

Pharmakologie der Blutgerinnung 2006

Artur-Aron Weber, Thomas Hohlfeld, Karsten Schrör

Institut für Pharmakologie und Klinische Pharmakologie, Universitätsklinikum Düsseldorf

► Die Therapie mit Antikoagulanzen ist derzeit unbefriedigend. Niedermolekulare Heparine haben – im Vergleich zum unfraktionierten Heparin – zahlreiche Vorteile, sind jedoch chemisch nicht gut definiert, wirken abhängig vom Antithrombin und müssen parenteral appliziert werden. Die verfügbaren oralen Antikoagulanzen weisen erhebliche Limitationen hinsichtlich ihrer therapeutischen Breite auf. Die aktuelle Entwicklung wird daher durch die Suche nach synthetischen, oral wirksamen, direkten Antikoagulanzen bestimmt.

Diese Entwicklung basiert auch auf einem Erkenntniszuwachs über die Physiologie der Blutgerinnung. Nach der klassischen Kaskadentheorie der Blutgerinnung werden verschiedene Gerinnungsfaktoren sequenziell aktiviert, was zur Bildung des Prothrombinase-Komplexes (FXa/FVa), zur Bildung von aktivem Thrombin und schließlich zur Fibrinpolymerisierung führt. Dabei werden zwei Aktivierungswege (intrinsisches bzw. extrinsisches System) unterschieden. Diese Unterscheidung hat zwar eine gewisse Berechtigung für laborchemische Gerinnungsuntersuchungen, spiegelt aber nur sehr unzureichend die Mechanismen der Blutgerinnung *in vivo* wider. Nach heutigen Vorstellungen verläuft die Blutgerinnung nicht über zwei (parallel bzw. konvergent verlaufende) Aktivierungswege, sondern findet als eine zeitliche Abfolge von drei nacheinander folgenden Gerinnungsphasen statt (Abb. 1).

In der **Startphase** der Blutgerinnung kommt es durch eine Endothelverletzung zu einer Interaktion von im Blut zirkulierendem aktivem FVII (FVIIa) mit dem in der Gefäßwand lokalisierten Gewebstromboplastin (tissue factor, TF). Der FVIIa/TF-Komplex führt zur Aktivierung von FX und zur Bildung kleiner Mengen von Thrombin. In der **Vorbereitungsphase** ist dieses initial gebildete Thrombin in der Lage, die molekularen und zellulären Voraussetzungen zur Bildung großer Mengen von Thrombin zu schaffen. In der anschließenden **Propagationsphase** findet auf der Oberfläche aktivierter Thrombozyten eine effiziente Bildung von Thrombin statt, die schließlich zur Entstehung eines Thrombus führt.

Die pharmakologische Beeinflussung der Blutgerinnung zielt prinzipiell immer auf eine Hemmung der Bildung bzw. der Wirkung von Thrombin (FIIa), dem zentralen Mole-

kül der Hämostase. Dieses Ziel kann aber grundsätzlich durch einen Eingriff in alle Phasen der Gerinnung, bzw. durch die Hemmung verschiedener Faktoren (z.B. FIIa oder FXa) erreicht werden.

Antikoagulanzen 2006: Standards

Als Standard der antikoagulatorischen Therapie können heute nach wie vor die **niedermolekularen Heparine (NMH)**, z. B. Enoxaparin angesehen werden. NMH (mittlere Kettenlänge mit 13–22 Zuckereinheiten) werden durch verschiedene (enzymatische und nicht-enzymatische) Herstellungsverfahren aus unfraktioniertem Heparin (UFH, mittlere Kettenlänge mit 40–50 Zuckereinheiten) gewonnen. Aufgrund der unterschiedlichen Herstellung stellen die verschiedenen, therapeutisch eingesetzten NMH keine einheitliche Substanzklasse dar, sondern unterscheiden sich hinsichtlich Molekulargewichtsverteilung, chemischer Modifikationen etc. Heparine sind indirekte Antikoagulanzen und wirken hauptsächlich durch eine Aktivierung des endogenen Gerinnungsinhibitors Antithrombin (AT), welches besonders die Faktoren Xa und IIa hemmt. Für die Aktivierung von AT ist eine spezifische Pentasaccharidsequenz (A-Domäne) erforderlich, die allerdings beim UFH nur in 30–40 % der Moleküle enthalten ist. Bei den NMH ist der Anteil der A-Domäne-enhaltenden Moleküle mit 10–20 % sogar noch deutlich niedriger als beim UFH. Für eine Hemmung von FIIa ist – neben dem Vorhandensein der A-Domäne – eine T-Domäne mit 11–12 Zuckereinheiten erforderlich. Kleinere Heparinmoleküle (5–18 Zuckereinheiten) hemmen daher selektiv den FXa. Während beim UFH die meisten Moleküle größer sind als 18 Zuckereinheiten (und damit eine AT-abhängige Hemmung der Faktoren FXa und FIIa bewirken können), ist ein großer Anteil (bis zu 80 %) der Moleküle kleiner als 18 Zuckereinheiten (und damit selektiv für FXa). Diese relative FXa-Selektivität wird häufig als das Hauptargument zur *pharmakodynamischen* Differenzierung der NMH vom UFH – aber auch der NMH untereinander – angewendet. Allerdings ist dabei zu beachten, dass die FXa-Hemmung für die antikoagulatorische Wirkung von Heparinen (auch von NMH) wahrscheinlich von untergeordneter Bedeutung ist^[1–2]. FXa bildet einen ge-



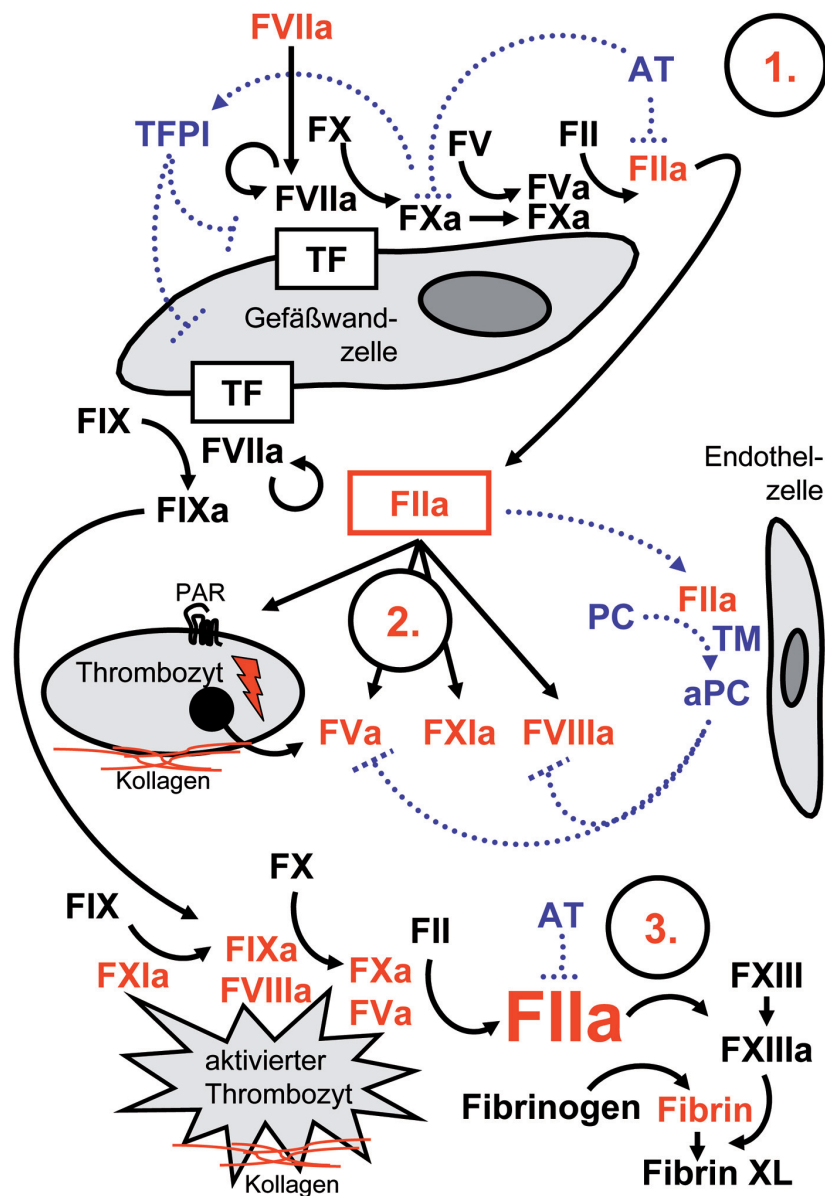


Abb. 1: Modell der Blutgerinnung 2006. Nach heutigen Vorstellungen zur Physiologie der Blutgerinnung wird eine zeitliche Abfolge von drei Gerinnungsphasen unterschieden^[6]. In der Startphase (1.) kommt es durch eine Endothelverletzung zu einer Interaktion von im Blut zirkulierendem aktivem FVII (FVIIa) mit dem in der Gefäßwand lokalisierten Gewebsthromboplastin (tissue factor, TF). Der FVIIa/TF-Komplex führt zur Aktivierung von FX und FIX. FXa aktiviert den FV, mit dem er einen gegenüber Antithrombin geschützten Komplex bildet, welcher zur Bildung kleiner Mengen von Thrombin führt. Diese initiale Aktivierung der Blutgerinnung wird rasch durch tissue factor pathway inhibitor (TFPI, in Komplex mit FXa) beendet. Dabei reicht die in diesem Stadium gebildete Thrombinmenge für die Bildung eines Thrombus nicht aus. Allerdings ist dieses Thrombin in der Lage, in der Vorbereitungsphase (2.), die molekularen und zellulären Voraussetzungen zur Bildung großer Mengen von Thrombin zu schaffen. Dabei spielt die Ko-Aktivierung von Thrombozyten durch Thrombin (über Protease-aktivierte Rezeptoren, PAR) und Kollagen, die Aktivierung der Gerinnungs(co)faktoren VIII und V sowie die Aktivierung von FXI eine wichtige Rolle. Der in der Initiierungsphase gebildete FIXa wird nicht durch Antithrombin (AT) gehemmt und kann zu der Thrombozytenoberfläche diffundieren. Diese Faktoren binden an der Oberfläche von aktivierten Thrombozyten und stellen so die eigentliche „Thrombin-Bildungsmaschinerie“ dar. In der anschließenden Propagationsphase (3.) findet eine sequentielle Aktivierung von FIX und FX statt. FXa bildet einen, gegenüber TFPI und AT geschützten Komplex mit FVa, was zu einer effizienten Bildung von Thrombin und schließlich zur Entstehung eines Thrombus führt. Die zentrale Rolle von Thrombin (FIIa) in der Blutgerinnung zeigt sich an den Verstärkungsmechanismen in der Primingphase, an der finalen Gerinnungsreaktion (Fibrinpolymerisation) und an der Quervernetzung der Fibrinstränge durch Aktivierung von FXIII. Darüber hinaus kann Thrombin, nach Bindung an das endotheliale Thrombomodulin (TM) und nachfolgender Aktivierung von Protein C (PC), auch wichtige antikoagulatorische Wirkungen (Hemmung von FVa und FVIIa) ausüben.

genüber AT geschützten Komplex mit FVa. Dies macht die Hemmung von FXa als Mechanismus für den antithrombotischen Effekt indirekter Antikoagulationen unwahrscheinlich und erklärt möglicherweise, warum NMH – normiert auf die Anti-FXa-Hemmung – die Thrombinwirkung bereits in Konzentrationen inhibieren, in denen selektive FXa-Inhibitoren (z. B. DX-9065a) noch keine Hemmwirkung zeigen^[3]. Vielmehr ist das kleinere Molekulargewicht der NMH ein wichtiges Argument für die *pharmakokinetische* Differenzierung der Heparine. Aufgrund der kleineren Molekülgröße ist die (unspezifische) Proteinbindung der NMH deutlich niedriger als die von UFH. Dies resultiert in einer deutlich höheren und konstanteren Bioverfügbarkeit nach subkutaner Applikation sowie in einer längeren und dosisunabhängigen Halbwertszeit (z. B. 0,5–2 h bei UFH, ca. 4 h bei Enoxaparin).

Während die Konzentration von freiem UFH von der Konzentration verschiedener Plasmaproteine (z. B. Plättchenfaktor 4 oder Akutphasenproteinen) abhängt, ist die für die AT-Bindung verfügbare Konzentration von NMH gegenüber diesen Störfaktoren relativ unempfindlich. Die niedrigere Proteinbindung der NMH ist auch der Grund für die – im Vergleich zu UFH – wesentlich niedrigere Inzidenz der Heparin-induzierten Thrombozytopenie (HIT), einer seltenen, aber gefährlichen Nebenwirkung der Heparintherapie^[4]. Daraus resultieren erhebliche Vorteile der NMH gegenüber den UFH. NMH zeichnen sich – hauptsächlich aufgrund der genannten günstigeren und konstanteren pharmakokinetischen Eigenschaften – durch eine zumindest vergleichbare klinische Effektivität bei besserer Verträglichkeit, z. B. hinsichtlich Blutungen oder anderen unerwünschten Wirkungen,

aus. Eine wirksame Antikoagulation kann mit NMH daher häufig mit 1x-täglicher Applikation ohne Gerinnungsüberwachung erreicht werden. Aufgrund der beschriebenen Vorteile der NMH bestehen für **UFH** heute nur noch „Nischen“-Indikationen (z. B. Antikoagulation bei extrakorporaler Zirkulation), bei denen eine kurze Halbwertszeit für die Steuerung der Therapie als wichtig angesehen wird.

Eine Weiterentwicklung der Heparine stellt das synthetische, „ultrakurze“ Heparin-Derivat **Fondaparinux** dar. Fondaparinux ist ein Methoxyderivat der natürlichen Pentasaccharidsequenz und somit ein (chemisch und funktionell) reiner, indirekter FXa-Inhibitor^[5]. Anders als bei Heparinen ist die unspezifische Plasmaeiweißbindung von Fondaparinux sehr gering. Interessanterweise führt Fondaparinux jedoch zu einer den NMH vergleichbaren Bildung von Plätt-

chenfaktor 4/Heparin-Antikörpern, hat aber wahrscheinlich ein sehr niedriges Risiko der HIT-Entwicklung^[6]. Die lange Halbwertszeit ermöglicht eine 1x-tägliche, subkutane Applikation, erfordert aber auch das Einhalten von Wartezeiten (> 22 h) bei präoperativer Gabe bei rückenmarksnahen Anästhesieverfahren. Fondaparinux war hinsichtlich der klinischen Effektivität dem Standard-NMH Enoxaparin zwar überlegen, zeigte aber eine signifikant höhere Rate schwerer Blutungskomplikationen^[7]. Der endgültige Stellenwert von Fondaparinux (im Vergleich zu NMH) kann daher noch nicht abschließend beurteilt werden.

Während rekombinantes **Hirudin** und **Argatroban** (direkte Thrombin-Inhibitoren) bzw. **Danaparoid** (ein Heparinoid) zur Antikoagulation bei Patienten mit HIT eingesetzt werden, wurde für **Bivalirudin** kürzlich ein – im Vergleich zu UFH – günstiges Nutzen/Risiko-Profil bei Patienten mit Koronarangioplastie beschrieben^[8]. Der endgültige Stellenwert von Bivalirudin (im Vergleich zu NMH) kann zwar noch nicht abschließend beurteilt werden, doch möglicherweise ist diese Substanz bei Patienten mit einer Blutungsneigung vorteilhaft.

Zur Langzeit-Antikoagulation werden heute (noch) hauptsächlich die oral wirksamen **Vitamin-K-Antagonisten** (Phenprocoumon, Warfarin) eingesetzt, die zu einer Fehlsynthese von Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren (FII, FVII, FIX, FX) führen. Diese fehlsynthetisierten Faktoren besitzen keine γ -Carboxylreste, die für die Ca^{2+} -abhängige Bindung an Membranen aktivierter Thrombozyten notwendig sind. Allerdings weisen diese Substanzen eine ganze Reihe von Limitationen auf, wie z. B. verzögerter Wirkungseintritt, geringe therapeutische Breite (Blutungskomplikationen!) sowie zahlreiche Wechselwirkungen mit Pharmaka und Nahrungsmitteln. Mit **Ximelagatran** („Prodrug“ von Melagatran) steht seit kurzem erstmals ein oraler (Bioverfügbarkeit 20 %)

Thrombin-Inhibitor zur Verfügung^[9]. Prinzipiell weist diese Substanz erhebliche Vorteile gegenüber den Vitamin-K-Antagonisten auf (schneller Wirkeintritt, keine signifikanten Arzneimittel-/Nahrungsmittelwechselwirkungen, größere therapeutische Breite). Auch wenn Ximelagatran eine, im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten, ähnliche klinische Effektivität zeigt^[10], so ist die praktische Anwendung durch die Begrenzung der zugelassenen maximalen Therapiedauer auf 11 Tage erheblich limitiert. Diese Einschränkung wurde aufgrund lebertoxischer Wirkungen (Transaminasenerhöhung) gemacht, die bei etwa 8 % der Patienten nach 1,5–4 Monaten der Therapie auftreten. Die Begrenzung der Therapiedauer verhindert die Anwendung von Ximelagatran als Alternative zu Vitamin-K-Antagonisten bei Langzeitantikoagulation. Darüber hinaus ist die erlaubte Therapiedauer auch für die Antikoagulation bei Hochrisiko-Patienten (z. B. bei Hüftchirurgie) definitiv zu kurz, sodass für diese Indikationen zur Zeit NHM oder Fondaparinux eingesetzt werden sollten.

Antikoagulanzen 2006: Trends

Die wichtigsten Trends der antikoagulatorischen Therapie betreffen die Entwicklung von oral wirksamen, niedermolekularen, direkten (AT-unabhängigen) FXa- bzw. Thrombin-Inhibitoren^[10]. Dies ist angesichts der oben beschriebenen Limitationen der Vitamin-K-Antagonisten ein sehr wichtiger und zukunftssträchtiger Markt.

Nach Ximelagatran befindet sich ein weiterer, direkter, oraler Thrombin-Inhibitor, **Dabigatran-Etexilat** (BIBR 1048), in fortgeschrittenen Stadien der klinischen Prüfung (Phase II/III)^[8,9]. Auch diese Substanz ist ein „Prodrug“ und wird zum aktiven Dabigatran (BIBR 953) metabolisiert. Mit einer Halbwertszeit von etwa 17 h (bei wiederholter Dosierung) ist eine 1x-tägliche Gabe möglich. Die ersten klinischen Ergebnisse bei Hochrisiko-Patienten (Hüft- und Knie-





Chirurgie) sind vielversprechend^[11], bedürfen jedoch noch weiterer Untersuchungen.

Bei den FXa-Inhibitoren bestimmt die Suche nach oral wirksamen, direkten Inhibitoren die aktuelle Entwicklung. Zahlreiche Substanzen sind entwickelt worden und befinden sich in klinischer Prüfung^[9]. Hierzu gehören **Razaxaban** (Phase III), **Rivaroxaban** (Phase II/III), ZK 807834 (Phase II/III), DX-9065a, DPC423, DPC602, u. a. In einer Dosis-Findungs-Studie zeigte Razaxaban eine gute klinische Effektivität. Allerdings mussten drei Studienarme mit höheren Dosierungen aufgrund von (hauptsächlich lokalen) Blutungskomplikationen abgebrochen werden^[12]. Erste Verträglichkeits- und Pharmakokinetik-Studien mit Rivaroxaban wurden inzwischen ebenfalls publiziert^[13].

Auch bei den indirekten (AT-abhängigen) Gerinnungsinhibitoren sind möglicherweise in näherer Zukunft, neue Substanzen zu erwarten. So hat beispielsweise **Idraparinux**, ein weiteres, chemisch modifiziertes Pentasaccharid mit deutlich höherer Affinität zum AT und einer Halbwertszeit von etwa 80 h, in Dosis-Findungs-Studien der Phase II ein – im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten – vielversprechendes Profil gezeigt^[14]. Diese lang wirksame Substanz wäre bei einer 1x-wöchentlichen Applikation zur Langzeitantikoagulation durchaus geeignet. Allerdings wäre die Entwicklung eines Antidots – im Falle von Blutungskomplikationen – für die Sicherheit dieses lang wirksamen Antikoagulans wichtig. Neben Idraparinux werden auch weitere synthetische Heparin-Derivate entwickelt^[15].

Ausblick

Es ist damit zu rechnen, dass in den nächsten Jahren neue direkte FXa- sowie Thrombin-Inhibitoren auf den Markt kommen werden. Die Zulassungsanträge für einige Substanzen werden bereits in Kürze erwartet. Darüber hinaus befinden sich zahlreiche weitere Substanzen in der (prä-klinischen) Entwicklung, z. B. die direkten FXa-Inhibitoren YM-60828, M55113, YM-75466, JTV803, FXV673, RPR130737, KFA-1411 u. a.

Für die Zukunft der pharmakologischen Antikoagulation, sind jedoch noch einige wichtige, offene Fragen zu lösen. Neben der bereits angesprochenen Notwendigkeit eines wirksamen Antidots müssen für die neuen Antithrombotika – aber auch für die Standard-Substanzen – prädiktive und standardisierte Labortests zum Gerinnungsmonitoring etabliert werden.

Literatur

- [1] **Beguín, S., Welzel, D., Al Dieri, R., Hemker, H.C.** (1999): Conjectures and refutations on the mode of action of heparins. The limited importance of anti-factor Xa activity as a pharmaceutical mechanism and a yardstick for therapy. *Haemostasis* 29: 170–178.
- [2] **Al Dieri, R., Wagenvoort, R., van Dedem, G.W.K., Béguin, S., Hemker, H.C.** (2002): The inhibition of blood coagulation by heparins of different molecular weight is caused by a common functional motif – the C-domain. *J. Thromb. Haemost.* 1: 907–914.
- [3] **Weber, A.-A., Rabausch, K., Hohlfeld, T., Schrör, K.** (2006): Inhibition of factor Xa does not confer the anticoagulatory effects of low molecular weight heparins. *Hämostaseologie (in press)*.
- [4] **Hirsh, J., Raschke, R.** (2004): Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 126(3 Suppl): 188S–203S.
- [5] **Gerotziakas, G.T., Samama, M.M.** (2005): Heterogeneity of synthetic factor Xa inhibitors. *Curr. Pharm. Design* 11: 3855–3876.
- [6] **Warkentin, T.E., Cook, R.J., Marder V.J., Sheppard, J.-A.I., Moore, J.C., Eriksson, B.I., Greinacher, A., Kelton, J.G.** (2005): Anti-platelet factor 4/heparin antibodies in orthopedic surgery patients receiving antithrombotic prophylaxis with fondaparinux or enoxaparin. *Blood* 106: 3791–3796.
- [7] **Turpie, A.G.G., Bauer, K.A., Eriksson, B.I., Lassen, M.R.** (2002): Fondaparinux vs enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopaedic surgery. A meta-analysis of 4 randomised double-blind studies. *Arch. Intern. Med.* 162: 1833–1840.
- [8] **Di Nisio, M., Middeldorp, S., Büller, H.R.** (2005): Direct thrombin inhibitors. *N. Engl. J. Med.* 353: 1028–1040.
- [9] **Linkins, L.-A., Weitz, J.I.** (2005): Pharmacology and clinical potential of direct thrombin inhibitors. *Curr. Pharm. Design* 11: 3877–3884.
- [10] **Weitz, J.I., Bates, S.M.** (2005): New anticoagulants. *J. Thromb. Haemost.* 3: 1843–1853.

[11] **Eriksson, B.I., Dahl, O.E., Büller, H.R., Hettiarachchi, R., Rosenthal, N., Bravo, M.-L., Ahnfeldt, L., Piovella, F., Stangier, J., Kälebo, P., Reilly, P., for the BISTRO II Study Group.** (2005): A new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, compared with enoxaparin for prevention of thromboembolic events following total hip or knee replacement: the BISTRO II randomized trial. *J. Thromb. Haemost.* 3: 103–111.

[12] **Lassen, M.R., Davidson, B.L., Gallus, A., Pivne, G., Ansell, J., Deitchman, D.** (2003): A phase II randomised, double-blind, five-arm, parallel-group, dose-response study of a new oral directly-acting factor Xa inhibitor, razaxaban, for the prevention of deep vein thrombosis in knee replacement surgery – on behalf of the razaxaban investigators. *Blood* 102: abstract 41.

[13] **Kubitza, D., Becka, M., Wensing, G., Voith, B., Zuehlendorf, M.** (2003): Multiple dose escalation study investigating the pharmacodynamics, safety, and pharmacokinetics of BAY 59–7939, an oral direct factor Xa inhibitor in healthy male subjects. *Blood* 102: abstract 3004.

[14] **Anonymous.** (2004): Idraparin sodium: SANORG 34006, SR 34006. *Drugs* 5: 164–165.

[15] **de Kort, M., Buijsman, R.C., van Boeckel, C.A.A.** (2005): Synthetic heparin derivatives as new anti-coagulant drugs. *Drug Discov. Today* 10: 769–779.

[16] **Monroe, D.M., Hoffmann, M., Roberts, H.R.** (2002): Platelets and thrombin generation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 22: 1381–1389.

Korrespondenzadresse:

Artur-Aron Weber
Institut für Pharmakologie und Klinische Pharmakologie
Universitätsklinikum Düsseldorf
Moorenstr. 5
D-40225 Düsseldorf
Tel.: 0211-81-14779
Fax: 0211-81-14781
weberar@uni-duesseldorf.de

Spektrum Akademischer Verlag

Home Elsevier Deutschland Zeitschriften Spektrum Akademie Nationalatlas

Suche Kontakt Über BIOSpektrum Abonnement

Aktuelles Heft

- Inhalt
- Leseprobe
- Highlight-Artikel

Herzlich willkommen bei BIOSpektrum

Register

- Gesellschaften
- Mini-Abo
- Editorial Board
- Mediadaten

Wissenschaftsjahresregister 2004

Aktuelles Heft: 3/2005

BIOSpektrum, das Publikationsorgan für molekulare Biowissenschaften, wurde 1994 gegründet und ist heute die führende deutschsprachige Zeitschrift in diesem Bereich. Sie gibt in 6 Ausgaben pro Jahr einen Überblick über neue molekularbiologische Entwicklungen in den Life Sciences und berichtet über Aktuelles aus Wirtschaft und Forschungspolitik.

Als zusätzliche Ausgabe in 2005 wird im September das Spezialheft: **Chiptechnologie und RNA in Forschung & Anwendung** erscheinen.

In Kooperation mit dem Verbund Biowissenschaftlicher und Biomedizinischer Fachgesellschaften (VBBM)

Als Mitteilungsorgan

- der Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie (GMB)
- der Vereinigung für Allgemeine und Angewandte Mikrobiologie (VAAM)
- der Gesellschaft für Entwicklungsbiologie (GFE)
- der Gesellschaft für Genetik (GfG) und
- der Deutschen Gesellschaft für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie (DGPT)

erreicht BIOSpektrum eine Leserschaft von über 13.000 Wissenschaftlern aus Forschung, Lehre und Industrie. ISSN 0947-0847

Besuchen Sie unsere Web-Site: www.biospektrum.de