



RUNDBRIEF 19

Wann gibt man welche Gerinnungshemmer?

In diesem, sowie in anderen noch folgenden Rundbriefen möchte ich mich mit Fragen beschäftigen, die mir als Kardiologe häufiger gestellt worden sind und mit denen ich häufiger zu tun hatte.

Welche Hemmstoffe der Blutgerinnung gibt es?

Blutplättchen-Hemmstoffe

Dies sind Medikamente, die die Fähigkeit der Thrombozyten zur Anhaftung an geschädigten Wänden und zur Verklumpung (= Aggregation) hemmen. Diese Medikamente nennt man „**Aggregationshemmer**“. Es gibt verschiedene Aggregationshemmer, die an verschiedenen Stellen der thrombozytären Blutgerinnung angreifen:

Acetylsalicylsäure

Sie ist das älteste dieser Medikamentengruppe, die auch heute am meisten für diesen Zweck verordnet wird (besser bekannt unter dem Namen Aspirin® oder ASS).

Acetylsalicylsäure wurde zu Anfang des letzten Jahrhunderts von der Firma Bayer synthetisiert und fand als schmerz- und fieberlinderndes



Medikament rasche Verbreitung. Erst nach 1970 wurde dann ihre 2. wichtige Wirkung entdeckt und der Mechanismus dafür entschlüsselt: Die Hemmung der Funktion der Blutplättchen über die Hemmung ihrer Fähigkeit zu verklumpen.

Es blockiert die Substanz COX, sodaß der Thrombozyt kein Thromboxan mehr bilden kann. Weil Thromboxan u.a. die Aktivierung der Blutplättchen auslöst bedeutet das Fehlen des Thromboxans, daß weniger Thrombozyten aktiviert werden können und daß damit der thrombozytäre Weg der Blutgerinnung blockiert wird. Acetylsalicylsäure ist damit letztlich ein Thromboxan-Hemmstoff.

Die Hemmung der COX-Herstellung ist dauerhaft, d.h. sie wirkt während der gesamten Lebensdauer eines Thrombozyten (ca. 6 - 11 Tage).

Die Blutungsneigung nach Gabe von Acetylsalicylsäure ist sehr gering.

Die tägliche Dosis von Acetylsalicylsäure für die Hemmung der Plättchenaggregation ist viel geringer als bei der Anwendung als schmerz- und fiebersenkendes Mittel. Bei dieser niedrigen Dosis (meist 100 mg/Tag) kommen seine Nebenwirkungen nur sehr selten vor.

Thromboxan-Blocker

Dies sind Medikamente, die nicht wie das ASS über eine Hemmung des Enzyms COX wirken, sondern die direkt am Thromboxan-Rezeptor ansetzen und verhindern, daß sich

dort Thromboxan anlagert. Somit funktionieren sie grundsätzlich ebenso wie Acetylsalicylsäure. Dies führt, ebenso wie beim ASS dazu, daß die Thrombozyten nicht mehr aktiviert werden können.

Thromboxan-Blocker sind dem ASS nicht überlegen, sodaß sie kaum eingesetzt werden,

IIb/IIIa-Rezeptoren-Blocker

Diese Medikamente blockieren den IIb/IIIa-Rezeptor auf der Oberfläche der Blutplättchen.

An diese Rezeptoren kann sich Fibrinogen anlagern. Wird dieser Rezeptor blockiert wird damit die Brückenbildung zwischen den Blutplättchen verhindert. Es kommt also ebenfalls zu einer Hemmung der Thrombozytenaggregation und damit der Blutgerinnung.

Diese Medikamente können nur als Infusion gegeben werden und werden nur in speziellen Situationen eingesetzt (z.B. drohender Herzinfarkt, bei Verletzungen der Herzkranzarterien im Rahmen einer PTCA oder Stenteinpflanzung, bei denen es zur Entstehung eines Gerinnsels in der Arterie kommt).

Das eingesetzte Medikament hat den Namen Tirofiban (Aggrastat®).

ADP-Blocker

ADT (Adenosin-di-phosphat) wird von den Thrombozyten selber produziert und dann, wenn das Plättchen aktiviert wird, freigesetzt. Dieses freigesetzte ADP bindet nun an die ADP-Rezeptoren (P₂Y₁₂-Rezeptoren) auf der Oberfläche anderer

Thrombozyten und aktiviert diese. Dies hat zur Folge, daß wenige aktivierte Thrombozyten durch die Ausschüttung von ADP weitere Plättchen aktivieren, sodaß die Verklumpung der Plättchen lawinenartig verläuft.

Der aktivierte ADP-Rezeptor aktiviert seinerseits ein spezielles Eiweiß, nämlich das schon erwähnte GP IIb/IIIa, sodaß Fibrinogenbrücken zwischen den Thrombozyten entstehen, was dann zur Entstehung eines Blutpfropfes (= Blutgerinnsel) führt.

Wird der ADP-Rezeptor blockiert hemmt dies die lawinenartige Aktivierung und damit die Aggregation der Thrombozyten. Medikamente, die den ADP-Rezeptor blockieren nennt man P₂Y₁₂-Rezeptor-Blocker. Es handelt sich z.B. um die Medikamente

- Clopidogrel (z.B. Plavix®, Iscover®)
- Prasugrel (Efient®) und
- Ticagrelor (Brilique®),

die man als Tabletten einnimmt und

- Cangrelor (Kengrexal®),

das intravenös gespritzt werden muß.

Alle Aggregationshemmer haben Nebenwirkungen, die z.T. speziell bei der Einnahme spezieller Medikament, z.T. aber auch bei allen dieser Medikamente auftreten. Das Risiko **aller Medikamente** ist ein (etwas) erhöhtes Risiko für Blutungen. **Spezielle Nebenwirkungen** sind z.B. das Risiko von Magen-Darm-Beschwerden mit kleineren und eventuell auch schwereren Blutungen aus Geschwüren (ASS), Magen-Darm-Beschwerden (Durchfall, Übelkeit, Verstopfung), Kopfschmerzen, Schwindel und Hautausschläge. Seltener können allergische Reaktionen, Leberschäden, Blutbildveränderungen oder Atemprobleme auftreten.

Gerinnungshemmer

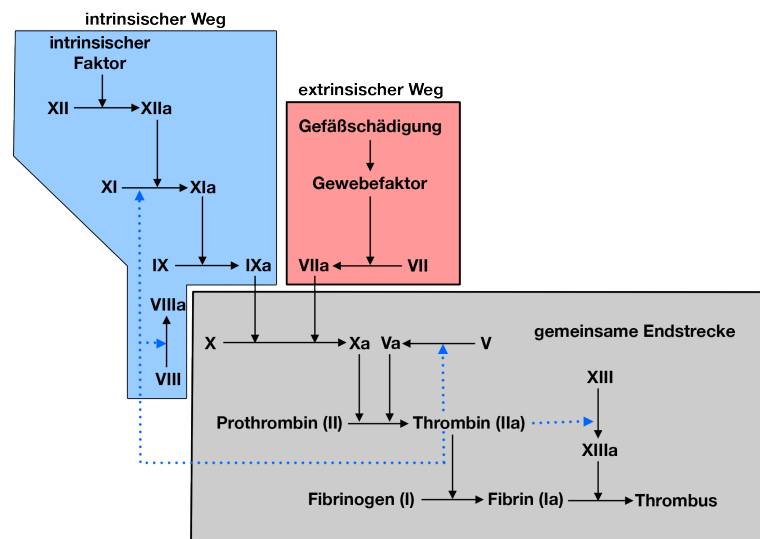
Die Blutgerinnung arbeitet mit Hilfe von Gerinnungsfaktoren (Abb. 1, siehe auch Rundbrief 18)).

Es handelt sich dabei um Substanzen, die überwiegend in der Leber gebildet werden, die stufenweise aktiviert werden (= „Gerinnungskaskade“) und die letztlich dazu führen, daß Fibrinfäden entstehen. Einzelheiten können Sie im eBook über gerinnungshemmende Medikamente nachlesen (https://www.meinherzdeinherz.info/Behandlungen/IMarcumar/OI_Marcumar.html).

Wenn man diesen Zweig der Blutgerinnung hemmen muß benutzt man Medikamente, die diese Gerinnungsfaktoren blockieren. Sie arbeiten nach 3 Prinzipien:

1. **Vitamin-K-Antagonisten** (z.B. Marcumar®) hemmen die Produktion bestimmter Gerinnungsfaktoren in der Leber, deren Produktion Vitamin K abhängig ist (Faktoren 2, 7, 9 und 10). Sie werden als Tablette eingenommen.
2. Die sog. **DOAKs (= direkte orale Antikoagulantien)**. Diese Medikamente wie Apixaban (Eliquis®), Rivaroxaban (Xarelto®), Dabigatran (Pradaxa®) oder Edoxaban (Lixiana®) hemmen direkt bestimmte Gerinnungsfaktoren wie das Thrombin oder den aktivierten Faktor 10. Sie werden als Tablette eingenommen.
3. **Heparin** verbindet sich im Blut mit dem Eiweiß Antithrombin III. Diese Verbindung ist dann in der Lage, bestimmte Gerinnungsfaktoren (z.B. das

Abb. 2



Thrombin) zu neutralisieren. Heparin oder Heparin-artige Medikamente werden (unter die Haut oder in eine Vene) gespritzt

Alle diese Medikamente wirken letztlich immer durch eine Hemmung der Bildung von Fibrin.

Die Vitamin-K-Antagonisten benötigen bis zum Wirkungseintritt einige Tage, die DOAKs sind bereits nach sehr kurzer Zeit (einige Stunden) wirksam, Heparin oder Heparin-artige Medikamente wirken sofort nach der Injektion.

Anders herum: Beendet man die Medikamentengabe dauert es bei den Vitamin-K-Antagonisten einige Tage, bis sich die Gerinnung wieder normalisiert, bei den DOAKs und den Heparin-artigen Medikamenten läßt die Wirkung mit Ende der Tabletteneinnahme bzw. der Injektionen sofort nach.

Welches Medikament gibt man wann?

- **Vorhofflimmern:** Bei dieser Rhythmusstörung stehen die Vorkammern des Herzens still, was zur Bildung von Blutgerinnseln führen kann. Hier spielen (anders als in Arterien) Blutplättchen eine nur untergeordnete Rolle. In diesen Fällen bilden sich die Gerinnsel aufgrund der plasmatischen Blutgerinnung mit den genannten Gerinnungsfaktoren. Man wird hier daher Gerinnungshemmer einsetzen: Heparin, um eine sofortige Wirkung zu erzielen und DOAKs, wenn eine lang andauernde (z.B. lebenslange) Gerinnungshemmung erforderlich ist.
- **Tiefe Beinvenenthrombose:** Auch hier spielen Blutplättchen bei der Entstehung von Gerinnseln eine nur un-

tergeordnete Rolle. Daher gibt man Heparin, um die Blutgerinnung sofort zu blockieren und nachfolgend DOAKs. Nach der akuten Phase folgt eine mehrmonatige Behandlung (oft 3-6 Monate, bei Risikofaktoren länger) mit DOAKs, um ein erneutes Auftreten von Gerinnseln zu verhindern.

- **Künstliche Herzklappen:** Man unterscheidet zwischen künstlichen und biologischen Klappen.

- Bei **künstlichen Klappen** gibt man unmittelbar nach Einpflanzung der Klappe Heparin, um die Blutgerinnung sofort zu blockieren. Nachfolgend werden lebenslang Vitamin-K-Hemmstoffe (z.B. Marcumar®) eingesetzt, denn der Einsatz von DOAKs ist hier wegen gehäuft auftretender Embolien und Schädigungen der künstlichen Klappen (wg. Gerinnseln, die die Scharniere blockieren) verboten. Auch Thrombozytenaggregationshemmer dürfen nicht eingesetzt werden, denn bei der Entstehung von Gerinnseln an der Kunstklappe spielen Blutplättchen eine nur untergeordnete Rolle (Gerinnung erfolgt in der Regel über den intrinsischen Gerinnungsweg).
- Bei **biologischen Klappen** gibt man, unabhängig davon, ob sie mit einer Operation oder als TAVI eingesetzt hat, ebenfalls

unmittelbar nach Einpflanzung der Klappe Heparin, um die Blutgerinnung sofort zu blockieren. Nachfolgend ist keine Behandlung mit Thrombozytenaggregations- oder Gerinnungshemmern notwendig, solange kein Vorhofflimmern vorliegt.

- **Vorbeugung von Herzinfarkt und Schlaganfall:** In diesen Fällen möchte man verhindern, daß sich an geschädigten Hals- oder Herzkranzgefäßen, die zum Auftreten von Plaques führen, Gerinnsel bilden, die dann einen Schlaganfall oder Herzinfarkt auslösen können. Ob das Risiko für arterielle Gefäßschäden (Arteriosklerose) erhöht ist wird im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen geprüft. Ist das Risiko erhöht gibt man lebenslang Aggregationshemmer, in der Regel ASS, denn man weiß, daß an diesen Gefäßwandschäden, in denen das Blut schnell und unter großen Druck fließt, vor allem die Thrombozyten beteiligt sind, weshalb man deren Verklumpung durch ASS, ADP-Rezeptor- und G2b/3a-Hemmstoffen blockiert.
- **Nach abgelaufenem Herzinfarkt oder Schlaganfall:** Herzinfarkt bzw. Schlaganfall sind aufgetreten, weil sich an einem Plaque an einer geschädigten Arterienwand ein Gerinnsel gebildet hat, das sich losgerissen hat und in das Gehirn bzw. in eine Verzweigung der Herzkranzarterie geflossen ist. Hier gibt man (lebenslang) Aggregationshemmer, am häufigsten ASS.
- **Ballonerweiterung mit Stent-Einpflanzung:** Eine solche Behandlung führt zu Schädigungen der Gefäßwand mit der Gefahr, daß sich in dem behandelten Gefäß Blutgerinnsel bilden. In diesen Fällen gibt man ASS in Kombination mit ADP-Rezeptor-Blockern (Clopidogrel oder Prasugrel), weshalb man diese Behandlung auch „duale Aggregationshemmung“ nennt. Auf diese Weise blockiert man die thrombozytäre Gerinnung sehr effektiv, indem man 2 Wege der thrombozytären Gerinnung hemmt (COX-Synthese + ADP-Rezeptor-Blockade). Diese Kombination nimmt man allerdings nur über eine bestimmte Zeit (mehrere Wochen) ein, weil sie auf Dauer mit einem nicht unerheblichen Blutungsrisiko verbunden ist. Nachfolgend wird lebenslang ASS gegeben.
- **Erkrankung der Schlagadern (Arteriosklerose):** Siehe oben unter „Vorbeugung von Herzinfarkt und Schlaganfall“.
- **Koronare Herzkrankheit:** Weil es sich um eine Erkrankung der Herzkranzarterien handelt gibt dasselbe wie bei der Vorbeugung von Herzinfarkt und Schlaganfall beschrieben wurde.

Hat Acetylsalicylsäure bei Patienten mit künstlichen Herzklappen eine Bedeutung?

Die Gabe von Acetylsalicylsäure, wie man sie zur Vorbeugung nach Herzinfarkt und Schlaganfall einsetzt, kann die Bildung von Blutgerinnseln an künstlichen Herzklappen nicht verhüten. Hier ist nur die Anwendung von Gerinnungshemmern wie Marcumar® möglich. Die zusätzliche Gabe von Acetylsalicylsäure führt zu einer deutlichen Steigerung der Blutungsneigung und muß daher vermieden werden. Nur in Ausnahmefällen, wenn es trotz optimaler Gerinnungshemmung zu Gerinnselbildung und deren Verschleppung kommt, kann es auch einmal notwendig sein, beide Medikamente gemeinsam einzusetzen, die ist aber die extreme Ausnahme.