vorgänge stattfinden: TF-tragende Zellen und Thrombozyten. Dabei ist eine grundlegende Idee, dass diese beiden Zelltypen im Körper getrennt bleiben, bis eine Aktivierung der Koagulation notwendig wird (Abbildung 2).

Initiation. Wie im bisherigen Modell des extrinsischen Wegs kommt es, wenn TF-tragende Zellen mit Blut in Kontakt geraten, zu einer Komplexbildung zwischen dem Transmembranprotein TF und FVIIa; dieser

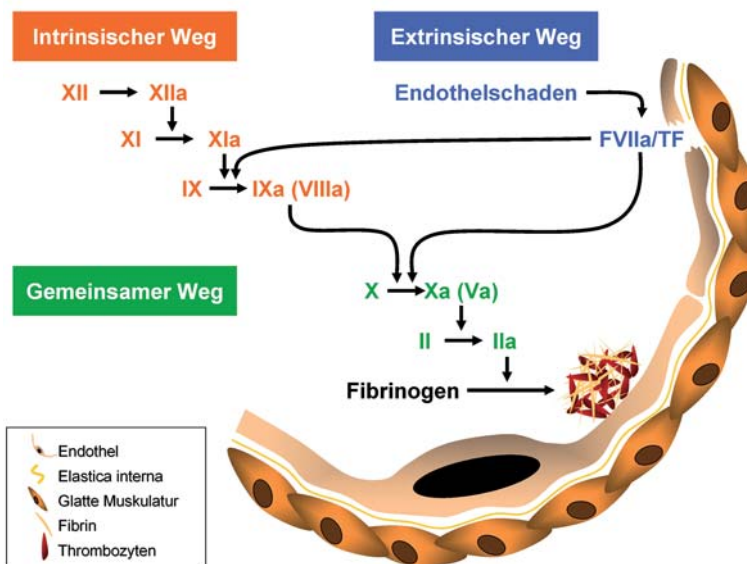


Abbildung 1. Das klassische Modell der Blutgerinnung. Die Bildung von Fibrin kann sowohl über den intrinsischen als auch über den extrinsischen Weg, welche als redundante Systeme nebeneinander bestehen, in Gang gesetzt werden.

Figure 1. Traditional model of coagulation. Fibrin formation can be initiated by either extrinsic or intrinsic pathway which coexist as redundant systems.

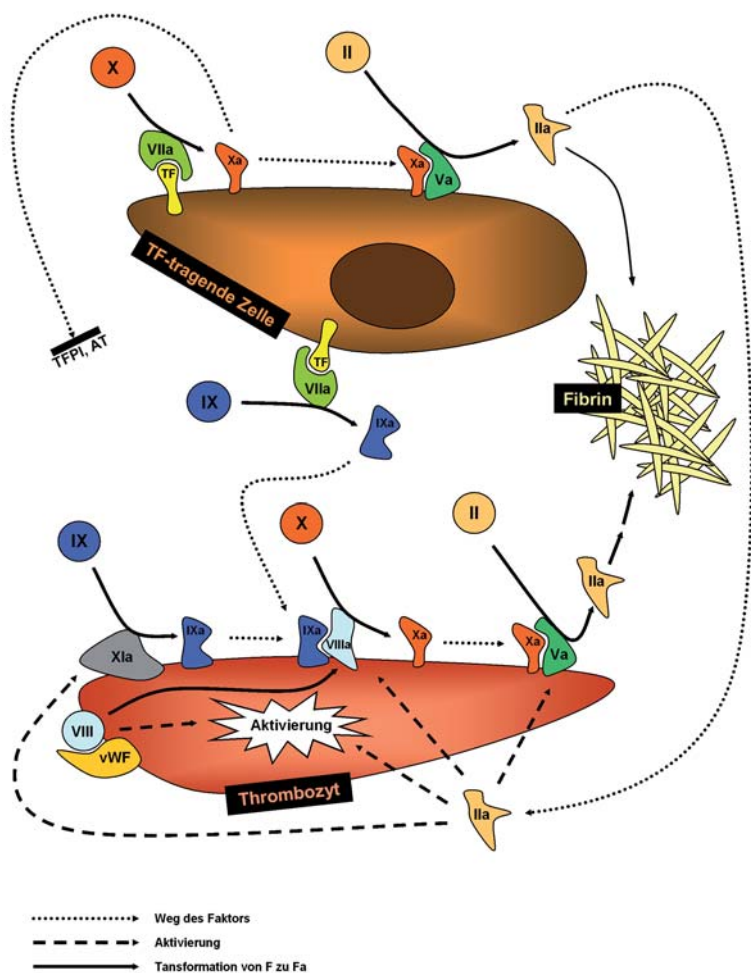


Abbildung 2. Ein neues zelluläres Modell der Blutgerinnungskaskade geht davon aus, dass die verschiedenen Schritte, die schließlich zur Bildung von Fibrin führen, zwingend auf spezifischen Zelloberflächen ablaufen. Der Kontakt von TF-tragenden Zellen mit Gerinnungsfaktoren im Blut führt zur Bildung von Thrombin, welches Thrombozyten sowie diverse Gerinnungsfaktoren auf deren Oberflächen aktiviert. Erst dies führt zur Produktion von ausreichend Fibrin, um eine Hämostase zu ermöglichen.

Figure 2. A novel cellular model of coagulation postulates that the required steps, ultimately leading to fibrin formation, need to take place on specific cell surfaces. Contact of TF-bearing cells with circulating coagulation factors leads to the formation of thrombin, which in turn activates platelets and several coagulation factors on the platelet surface; only this provides a sufficient amount of fibrin to form a functional seal.

wiederm aktiviert relativ kleine Mengen an FX und FIX. Wie aus dem klassischen Modell bekannt, bildet nun FXa mit FVa auf der TF-tragenden Zelle einen Komplex, welcher die Produktion von Thrombin katalysiert. Das neue Modell geht davon aus, dass FXa seine Wirkung nur auf der Oberfläche der TF-tragenden Zelle entfalten kann, da er dort vor der Inaktivierung durch „tissue factor pathway inhibitor“ (TFPI) und Antithrombin III (ATIII) geschützt ist,

und dass er, entfernt er sich von der schützenden Zelloberfläche, rasch inaktiviert wird. Dies trägt dazu bei, die Blutgerinnung am Ort der Verletzung lokal zu halten und eine systemische Aktivierung, die sich fatal auswirken könnte, zu verhindern.

Amplifikation. Die verhältnismäßig geringen Mengen an Thrombin, welche an der Oberfläche der TF-tragenden Zellen gebildet wurden, entfalten nun verschiedene Wirkungen. Eine Hauptfunktion ist die Aktivierung von Thrombozyten. Obwohl Plättchen am Ort des Geschehens bereits durch Von-Willebrand-Faktor (vWF) im Komplex mit FVIII immobilisiert und teilaktiviert wurden, vermag Thrombin deren Aktivierung noch beträchtlich zu steigern. Zusätzlich aktiviert Thrombin die sich auf der Thrombozytenoberfläche befindenden FV, FVIII und FXI.

Propagation. Nach der Amplifikation sind die vollständig aktivierten Thrombozyten nun bereit für die Propagationsphase. FIXa, welcher während der Initiationsphase auf den TF-tragenden Zellen gebildet wurde, bindet nun an FVIIIa auf der Thrombozytenoberfläche; zusätzlich katalysiert FXIa ebenda die Bildung von FIXa. FXIa kann also dank dieser zusätzlichen FIXa-Produktion als Booster der Koagulation wirken.

FXa wird zwar durch TFPI und ATIII inaktiviert, bevor er von den TF-tragenden Zellen zu den Thrombozyten gelangen könnte, der Komplex aus FXa und FVIIIa übernimmt jedoch die Bildung von FXa auf den Thrombozyten. Letzterer bildet nun mit FVa einen Komplex und führt so, zusätzlich angetrieben vom auf den TF-tragenden Zellen produzierten Thrombin, zur Bildung von ausreichend Thrombin, um Fibrinogen in Fibrin zu verwandeln und damit eine ausreichende Blutgerinnung zu gewährleisten.

FXII, der offensichtlich *in vivo* keine entscheidende Rolle für die Hämostase spielt, kommt in diesem Modell nicht mehr vor, kann jedoch upstream von FXI integriert werden. Zusammenfassend könnte man somit konstatieren, dass der extrinsische Weg initial auf den TF-tragenden Zellen und der intrinsische Weg auf den Thrombozyten ablaufen. Beide Wege der klassischen Gerinnungskaskade sind also in diesem Modell enthalten, finden aber offensichtlich auf verschiedenen zellulären Oberflächen statt und sind daher nicht redundant, sondern wirken vielmehr zusammen auf die Bildung eines Thrombus hin.

Tissue-Faktor

Als dem eigentlichen Initiator der Gerinnung kommt TF eine entscheidende Rolle bei der Entstehung von akuten Ereignissen im arteriellen und venösen Gefäßsystem zu (Abbildung 3). TF wird von subendo-

thelialen Zellen konstitutiv exprimiert [22] und kann somit seine Aufgabe als Initiator der Gerinnung bei einer Endothelverletzung erfüllen. In Monozyten oder Endothelzellen ist TF nur bei entsprechender Stimulation zu finden; diverse Zytokine, Wachstumsfaktoren und biogene Amine (wie beispielsweise Histamin [16]) führen über verschiedene Signalwege zur Aktivierung von Transkriptionsfaktoren, welche die Expression von TF in endothelialen und auch in subendothelialen Zellen induzieren [19]. So wurden in Gewebeproben von Patienten mit instabiler Angina pectoris oder Myokardinfarkt höhere TF-Werte beobachtet als in Patienten mit stabiler Angina pectoris [1], und auch zirkulierender TF ist beim akuten koronaren Syndrom in erhöhtem Maß vorhanden [20]. TF spielt jedoch nicht nur bei der Entstehung akuter vaskulärer Ereignisse eine entscheidende Rolle, sondern ist wohl auch an der Entstehung atherosklerotischer Veränderungen beteiligt, und zwar sowohl direkt, indem er die Migration und Proliferation vaskulärer glatter Muskelzellen (VSMC) fördert [19], als auch indirekt, indem bei der Entstehung einer Thrombose auch Wachstumsfaktoren und Chemokine freigesetzt werden.

Interessanterweise haben einige therapeutisch eingesetzte Substanzen Auswirkungen auf die TF-Expression: Der spezifische Cyclooxygenase-(COX-)-2-Hemmer Celecoxib [17] führte zu einer Reduktion der TF-Expression, was seine besseren Eigenschaften bezüglich vaskulärer Ereignisse, verglichen mit dem vom Markt genommenen Rofecoxib, erklären könnte. Die häufig in beschichteten Stents angewandten Wirkstoffe Paclitaxel [15] und Rapamycin [18] führen andererseits zu einer TF-Induktion, was zur Tatsache beitragen könnte, dass bei medikamentenbeschichteten Stents („drug-eluting stents“ [DES]), trotz sehr geringer Restenoserraten, ein Problem mit subakuten und späten Stentthrombosen besteht.

Eine vielversprechende Wirkung auf vaskuläre Zellen zeigt Dimethylsulfoxid (DMSO), eine bisher vor allem als Konservierungsmittel für Knochenmarkzellen verwendete Substanz, welche einerseits – wie bisher für das Coating von Stents benutzte Wirkstoffe – zu einer Inhibition der Proliferation und Migration von VSMC, andererseits aber auch zu einer verminderten TF-Expression und einer verminderten Bildung arterieller Thromben führt [4]. Diese Kombination könnte DMSO zu einem geeigneten Kandidaten für eine neue Generation von DES machen.

Faktor XII (Hageman-Faktor)

Bisher wurde davon ausgegangen, dass die (physiologische) Blutgerinnung und die (pathologische)

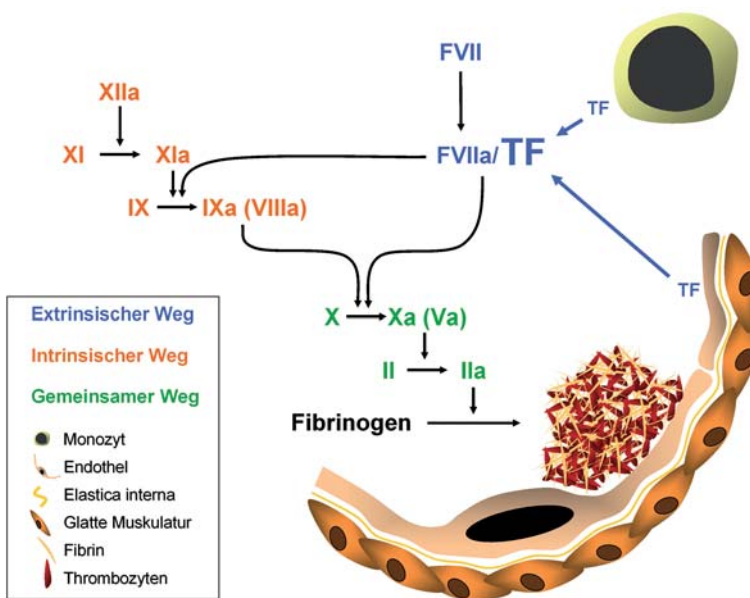


Abbildung 3. Tritt ein Zustand ein, in dem TF vermehrt exprimiert wird, führt das zu einer Aktivierung des extrinsischen Wegs und damit zur Bildung eines (arteriellen) Thrombus. Erhöhte TF-Werte in Monozyten und Endothelzellen werden insbesondere bei inflammatorischen Erkrankungen (wie z.B. Arteriosklerose) oder bei Tumorleiden beobachtet.

Figure 3. In conditions with increased TF expression, the extrinsic part of the coagulation cascade is activated and thus triggers the formation of an (arterial) thrombus. Elevated TF levels in monocytes and endothelial cells are observed particularly in inflammatory diseases (e.g., atherosclerosis) or cancer.

Thrombusbildung über dieselben Signalwege wirken [5]. FXII könnte, obwohl für den Schutz vor Hämorrhagien entbehrlich, für die Bildung und Stabilität von Thromben wesentlich sein; in der Tat zeigen FXII-Knockout-Mäuse keine vermehrten Blutungen, aber eine verminderte arterielle Thrombusbildung, was durch Substitution des fehlenden Faktors reversibel ist [10, 14]. Daraus könnte man schließen, dass ein Fehlen von FXII einen protektiven Effekt hat. Im Widerspruch zu dieser Hypothese vermutete man lange Zeit – nicht zuletzt aufgrund des Dahinschei-

Tabelle 1. Übersicht über aktuelle und zukünftige Antikoagulanzen. ATIII: Antithrombin III; NMH: niedermolekulares Heparin; UFH: unfraktioniertes Heparin.

Table 1. Overview of current and future anticoagulants. ATIII: antithrombin III; NMH: low-molecular-weight heparin; UFH: unfractionated heparin.

Antikoagulanzen Direkt wirkend auf FIIa	FXa oder FIXa	Indirekt wirkend über	
		Vitamin K	ATIII
Hirudine	Gegenstand von Studien (Rivaroxaban)	Cumarine	UFH
Argatroban			NMH
Bivalirudin (Ximelagatran) (Dabigatran)			Danaparoid Fondaparinux

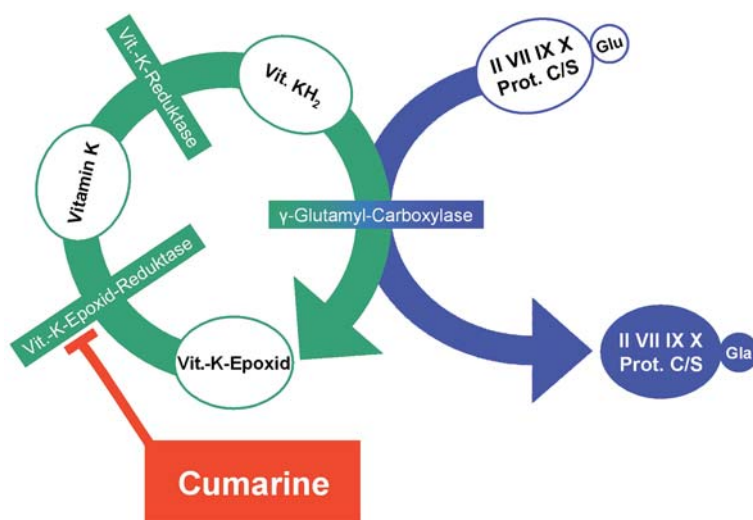


Abbildung 4. Cumarine hemmen die Bildung von Vitamin KH_2 , dem Kofaktor der γ -Glutamyl-Carboxylase. Letztere ist dadurch nicht mehr in der Lage, die Glutaminsäure-(Glu)-Seitenketten der Faktoren II, VII, IX, X sowie Protein C und S zu γ -Carboxy-Glutaminsäure (Gla) umzuwandeln, was dazu führt, dass diese das für ihre Aktivität notwendige Calcium nicht binden können.

Figure 4. Coumarins inhibit the production of vitamin KH_2 , cofactor of γ -glutamyl carboxylase. The latter thereby loses its ability to convert glutamic acid (Glu) in the side chains of factor II, VII, IX, X, as well as protein C and S into γ -carboxyl glutamic acid (Gla). Consequently, these factors are not able to bind calcium which would be essential for their activity.

dens des ersten bekannten FXII-Mangel-Patienten und Namensgebers John Hageman durch eine Lungenembolie nach Beckenfraktur [13] – sogar eine erhöhte Gerinnungsbereitschaft in dieser Patientengruppe [8]. Neuere Kohortenstudien sprechen jedoch weder für einen protektiven Effekt im Menschen noch für eine Verknüpfung von FXII-Mangel und erhöhter Thromboseeignung [7, 23].

Antikoagulanzen (Tabelle 1)

Cumarine hemmen als Antagonisten des Vitamin K die Bildung der aktivierbaren FII, FVII, FIX und FX, indem sie einen posttranslationalen Prozessierungsschritt in der Leber, die γ -Carboxylierung der Glutamylseitenketten, verhindern (Abbildung 4). Die nicht-carboxylierten Faktoren können kein Calcium binden, wodurch die oberflächenabhängigen Schritte der Blutgerinnung gehemmt werden; der Faktor an sich bleibt dabei unverändert und aktivierbar, kann sich aber nicht an seinem Wirkungsort etablieren. Da Cumarine die Produktion funktioneller Faktoren hemmen, tritt ihre Wirkung erst mit einer gewissen Latenz ein; die Hemmung beginnt nach 2–3 Tagen und ist nach 5–7 Tagen voll ausgeprägt. Eine adäquate Gerinnungshemmung lässt sich aufgrund der engen therapeutischen Breite, der Beeinflussung durch Medikamente

oder Nahrungsmittel sowie starker interindividueller Schwankungen im Ansprechen nur mittels Bestimmung der Prothrombinzeit (= Thromboplastinzeit nach Quick) und Umrechnung derselben in einen INR-Wert (International Normalized Ratio) bestimmen. Dabei ist wichtig, dass dieser Wert während der ersten Tage nach Therapiebeginn oder -anpassung nicht die Gerinnungspotenz repräsentiert, weil der zu diesem Zeitpunkt ermittelte Wert vor allem auf einer schnell stattfindenden Verminderung von FVII (Halbwertszeit [HWZ] 6 h) gründet, während sich das für eine funktionierende Hämostase relevantere Thrombin (HWZ 60 h) erst langsam anpasst. Beachtung sollte ferner der Tatsache geschenkt werden, dass Cumarine auch die ebenfalls Vitamin-K-abhängige Bildung von Protein C und S, welche gerinnungshemmende Wirkung haben, inhibieren. Dies kann dazu führen, dass sich bei Beginn der Therapie vorübergehend ein prokoagulatorischer Zustand einstellt, welcher durch eine zu Beginn überlappende Therapie mit Heparin vermieden werden muss. Eine Überdosierung mit Cumarinen wird durch die Gabe von synthetischem Vitamin K_1 therapiert.

Unfraktioniertes Heparin (UFH) besteht aus einem Gemisch von sulfatierten und acetylierten Glykosaminoglykanen unterschiedlicher Längen. Therapeutisch verwendetes Heparin wird aus der Mukosa von Schweinedärmen und Rinderlungen gewonnen, besteht aus 16–170 Monosaccharideinheiten und hat ein mittleres Molekulargewicht von 15 kD, gestreut über einen Bereich von 4 bis 40 kD.

Es entfaltet seine Wirkung über eine Aktivierung von ATIII, welches verschiedene Gerinnungsfaktoren wie FXIIa, FXIa, FIXa, FXa, Thrombin und Kallikrein hemmen kann (Abbildung 5). Diese Aktivierung wird über einen allosterischen Effekt vermittelt und resultiert in einer ca. 300fach erhöhten AT-III-Aktivität, durch welche vor allem Thrombin und FXa gehemmt werden. Eine Pentasaccharidsequenz, welche von der Bindungsstelle des ATIII erkannt wird, ist notwendig, damit Heparin an ATIII binden und den allosterischen Effekt auslösen kann. Obwohl verschiedene, verwandte Pentasaccharidsequenzen an ATIII binden, sind solche nur in etwa jedem dritten Heparinmolekül vorhanden.

Zur Inaktivierung von FXa reicht die Bindung des Pentasaccharids an ATIII aus (Abbildung 6). Bei den anderen Faktoren, vor allem bei Thrombin, kann das Heparin aber nur dann hemmend wirken, wenn es – zusätzlich zur Bindung an ATIII mittels des spezifischen Pentasaccharids – auch mit dem Gerinnungsfaktor räumlich interagiert und damit einen ternären Komplex bildet, was nur bei einem genügend langen Heparinmolekül der Fall ist. Das Heparin kann danach dissoziieren und ein weiteres AT-III-Molekül aktivieren.

Die Elimination von UFH erfolgt sowohl über die Niere als auch über das Makrophagensystem. Durch die Bestimmung der PTT oder der Thrombinzeit (TZ) kann die Wirkung von Heparin abgeschätzt und bei Bedarf mit Protamin aufgehoben werden.

Neben Blutungskomplikationen können verschiedene andere unerwünschte Wirkungen auftreten, wobei der heparininduzierten Thrombozytopenie (HIT, Typ II) eine besondere Rolle zukommt. Die HIT ist eine antikörpervermittelte Reaktion auf Heparin, bei der sich typischerweise nach 5–10 Tagen IgG-Antikörper bilden, welche gegen ein Neoepitop gerichtet sind, entstanden durch die Verbindung von Heparin und Plättchenfaktor 4 (PF4). Dieser Zustand geht mit einem dramatisch erhöhten Risiko für venöse und arterielle Thrombosen einher, welche sich typischerweise in großen Gefäßen lokalisieren. Bei der Entstehung dieser thrombozytenreichen Gerinnsel scheint dem Thrombin eine tragende Rolle zuzukommen, weshalb auch die therapeutischen Angriffspunkte zur Bekämpfung der HIT sich auf dieses Molekül konzentrieren [2, 21].

Durch kontrollierte Depolymerisation von UFH werden *niedermolekulare Heparine* (NMH), bestehend aus vier bis 34 Monosaccharideinheiten und mit einem mittleren Molekulargewicht von 5 kD (1,2–12 kD), gewonnen. Das vom UFH unterschiedliche Wirkungsprofil lässt sich damit erklären, dass viele der Moleküle nach der Depolymerisation zu kurz sind, um die Distanz zwischen ATIII und den zu hemmenden Faktoren räumlich zu überbrücken und einen ternären Proteinkomplex zu bilden (Abbildung 6). Daher werden vorwiegend jene Faktoren gehemmt, bei welchen die alleinige Bindung des Heparins an ATIII ausreicht, um den allosterischen Effekt auszulösen; dies ist vorwiegend für FXa der Fall. Nur wenig beeinflusst werden dagegen Thrombin, FIXa und FXIa, was einerseits das Nebenwirkungsprofil verbessert und andererseits eine (nicht mehr notwendige) Dosierungskontrolle durch PTT-Bestimmung verhindert. Sollte trotzdem eine Bestimmung der Gerinnungshemmung benötigt werden, kann stattdessen die Anti-FXa-Aktivität gemessen werden.

NMH hat den großen Vorteil, dass es sich nach Körpergewicht dosieren lässt und weniger Laborbestimmungen erfordert. Die HIT kommt deutlich seltener als bei UFH vor, da sich das Neoepitop nur bei Heparinmolekülen mit einer Länge von mindestens zwölf Saccharideinheiten bilden kann; diese kommen im NMH seltener vor. Aufgrund der schwächeren Bindung an Plasmaproteine und der ausschließlich renalen Clearance sind die Bioverfügbarkeit sowie die HWZ im Vergleich zum UFH erhöht, was die Anwendung im klinischen Alltag deutlich erleichtert. Im Fall einer Niereninsuffizienz mit einer Kreatininclearance

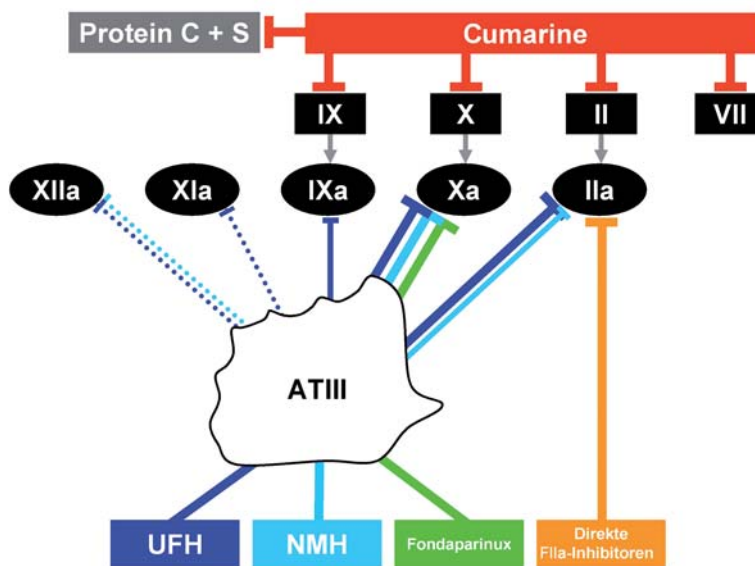


Abbildung 5. Überblick über die heute bevorzugt angewendeten Gerinnungshemmer. Während die Cumarine die Carboxylierung der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren (sowie Protein C und S) behindern, führen die anderen Substanzen zu einer Hemmung der aktiven Faktoren. Außer den direkten Thrombininhibitoren entfalten Letztere ihre Wirkung allesamt über eine Aktivierung von ATIII, führen aber trotzdem zu unterschiedlichen spezifischen Hemmmustern (symbolisiert durch breite, schmale, gepunktete oder fehlende Verbindungen).

Figure 5. Overview of commonly used anticoagulants. Coumarins block carboxylation of vitamin K-dependent coagulation factors (and protein C and S), whereas the other substances inhibit active factors. Except for direct thrombin inhibitors, the active factors are inhibited through activation of ATIII. Nevertheless, each substance has its own specific pattern of inhibition (represented by broad, thin, dotted, or absent lines).

rance < 50 ml/min ist bei NMH allerdings Vorsicht geboten, da das beim UFH als alternativer Weg vorhandene Makrophagensystem nicht in der Lage ist, NMH zu eliminieren. NMH kann durch Protamin nur partiell antagonisiert werden.

Danaparoid ist ein dem NMH verwandtes Präparat, welches ebenfalls aus tierischer Mukosa gewonnen wird und vor allem aus den Glykosaminoglykanen Heparan- und Dermatansulfat besteht. Es findet in erster Linie Anwendung als Alternative zu Heparin bei Patienten mit einer HIT-Vorgeschichte. Es wird in der Regel zweimal täglich subkutan appliziert.

Fondaparinux, ein vollsynthetisches Glykosaminoglykan, aktiviert ebenfalls ATIII, beeinträchtigt aber die Wirkung von Thrombin nicht, sondern katalysiert einzig die ATIII-vermittelte Hemmung von FXa (Abbildung 6). Dies ist der Fall, weil es nicht wie Heparin aus unterschiedlich langen Ketten besteht, sondern lediglich aus einer für die ATIII-Bindungsstelle spezifischen Pentasaccharidsequenz. Die HWZ von 17 h erlaubt eine Verabreichung einmal täglich, und aufgrund seiner gezielteren Wirkung kommt es offenbar nicht zu Thrombozytopenien. Nachteilig ist,

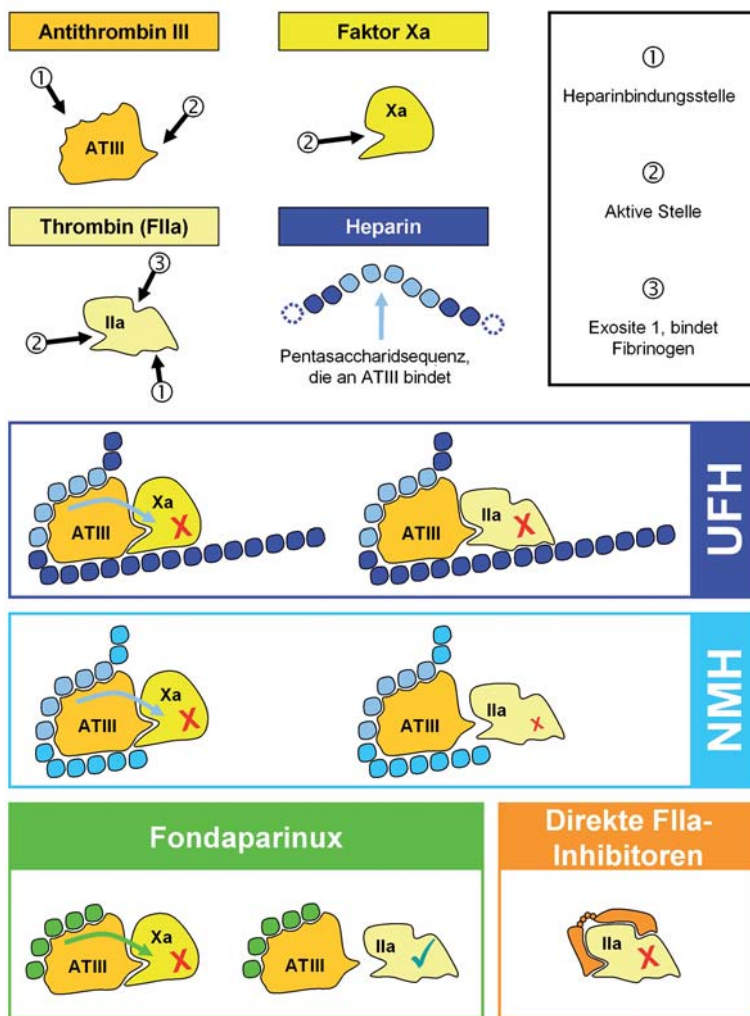


Abbildung 6. UFH hemmt gleichermaßen FXa und Thrombin (FIIa), da das Molekül lang genug ist, um FIIa in einem Komplex mit ATIII zu halten. In NMH sind die meisten Moleküle bedeutend kürzer und hemmen daher vorwiegend FXa, da dieser nicht zusätzlich über eine „Heparinbrücke“ am ATIII gehalten werden muss. Fondaparinux besteht lediglich aus einem für die Heparinbindungsstelle des ATIII spezifischen Pentasaccharid und wirkt daher einzig auf FXa. Direkte Thrombininhibitoren wirken unabhängig von ATIII und binden direkt an FIIa.

Figure 6. Unfractionated heparin (UFH) inhibits both FXa and thrombin (FIIa), since the molecule is long enough to form a complex with FIIa and ATIII. Most of the molecules in the low-molecular-weight heparin (NMH) are much shorter and therefore mainly inhibit FXa, because the latter does not need to be retained to ATIII by a „heparin bridge“ in order to be inhibited. Fondaparinux only consists of a pentasaccharide specific for the heparin-binding site of ATIII, thus only affecting FXa. Direct thrombin inhibitors exert their effects independent of ATIII by directly binding to thrombin.

dass es sich durch Protamin nicht antagonisieren lässt. Ein Derivat dieser Substanz ist das sich noch in Phase-III-Studien befindende *Idraparinux*, welches eine HWZ von 80–130 h aufweist und daher einmal

wöchentlich appliziert werden könnte. Pentasaccharidantikoagulanzen sind bei Niereninsuffizienz wegen Akkumulationsgefahr kontraindiziert.

Direkte Inhibitoren von Thrombin wirken unabhängig von ATIII (Abbildung 6). Sie haben den Vorteil, dass kein HIT-Risiko besteht, und werden daher in der Therapie von HIT-Patienten angewandt. Sie bestehen aus zwei Bindungsdomänen, von welchen die eine das aktive Zentrum des Thrombins besetzt, während es mit der anderen zusätzlich an eine weitere Region im Thrombinmolekül, die Exosite 1 genannte Fibrinogenbindungsstelle, bindet. Im Gegensatz zu Heparin sind direkte Thrombininhibitoren in der Lage, zusätzlich zum freien auch fibrinogengebundenes Thrombin zu inaktivieren.

Das Polypeptid *Hirudin*, welches im Drüsensekret des Blutegels *Hirudo medicinalis* zu finden ist, bindet irreversibel an Thrombin und hat eine HWZ von 1–2 h nach intravenöser Verabreichung. Bisher wurden verschiedene Derivate dieser Substanz entwickelt.

Lepirudin ist ein rekombinant hergestelltes und leicht modifiziertes Hirudin, welches im stationären Bereich zur Therapie bei HIT eingesetzt werden kann.

Argatroban, ein direkter Thrombininhibitor, welcher nichtkovalent an die aktive Stelle des Thrombins bindet und so zu einer reversiblen Verbindung führt, ist teilweise zur HIT-Therapie zugelassen.

Ximelagatran ist ein peroral verabreichbares Antikoagulanzen, welches direkt Thrombin hemmt und zur Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse zugelassen war, im Februar 2006 aber aufgrund hepatotoxischer Nebenwirkungen weltweit vom Markt genommen werden musste.

Der jüngste Spross dieser Familie ist *Bivalirudin*, ein synthetisches Polypeptid, welches eine neue Eigenschaft mit sich bringt: Da nach der Anlagerung von Bivalirudin an Thrombin Letzteres das Medikament am N-Terminus schneidet und damit inaktiviert, ergibt sich ein milderer und besser steuerbarer Effekt. Diese Substanz zeigte in Studien ein vielversprechendes Verhalten in der Anwendung bei akuten kardiovaskulären Ereignissen mit perkutaner koronarer Intervention (PCI), wo man – bei einer niedrigeren Blutungswahrscheinlichkeit – vergleichbare protektive Effekte wie für die Kombination von Heparin und einem Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitor zeigen konnte. Im Rahmen einer Studie aber, welche Bivalirudin anstelle von Heparin als Zusatz zu einer Lysetherapie mit Streptokinase nach Myokardinfarkt untersuchte, wurde eine erhöhte Blutungswahrscheinlichkeit gefunden.

Zukünftige Angriffspunkte

Neben diesen neuen und vielversprechenden Medikamenten schreitet auch die Erforschung weiterer

potentieller Angriffspunkte voran (Abbildung 7). So geraten vermehrt auch die initialen Schritte der Kaskade in den Blickpunkt. Der TF/VIIa-Komplex kann experimentell mit verschiedenen Substanzen direkt gehemmt werden; Beispiele dafür sind TFPI, „nematode anticoagulant peptide“ (NAPc2), Tissue-Faktor-Antikörper (TFab) oder an der aktiven Stelle modifizierter und dadurch inaktiver FVIIa (VIIai) [9]. *Tifacogin*, eine rekombinante Form von TFPI, wurde bisher in Studien bezüglich eines Einsatzes bei Sepsis geprüft, konnte da aber die Erwartungen nicht erfüllen; andere Einsatzgebiete werden zurzeit in weiteren Studien geprüft. *Rekombinantes NAPc2*, ursprünglich im Hakenwurm *Ancylostoma caninum* vorkommend, hat einen sehr ähnlichen Wirkungsmechanismus wie TFPI, kann subkutan jeden 2. Tag verabreicht werden und ist auch schon Gegenstand klinischer Studien. *VIIai*, in präklinischen Studien sehr vielversprechend, konnte sich bisher in der klinischen Anwendung nicht bewähren und zeigte keinen Vorteil gegenüber bereits zugelassenen Präparaten; laufende Studien wurden abgebrochen.

Verschiedene Inhibitoren von FXa, die entweder direkt die aktive Stelle blockieren oder indirekt über ATIII wirken, werden zurzeit in klinischen Studien untersucht [3]. Ein direkter Inhibitor von FXa, der bereits in Phase-III-Studien getestet wird, ist *Rivaroxaban*, welches sehr vielversprechende Eigenschaften zeigt. Neben der Tatsache, dass die Ergebnisse bezüglich der Prävention venöser Thromboembolien bei orthopädischen Operationen bisher positiv ausgefallen sind, macht nicht zuletzt der perorale Verabreichungsweg diese Substanz attraktiv [11]. Der ebenfalls oral verabreichbare direkte Thrombininhibitor *Dabigatran* befindet sich in Phase-III-Studien. Ob sich zukünftig die oralen FXa-Inhibitoren mit ihrem breiten therapeutischen Fenster oder aber die vermeintlich potenteren oralen Thrombininhibitoren durchsetzen werden, wird in Expertenkreisen intensiv diskutiert.

Angesichts der beschriebenen Eigenarten von FXIIa in Bezug auf die Entstehung thrombotischer Ereignisse wird natürlich auch mit Substanzen, die den Initiator des intrinsischen Wegs als Angriffspunkt haben, geforscht. Die betreffenden Studien befinden sich aber noch in einem vorklinischen Stadium.

Auch FIXa, essentiell für die Propagationsphase im zellulären Gerinnungsmodell, kann pharmakologisch gehemmt werden, was entweder durch monoklonale Antikörper oder eine inaktive Form des Faktors erreicht wird.

Interessenkonflikt: Es besteht kein Interessenkonflikt. Die Autoren versichern, dass sie keine finanziellen oder persönlichen Beziehungen zu Dritten haben, deren Interessen das Manuskript positiv oder negativ beeinflusst haben könnten.

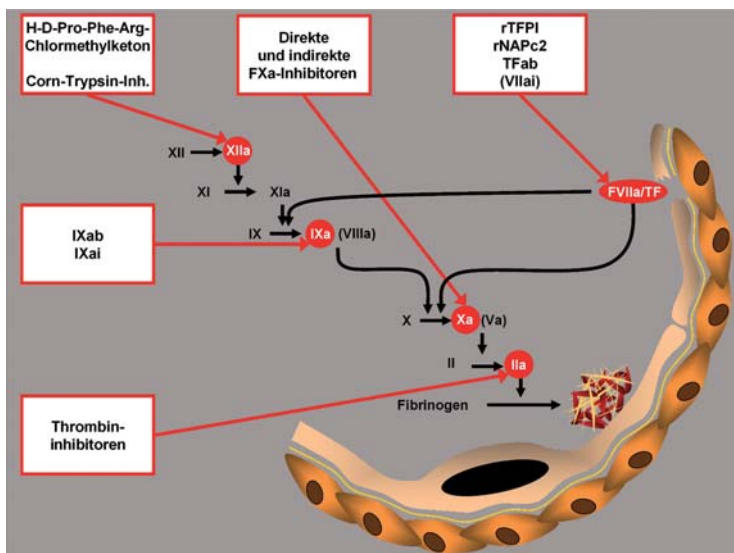


Abbildung 7. Angriffspunkte einiger Substanzen, welche Gegenstand aktueller Studien sind.

Figure 7. Targets of some substances currently being tested.

Literatur

- Annex BH, Denning SM, Channon KM, et al. Differential expression of tissue factor protein in directional atherectomy specimens from patients with stable and unstable coronary syndromes. *Circulation* 1995;91:619–22.
- Asmis LM, Bösiger J, Fehr J. Heparin-induzierte Thrombopenie (HIT). *Schweiz Med Forum* 2004;4:997–1002.
- Bates SM, Weitz JI. The status of new anticoagulants. *Br J Haematol* 2006;134:3–19.
- Camici GG, Steffel J, Akhmedov A, et al. Dimethyl sulfoxide inhibits tissue factor expression, thrombus formation, and vascular smooth muscle cell activation: a potential treatment strategy for drug-eluting stents. *Circulation* 2006;114:1512–21.
- Colman RW. Are hemostasis and thrombosis two sides of the same coin? *J Exp Med* 2006;203:493–5.
- Colman RW, Marder VJ, Clowes AW. Overview of coagulation, fibrinolysis, and their regulation. In: Colman RW, ed. *Hemostasis and thrombosis*, 5th edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006:17–20.
- Girolami A, Randi ML, Gavasso S, et al. The occasional venous thromboses seen in patients with severe (homozygous) FXII deficiency are probably due to associated risk factors: a study of prevalence in 21 patients and review of the literature. *J Thromb Thrombolysis* 2004;17:139–43.
- Halbmayer WM, Mannhalter C, Feichtinger C, et al. [Factor XII (Hageman factor) deficiency: a risk factor for development of thromboembolism. Incidence of factor XII deficiency in patients after recurrent venous or arterial thromboembolism and myocardial infarction.] *Wien Med Wochenschr* 1993;143:43–50.
- Hirsh J, O'Donnell M, Weitz JI. New anticoagulants. *Blood* 2005;105:453–63.
- Kleinschnitz C, Stoll G, Bendszus M, et al. Targeting coagulation factor XII provides protection from pathological thrombosis in cerebral ischemia without interfering with hemostasis. *J Exp Med* 2006;203:513–8.

**Korrespondenz-
anschrift**

Prof. Dr. Felix C. Tanner
Kardiovaskuläre
Forschung
Physiologisches Institut
Universität Zürich
und Klinik für
Kardiologie
Universitätsklinik Zürich
Winterthurerstraße 190
8057 Zürich
Schweiz
Telefon (+41/44)
635-6469, Fax -6827
E-Mail: felix.tanner@
access.uzh.ch

11. Laux V, Perzborn E, Kubitzka D, et al. Preclinical and clinical characteristics of rivaroxaban: a novel, oral, direct factor xa inhibitor. *Semin Thromb Hemost* 2007;33:515–23.
12. Monroe DM, Hoffman M. What does it take to make the perfect clot? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:41–8.
13. Ratnoff OD, Busse RJJ, Sheon RP. The demise of John Hageman. *N Engl J Med* 1968;279:760–1.
14. Renne T, Pozgajova M, Gruner S, et al. Defective thrombus formation in mice lacking coagulation factor XII. *J Exp Med* 2005;202:271–81.
15. Stahli BE, Camici GG, Steffel J, et al. Paclitaxel enhances thrombin-induced endothelial tissue factor expression via c-Jun terminal NH₂ kinase activation. *Circ Res* 2006;99:149–55.
16. Steffel J, Akhmedov A, Greutert H, et al. Histamine induces tissue factor expression: implications for acute coronary syndromes. *Circulation* 2005;112:341–9.
17. Steffel J, Hermann M, Greutert H, et al. Celecoxib decreases endothelial tissue factor expression through inhibition of c-Jun terminal NH₂ kinase phosphorylation. *Circulation* 2005;111:1685–9.
18. Steffel J, Latini RA, Akhmedov A, et al. Rapamycin, but not FK-506, increases endothelial tissue factor expression: implications for drug-eluting stent design. *Circulation* 2005;112:2002–11.
19. Steffel J, Luscher TF, Tanner FC. Tissue factor in cardiovascular diseases: molecular mechanisms and clinical implications. *Circulation* 2006;113:722–31.
20. Suefuji H, Ogawa H, Yasue H, et al. Increased plasma tissue factor levels in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1997;134:253–9.
21. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia. In: Colman RW, ed. *Hemostasis and thrombosis*, 5th edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006:1649–61.
22. Wilcox JN, Smith KM, Schwartz SM, et al. Localization of tissue factor in the normal vessel wall and in the atherosclerotic plaque. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:2839–43.
23. Zeerleder S, Schloesser M, Redondo M, et al. Reevaluation of the incidence of thromboembolic complications in congenital factor XII deficiency – a study on 73 subjects from 14 Swiss families. *Thromb Haemost* 1999;82:1240–6.