

Orale Antikoagulantien

ein Vorlesungsausschnitt

Ulrich Beckers
Bielefeld, 12. 06. 2023

Orale Antikoagulantien

Worum geht es heute?

- Um den Aufbau, die Wirkweise und die Pharmakokinetik des Antikoagulans **Warfarin** – einem Vitamin-K-Antagonisten
- Um den Aufbau, die Wirkweise und die Pharmakokinetik des Antikoagulans **Apixaban** – einem direkten Faktor Xa-Hemmer
- **Welches Vorwissen benötige ich?**
 - genereller Ablauf der Gerinnungsbildung
 - die Wirkkaskade der Gerinnungsfaktoren

Warfarin

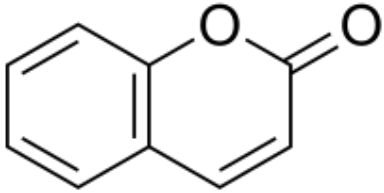
Warfarin

- Warfarin ist ein orales Antikoagulenz
- Handelsname Coumadin
- Warfarin hat die ATC-Klassifikation B01AA - Vitamin-K-Antagonisten.



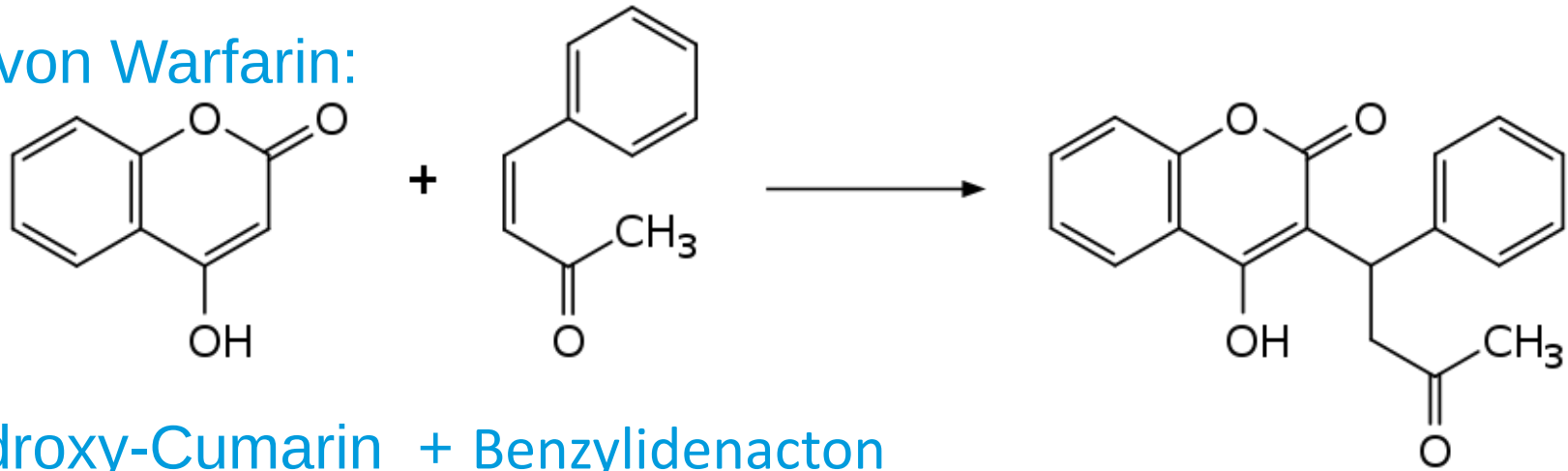
Abb. von: https://www.apo.com/images/product_images/info_images/coumadin-5-mg-tabletten-100-stk-1-pzn-10066230.jpg

Aufbau und Darstellung von Warfarin



Cumarin

Darstellung von Warfarin:

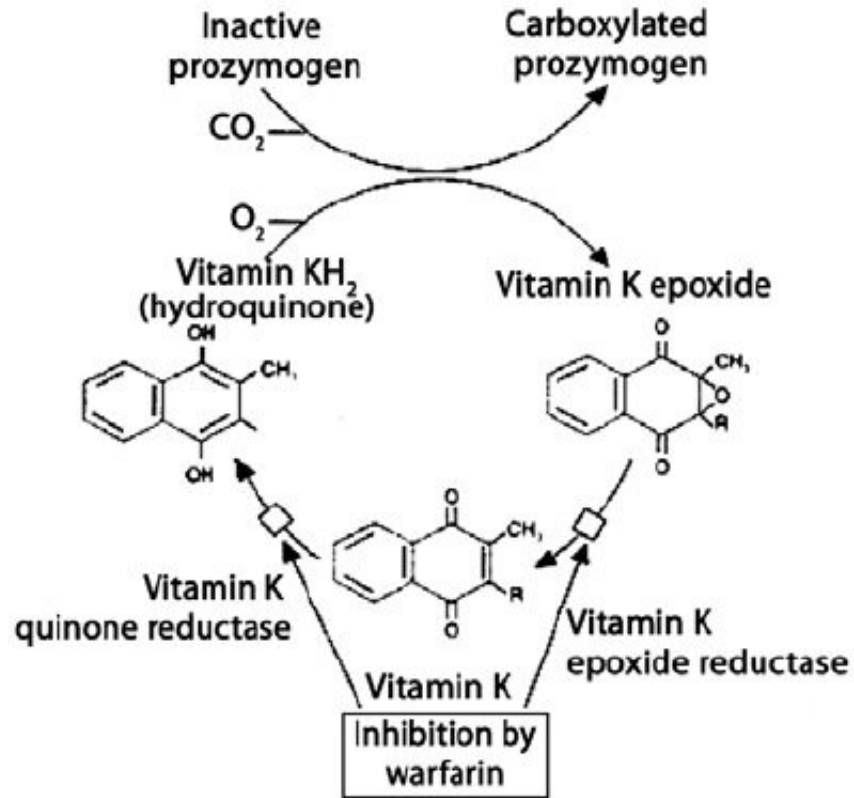


Hydroxy-Cumarin + Benzylidenacton

Warfarin

Abbildungen von. von Denwet - <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=64828320>

Wirkmechanismus von Warfarin



Warfarin hemmt kompetetiv

- die Vitamin-K-Chinonreduktase 1
- die Vitamin-K-Epoxid-Reduktase

Vitamin K wird benötigt, um

- die Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X zu carboxylieren,
- d.h so zu aktivieren, dass diese mit Ca^{2+} interagieren.

Abb. von: Teles, Feder et al (2012) CC-BY 4.0

https://www.researchgate.net/profile/David-Feder/publication/232223955/figure/fig2/AS:300347336740868@1448619793597/Cycle-of-vitamin-K-and-its-inhibition-by-warfarin_W640.jpg

Wirkort, indirekte Hemmung

- Warfarin reduziert die Nettoverfügbarkeit von Vitamin K
- Die Gerinnungskaskade wird **indirekt** von Warfarin unterbrochen – durch den Mangel an Vitamin K (KH_2)
- Warfarin **reagiert nicht mit den Gerinnungsfaktoren**: Noch im Organismus befindliche Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X sind weiterhin verfügbar
- Der Wirkort von Warfarin ist die Leber

Pharmakokinetik von Warfarin I

- Die Resorption von Warfarin ist nach zwei Stunden abgeschlossen
- Die Halbwertszeit von Warfarin im Plasma beträgt 36 Stunden
- Nach 10 Tagen wird bei 10mg/Tag ein Steady State erreicht
- Die gerinnungshemmende Wirkung **wird erst nach einigen Tagen voll erreicht**
- Nach 4-5 Tagen wird eine Abnahme der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren auf 10%-30% beobachtet

Daten von NL Health Council 2004

Pharmakokinetik von Warfarin I

- Die Resorption von Warfarin ist nach zwei Stunden abgeschlossen
- Die Halbwertszeit von Warfarin im Plasma beträgt 36 Stunden
- Nach 10 Tagen wird bei 10mg/Tag ein Steady State erreicht
- Die gerinnungshemmende Wirkung **wird erst nach einigen Tagen voll erreicht**
- Nach 4-5 Tagen wird eine Abnahme der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren auf 10%-30% beobachtet

Daten von NL Health Council 2004

Frage: Überlegen Sie kurz für sich, warum ein Rückgang auf 0% nicht erreicht werden kann?

Pharmakokinetik von Warfarin

Frage: Überlegen Sie kurz für sich, warum ein Rückgang auf 0% nicht erreicht werden kann?

- Es handelt sich um eine kompetitive Hemmung der Enzyme, d.h. die Verteilung der Substrate (Warfarin und Vitamin-K) folgt einer Wahrscheinlichkeitsverteilung
- Es wird über die Nahrung kontinuierlich neues Vitamin K aufgenommen, was zu einer Gleichgewichtsverschiebung der Substratbindung an der Vitamin-K-Chinonreduktase 1 führt

Pharmakokinetik von Warfarin

Besonderheiten der Warfarin-Pharmakokinetik

- Warfarin hemmt auch die Antikoagulationsfaktoren Protein C und S
- Die Inaktivierung dieser Proteine erfolgt schneller, als die sekundäre Reduktion der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X
→ zum Medikationsbeginn (Tag 1 - 4) kann es zunächst zu einer **erhöhten** Gerinnungswahrscheinlichkeit kommen!
- Die initiale Gabe von Warfarin sollte ggf. mit einer Gabe von Heparin begleitet werden, um dieses Risiko zu minimieren

Monitoring und Einstellung

- Aufgrund der hohen Halbwertszeit von 36 Stunden erlaubt Warfarin eine gewisse Toleranz bei der Regelmäßigkeit der Einnahme
- Warfarin wirkt individuell unterschiedlich stark. Die Dosierung muss individuell angepasst werden und erfordert ein Monitoring.
- Für Warfarin wird Vitamin K als Antidot eingesetzt
- Den günstigen Kosten des Präparats (ca. 25ct/Einzeldosis) stehen Kosten des Monitorings gegenüber
 - ggf. ist ein teureres Präparat bei den Gesamtkosten günstiger

Teratogenität

- Warfarin wirkt teratogen
- In der Praxis ein geringeres Problem, da der Großteil der Patientinnen im Bereich der Menopause liegt.
- Bei entsprechend jüngeren Patientinnen entsprechende Berücksichtigung
→ Patientenaufklärung, Contraindikation bei Schwangerschaft.

Indikation/Contraindikation von Warfarin

Indikation

- Prophylaxe und Therapie thromboembolischer Erkrankungen angewendet wie bspw. bei der Langzeitbehandlung des Herzinfarktes, wenn ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Komplikationen gegeben ist.

Contraindikation

- z.B. Schwangerschaft, Trauma, Cumarinunverträglichkeit

→ Vertiefung der Indikation und Contraindikation siehe z.b. gelbe Liste + späterer Zeitpunkt der Vorlesung.

Zusammenfassung Warfarin

Warfarin ist ein etabliertes Pharmakon, das eine hohe Wirksamkeit besitzt und es eine große Anwendungserfahrung gibt.

Es inhibiert primär den Vitamin-K-Stoffwechsel, was sich sekundär auf eine geringere Verfügbarkeit der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X auswirkt und somit die Gerinnungskaskade unterbricht.

Warfarin kann zu schweren Blutungen führen.

NOAKs, DOAKs

Eine relativ neue Stoffklasse stellen die **Xabane** (Xa-bane) dar

- ATC-Kennung der Xabane: B01AF
- Mitglieder der Klasse: Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban
- Xabane gehören zu den **neuen** bzw. **direkten oralen Antikoagulanzen** (NOAK, DOAK)
- Sie wirken **direkt** in der Gerinnungskaskade
- **Xabane hemmen direkt den Faktor Xa**
 - Die Gerinnungskaskade wird unterbrochen, es wird kein Thrombin gebildet

Vorteile/Nachteile DOAKs

Vorteile

- kein Therapiemonitoring.
- für die Anwendung gilt „swallow and forget“
- schnellere Wirkung

Nachteile

- teurer
- noch neu am Markt → weniger Erfahrungswerte

Apixaban – Überblick

Apixaban (Handelsname: Eliquis)

- ein Xaban
- Apixaban ATC-Kennung: B01AF02
- Seit 2011 auf dem EU-Markt
- Handelsname Eliquis
- Bindet direkt an Faktor Xa und hemmt diesen → die Gerinnungskaskade wird unterbrochen!



Abb. von: <https://cdn.shop-apotheke.com/images/D01/647/755/D01647755-p10.jpg>

Aufbau und Darstellung

- Apixaban ist ein Piperidin-Derivat.
- Die Herstellung umfasst fünf Reaktionsschritte mit zwei isolierten Intermediaten
- Herstellung mittelkomplex
- Marktpreis: ca. 1,25 EUR/Einzeldosis

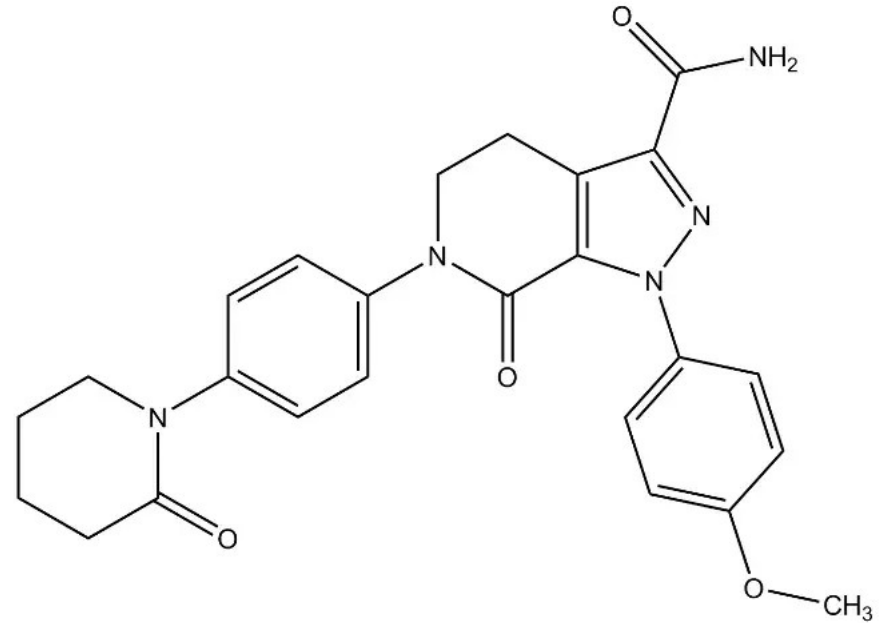


Abb. Von <https://img.gelbe-liste.de/image/GetImageWithNamedSize?fileName=strukturformel/apixaban.webp>

Wechselwirkungen und Antidot

Wechselwirkungen treten auf mit

- anderen, die Blutgerinnung beeinflussenden Stoffen.
- mit Cytochrome P₄₅₀ 3A4 (CyP3A4) beeinflussenden Wirkstoffen, da Apixaban über CyP3A4 metabolisiert wird.

Als Antidot für Apixaban ist verfügbar

- Andexanet alpha

Anwendung von Apixaban

Apixaban besitzt ein grundsätzlich ähnliches Anwendungsfeld wie Warfarin

- Prophylaxe venöser Thromboembolien bei erwachsenen Patienten nach Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen.
- Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nv-Vorhofflimmern und min. einem Risikofaktor, wie Schlaganfall oder TIA, Alter ≥ 75 Jahre, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz
- Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE)
- Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE
(Anwendungsfeld übernommen von gelbe Liste)
- In Erforschung: möglicher Kandidat für eine long-Covid-Behandlung
(Laubscher et al., 2023)

Verträglichkeit und Wirksamkeit

- Im Vergleich zu Warfarin wird bei der Medikation mit Apixaban seltener von schweren Blutungen berichtet.
- Die Datenlage bezüglich der Wirksamkeit von Apixaban im Vergleich zu Warfarin legt eine erhöhte Wirksamkeit von Apixaban nahe
- Es gibt jedoch Zweifel an der Validität der Daten (wertfreie Erwähnung!).
- Achten Sie unbedingt auf aktuelle und kommende Forschungsergebnisse!

Teratogenität/Stillzeit

Apixaban ist ein relativ neuer Wirkstoff, es liegen nch keine Daten zur Teratogenität der Stillzeit vor.

→ kein Einsatz in der Schwangerschaft, Abstillen

Wirkweise und Pharmakokinetik

- Apixaban bindet **direkt und reversibel** an das aktive Zentrum des Gerinnungsfaktors Xa
- Eintritt der gewünschten Wirkung erfolgt ca. 3-4 Stunden nach der oralen Ersteinnahme.
 - Verzögerung des Wirkungseintritts bedingt durch die intestinale Resorption
- Die Halbwertszeit beträgt ca. 12 Stunden
 - erfordert eine sehr regelmäßige Einnahme
 - im Aufklärungsgespräch deutlich machen!

Zusammenfassung Apixaban

- Apixaban wirkt durch **direkte Hemmung des Faktors Xa**
- Daten weisen auf eine höhere Wirksamkeit als Warfarin hin, bei gleichzeitig geringerer Blutungsneigung
- Wirkt schnell
- Ist teurer als Warfarin
- Benötigt eine sehr regelmäßige Einnahme

Ausblick

Im weiteren Verlauf der Vorlesung kommt als nächstes

- weitere neuartige AOKs (v.a. Faktor II-Hemmer)
- Thrombozytenaggregationshemmer
- Vergleich der einzelnen Antikoagulanzen, Indikationen und Contraindikationen
- Substanzen zur Auflösung von Gerinnseln z.B. Streptokinase (etabliert, problematisch) oder Destabilase (in früher Erforschung).