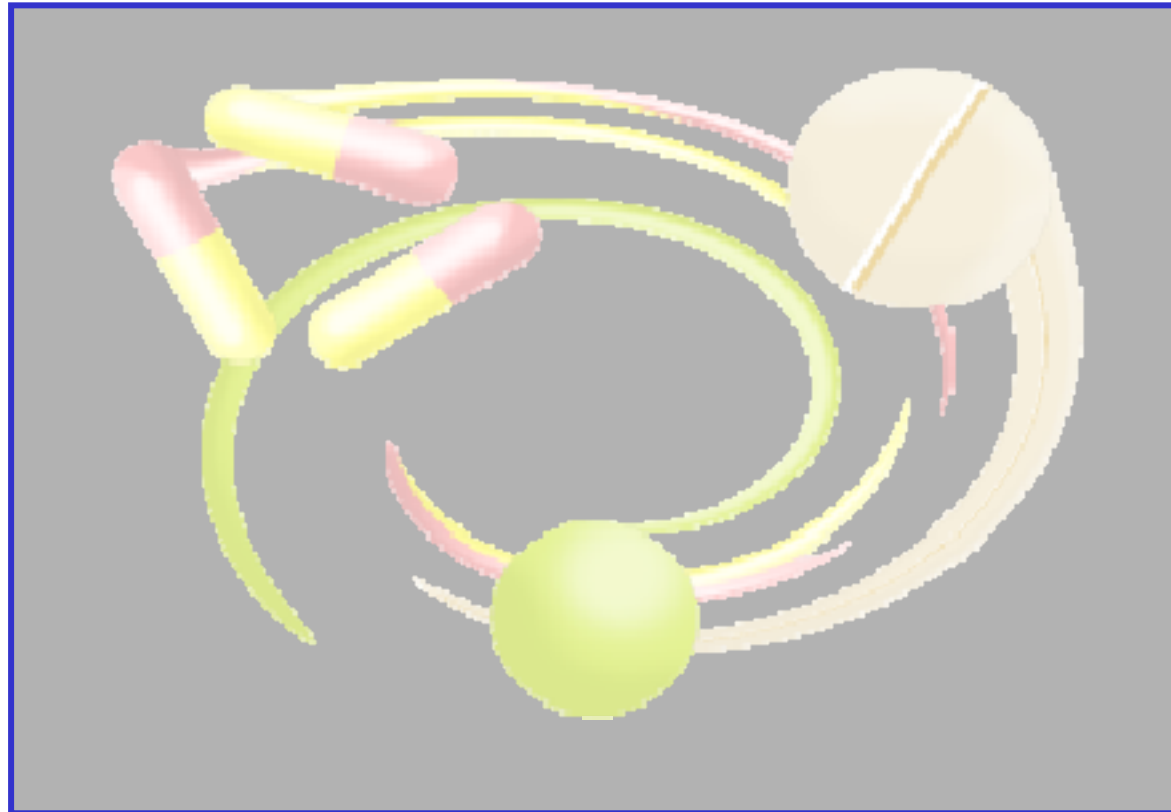


# Vorhofflimmern – Muss „Marcumar“ wirklich sein?

Können die neuen Medikamente Marcumar ersetzen?

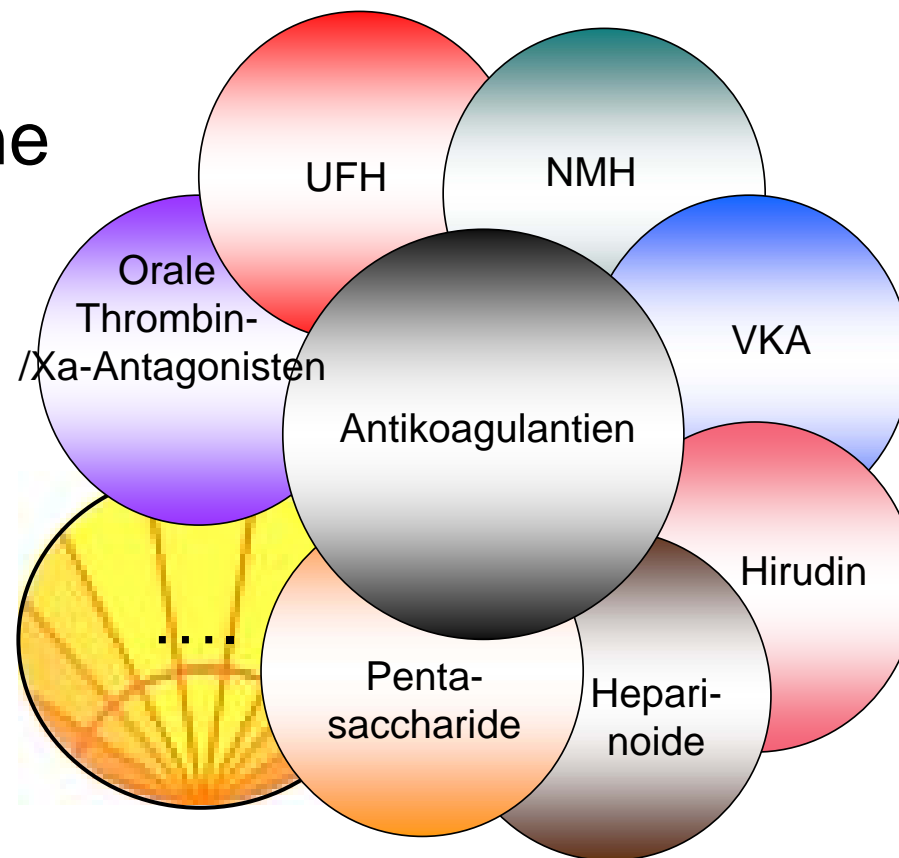


H. Schinzel

Vortrag bei Stiftung Mainzer Herz  
am 24. Nov. 2010

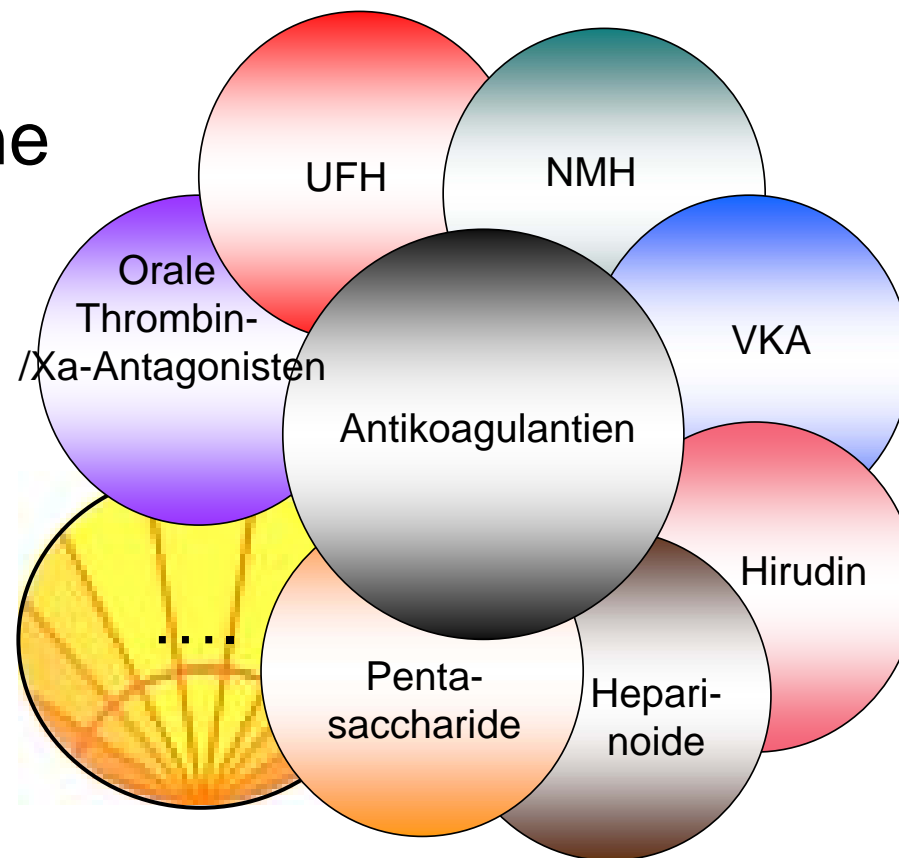
# Blutverdünner (Antikoagulantien)

- unfraktionierte Heparine (UFH)
- niedermolekulare Heparine (NMH)
- Vitamin K-Antagonisten (VKA)
- rekombinantes Hirudin
- Heparinoide
- Pentasaccharide
- orale Thrombin-/Faktor Xa-Antagonisten
- Thrombozytfkt.-Hemmer
- ...



# Blutverdünner (Antikoagulantien)

- unfraktionierte Heparine (UFH)
- niedermolekulare Heparine (NMH)
- **Vitamin K-Antagonisten (VKA)**
- rekombinantes Hirudin
- Heparinoide
- Pentasaccharide
- orale Thrombin-/Faktor Xa-Antagonisten
- Thrombozytfkt.-Hemmer
- ...



# Wann gibt man „Marcumar“?

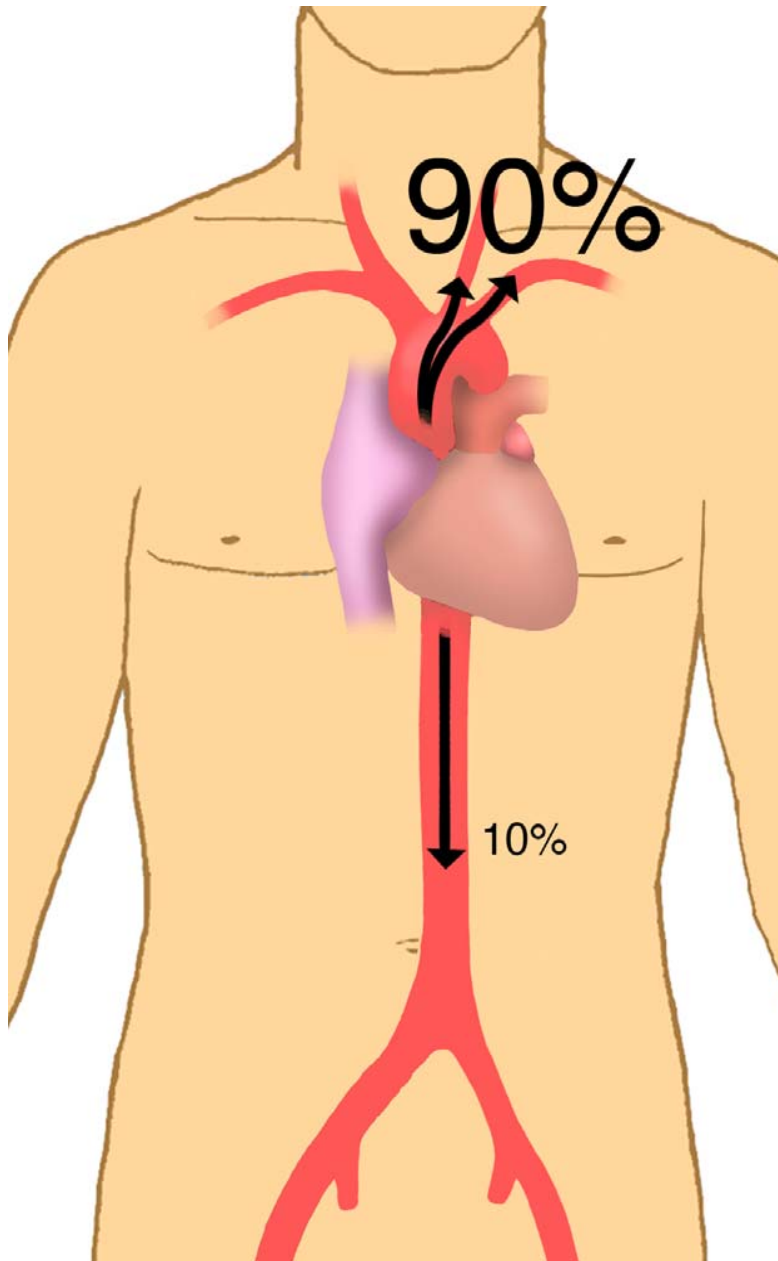
## Hauptindikationen

- Herzstolpern (Vorhofflimmern)
- **mechanische Herzklappen**
- **Schutz vor erneuter Thrombose/Embolie**
- Z.n. Bypaß bei schlechter Beindurchblutung
- schlechter Herzpumpfunktion (Kardiomyopathie)
- Aussackung der Herzwand mit schlechter Pumpfunktion bzw. Blutgerinnsel im Herzen
- Z.n. arteriellen Thrombosen/Embolien
- ...

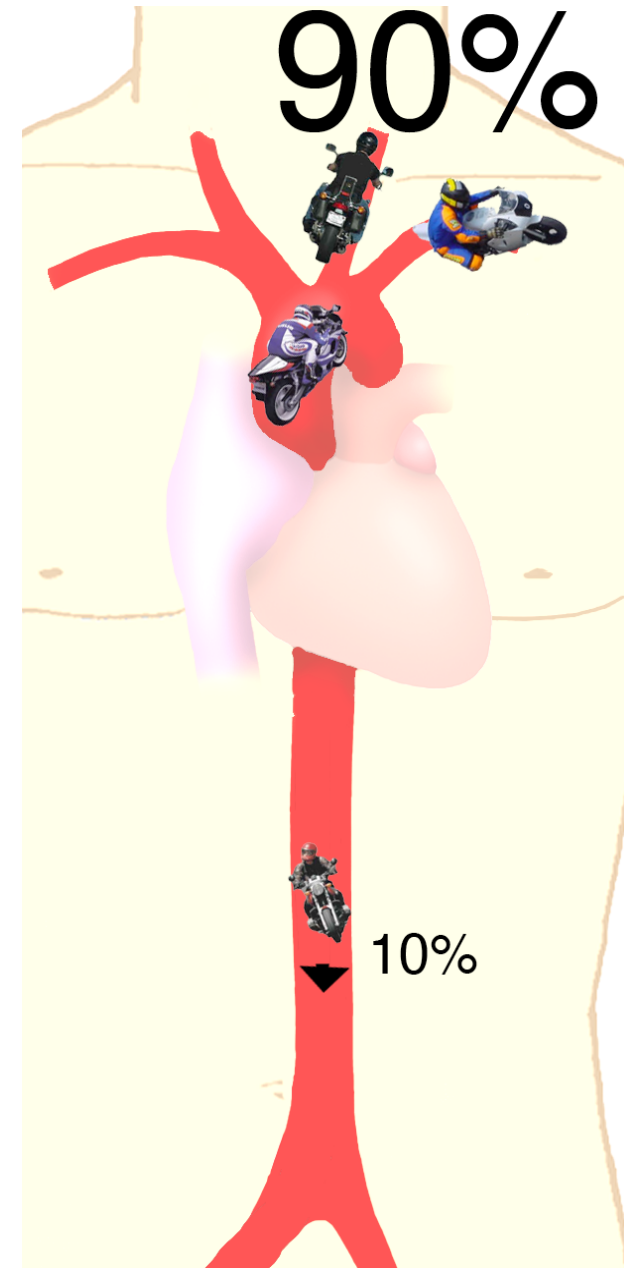
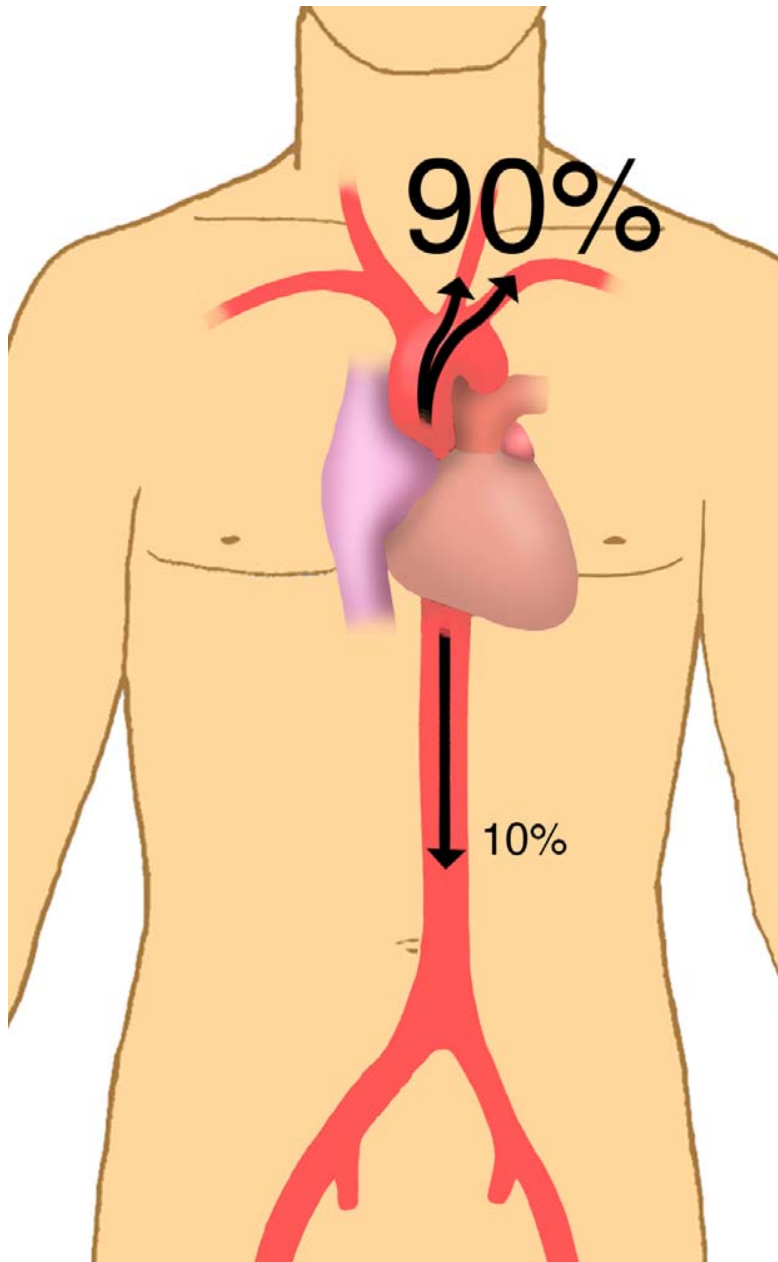
**ca. 900 000 Patienten nehmen in Deutschland „Marcumar“**



# Mechanismus: Schlaganfall bei Vorhofflimmern



# Mechanismus: Schlaganfall bei Vorhofflimmern






## Schlaganfallrisiko bei chronischem Vorhofflimmern

CHADS2-Score	Score-Punkte
Herzinsuffizienz	1
Arterielle Hypertonie	1
Alter > 75 Jahre	1
Diabetes mellitus	1
Z.n. ischämischem Schlaganfall/TIA	2

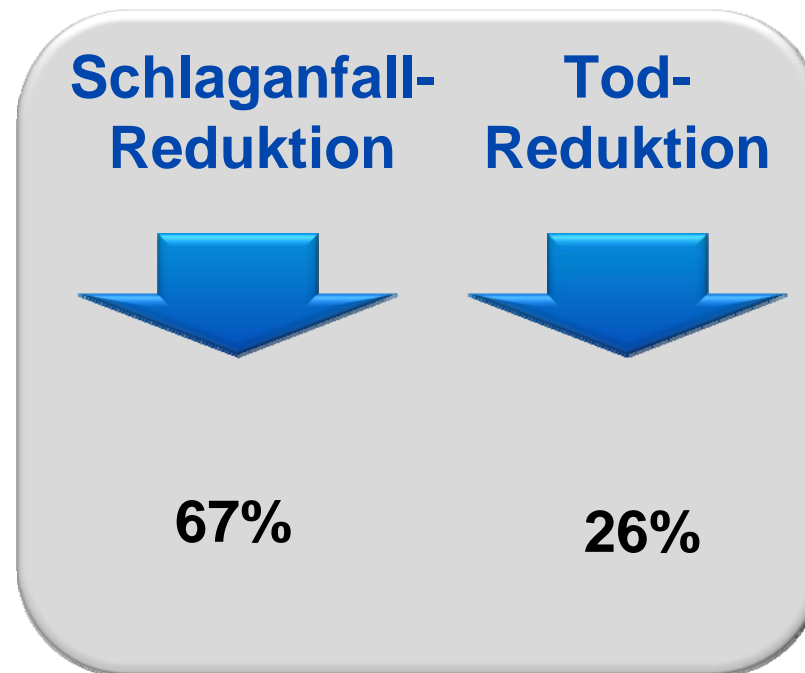
CHADS2 = **C**ongestive Heart Failure-**H**ypertension-**A**ge-**D**iabetes-**S**troke

**Score 1 - 2 niedriges Schlaganfallrisiko (ohne Ereignis)**      < 5%      pro Jahr  
**Score 3 – 4 moderates Schlaganfallrisiko**                      5-10 %      pro Jahr  
**Score 5 – 6 hohes Schlaganfallrisiko**                              > 10 %      pro Jahr

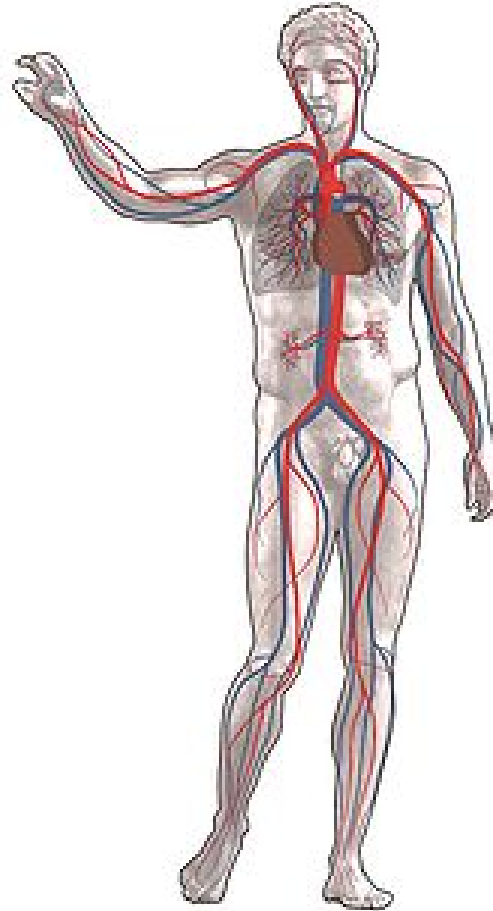
CHADS2-Score = 0  ASS  
 CHADS2-Score = 1  ASS oder VKA (Einzelfallentscheidung)  
 CHADS2 -Score > 1  VKA

# Schlaganfall bei VHF ist vermeidbar

## VKA-Auswirkungen im Vergleich zu Placebo / Kontrolle



# Grundlagen der Blutgerinnung

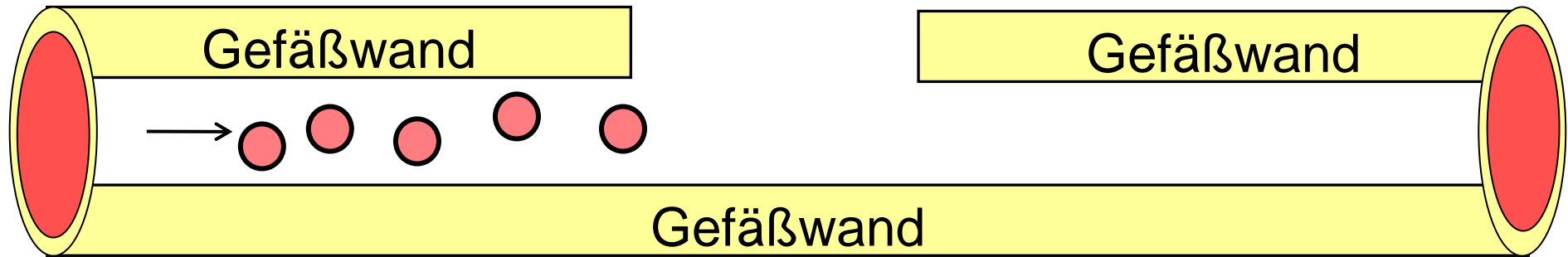


# Was passiert, wenn ich mich in den Finger schneide?

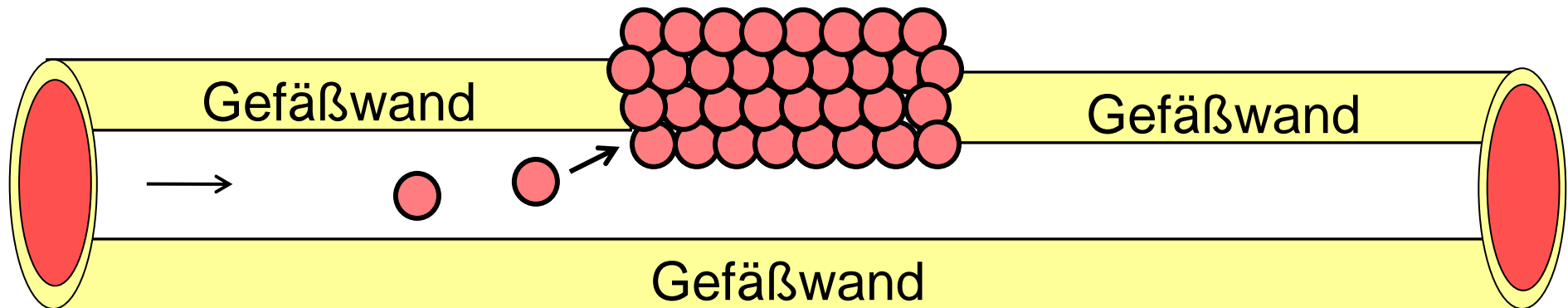


# Blutplättchen-Gefäßwand

## Plättchen

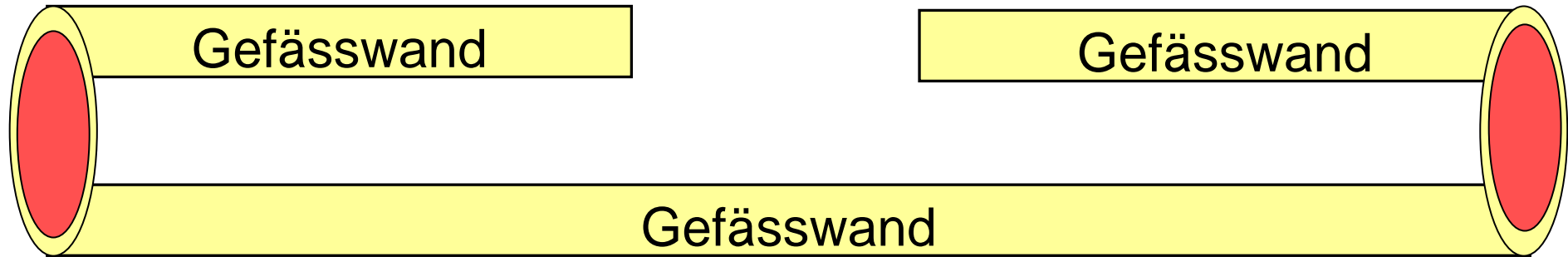


## provisorischer Verschluss

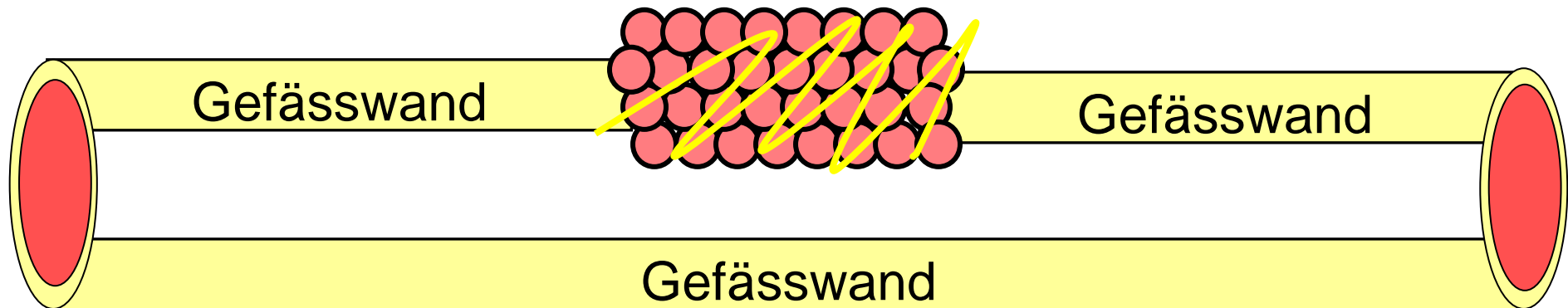


# Blutplättchen-Gefäßwand

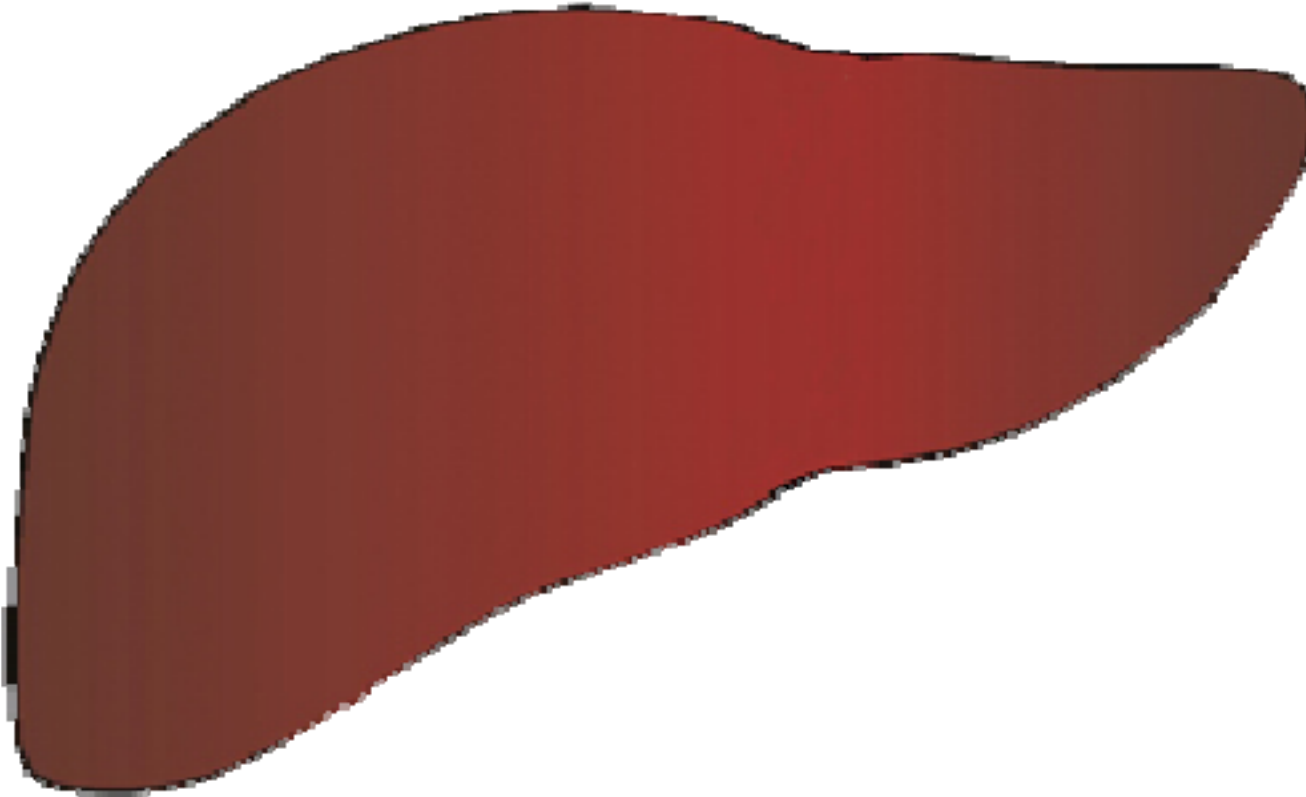
## Plättchen



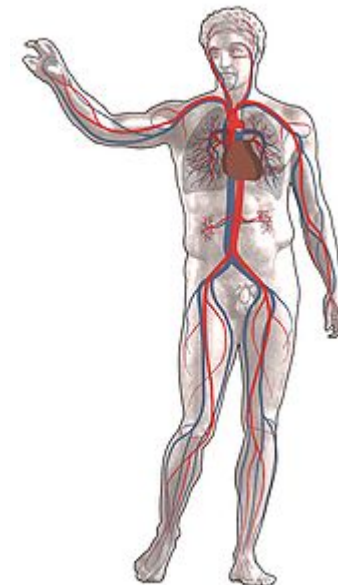
stabiler  
Verschluss



# Fabrik für Gerinnungsfaktoren



# Gerinnungsfaktoren



**z. B. Faktor VII**



- schwimmen im Blut herum und „arbeiten nichts“
- haben römische Hausnummern (z.B. Faktor VII)

# Gerinnungsfaktoren

**z. B. Faktor VII**



- schwimmen im Blut herum und „arbeiten nichts“
- haben römische Hausnummern (z.B. Faktor VII)

# Gerinnungsfaktoren

z. B. Faktor VII → VIIa

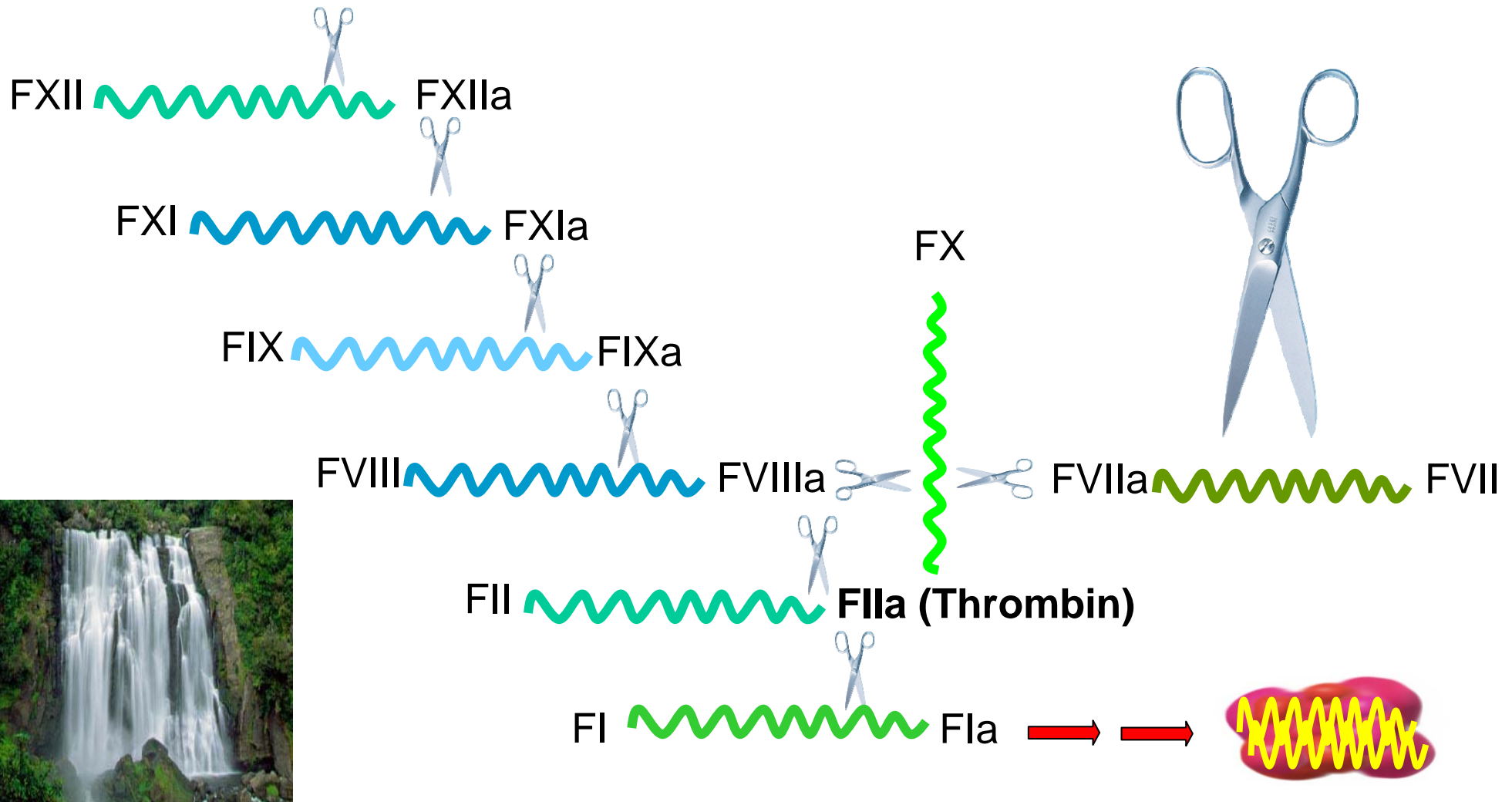


- schwimmen im Blut herum und „arbeiten nichts“
- haben römische Hausnummern (z.B. Faktor VII)
- Gerinnungsfaktor wird aktiviert (z.B. Faktor VIIa)

# Gerinnungsfaktoren (Kaskade)

endogener Weg

exogener Weg



# Leber ist Fabrik für Gerinnungsfaktoren



Faktoren II, VII, IX, X

Dazu braucht die Leber **Vitamin K**

# Wo kommt das Vitamin K her?



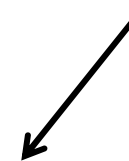
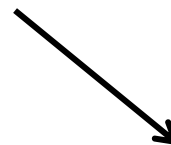
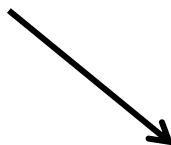
# Wo kommt das Vitamin K her?



# Wo kommt das Vitamin K her?



# Wo kommt das Vitamin K her?



# Wie kann man die Wirkung von Vitamin K ausschalten?

~~Vitamin K~~

# Vitamin K-Gegenspieler (Antagonisten)

z.B. Marcumar®

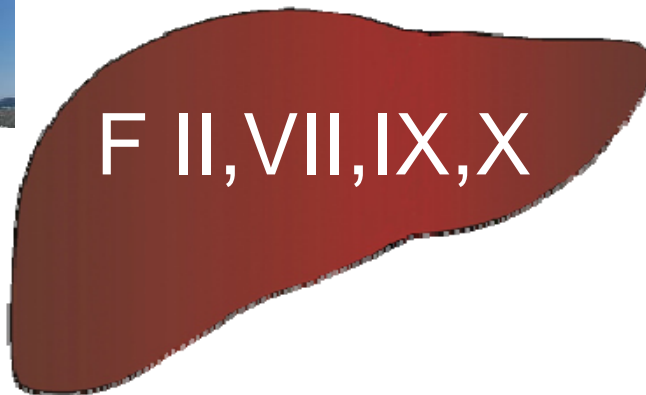
# Medikamentöse Blutverdünnung

ohne Vit. K-Gegenspieler

mit Vit. K-Gegenspieler

Vitamin K normal

Vitamin K



normale  
Blutgerinnung

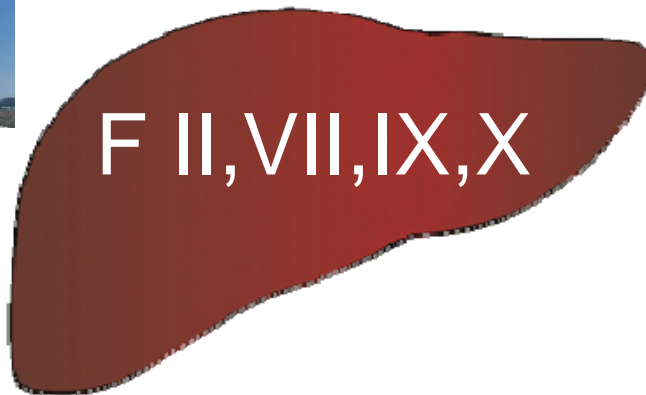
# Medikamentöse Blutverdünnung

ohne Vit. K-Gegenspieler

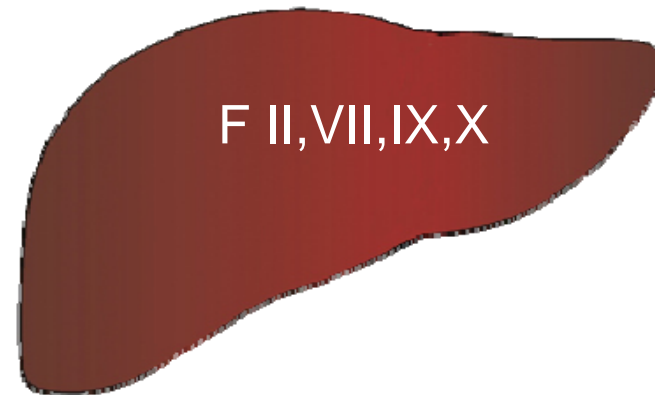
mit Vit. K-Gegenspieler

Vitamin K normal

Vitamin K



normale  
Blutgerinnung



Gerinnungsfaktoren ↓  
Blut wird dünner



# Vitamin K-Zufuhr – Vitamin K-Gegenspieler



# Vitamin K-Zufuhr – Vitamin K-Gegenspieler



**Das Gleichgewicht zwischen Vitamin K und dem „Marcumar“ muss sich für jeden einzelnen Patienten einpendeln**

# Vitamin K-Zufuhr – Vitamin K-Gegenspieler



**Das Gleichgewicht zwischen Vitamin K und dem „Marcumar“ muss sich für jeden einzelnen Patienten einpendeln**



**d.h. jeder Patient braucht seine individuelle „Marcumardosis“!**

# Gerinnungssystem

Kontakt zu Fremdoberflächen

(endogener Weg)



Gewebsverletzung

(exogener Weg)

FX



FXa



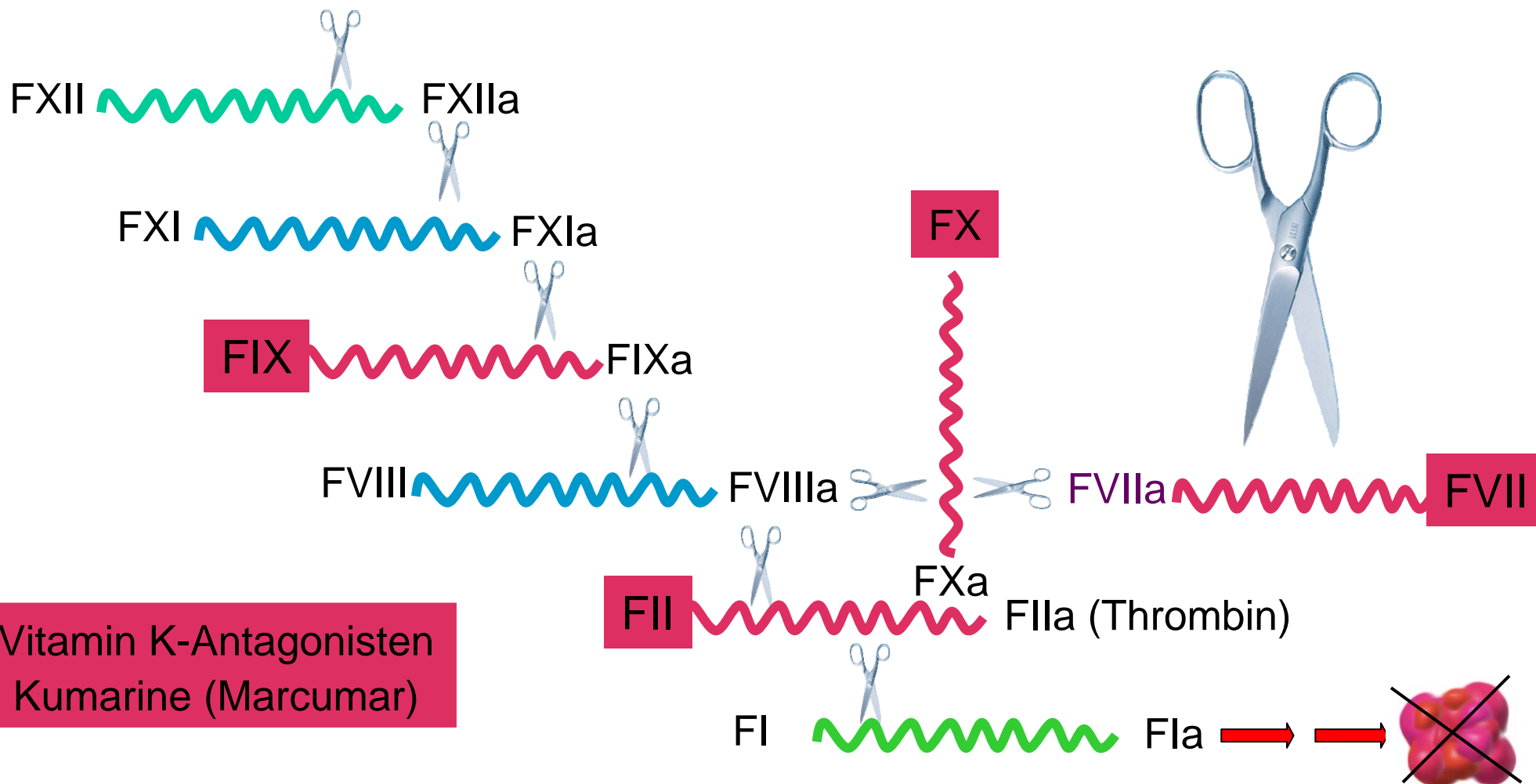
# Gerinnungssystem

Kontakt zu Fremdoberflächen

(endogener Weg)

Gewebsverletzung

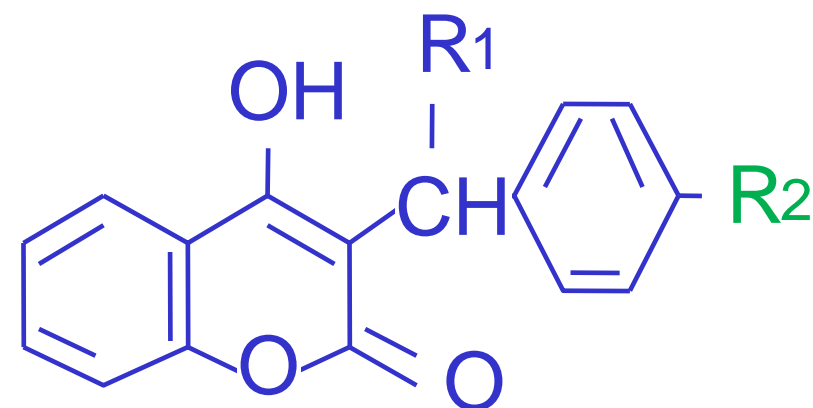
(exogener Weg)



Vitamin K-Antagonisten  
Kumarine (Marcumar)

# Vitamin K-Gegenspieler

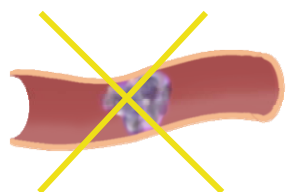
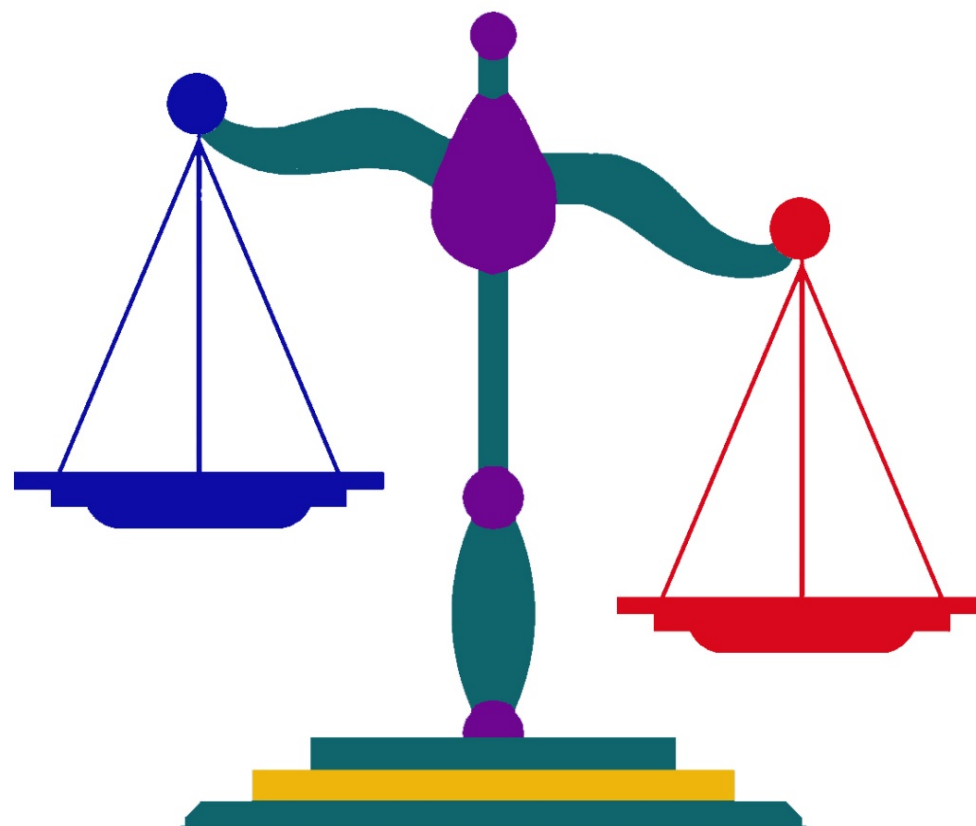
	R1	R2
Phenprocoumon Marcumar® Falithrom®	$C_2H_5$	H
Warfarin Coumadin®	$CH_2-CO-CH_3$	H
Acenocoumarol Sintrom®	$CH_2-CO-CH_3$	$NO_2$



# Vitamin K-Gegenspieler

Präparat	HWZ (h)	mittlere Erhaltungsdosis (mg/dl)
Phenprocoumon (Marcumar®, Falithrom®)	150-160	3
Warfarin (Coumadin®)	ca. 40	5
Acenocoumarol (Sintrom®)	ca. 9-11	4-8

# Optimale Blutverdünnung



Nutzen

Risiko



# Steuerung der Marcumartherapie

Um eine optimale Blutverdünnung zu erreichen muss man Laborkontrollen durchführen

- dazu wird der **INR-Wert** gemessen
- dieser soll zwischen 2,0 bis 3,0 liegen\*

**Merke:**

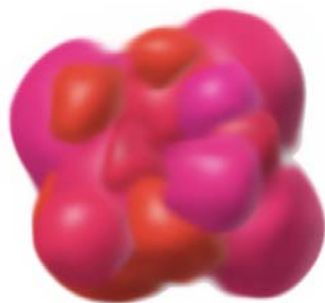
- **je größer der INR-Wert, desto dünner ist das Blut**
- je kleiner der Quickwert, desto dünner ist das Blut



\*in speziellen Indikation wie z.B. technische Mitralklappe INR 2,5-3,5

# INR-Bereich

(International Normalized Ratio)



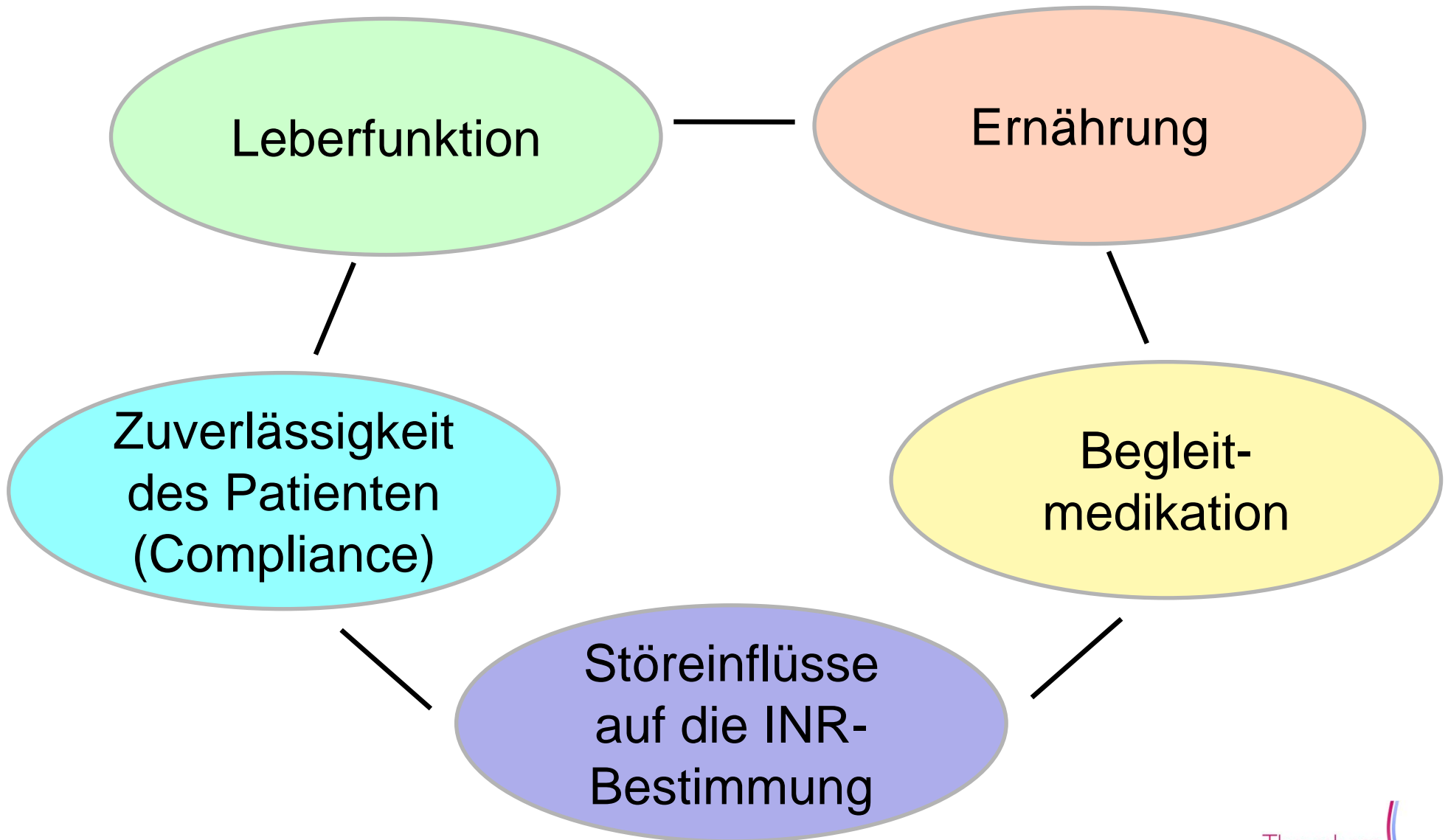
$< 2,0$



$> 3,0$



# Beeinflussung und Störung der „Marcumartherapie“



# Kumarinderivate

## Vorteile

- ambulante Therapie
- gute Thromboembolieprophylaxe



## Nachteile

- langsamer Wirkungseintritt
- lange Halbwertszeit
- enge therapeutische Breite
- hohe interindividuelle Variabilität
- zahlreiche Medikamenten- und Nahrungsmittel-Interaktionen



# Arzneimittelinteraktionen VKA

## Wirkungsverstärkung

Acetylsalicylsäure	Immunsuppressive Substanzen
Allopurinol	Indometacin
Alufibrat	Itraconazol
Amiodaron	Lofepamin
Ammoidin	Lokalanästhetika
Amoxapin	Mefenaminsäure
Anabolika	Methylandrostenolon
Androsteron	Metronidazol
AntUranilsäurederivate	Monoaminoxidasehemmer
Azapropazon	Mutterkornalkaloide
Bezafibrat	Nalidixinsäure
Benziodaron	Naproxen
Breitbandantibiotika	Nifluminsäure
Cephalosporine (nicht alle)	Nicotinsäurederivate
Chinidinpräparate	Nortryptilin
Chloralhydrat	Oxyphenbutazon
Chloramphenikol	Paraaminosalicylsäure
Cimetidin	Penicilline
Clofibrat	Phenotiazinpräparate
Clonipramin	Phenylbutazon
Cloxacillin	(in Rheuma-, Gicht-, Grippemitteln)
Desipramin	Piroxicam
Dextranpräparate	Rauwolfiapräparate
Disulfiram	Salicylate und Verbindungen
Doxepin	Steroide, anabole
Erythromycin	Sulfinpyrazon
Etbacrynsäure	Sulfisoxazol
Fenoprofen	Sulfonamide
Fluconazol	Sulfonylharnstoffe
Glucagon	Testosteron
	Thiobarbiturate
	Thyroxin
	Tienilinsäure

## Wirkungsabschwächung

Gluthetimid
Griseofulvin
Haloperidol
Laxanzien
Mercaptogurin
Neuroleptika
Ovulationshemmer
Phenytoin
Purinderivate
Pyrithydion
Rifampicin
Strophantin
Thiouracile
Thyreostatilka
Vitamin-K-Präparate
Vitaminkombinationen
Amitriptylin
Athinyl-Ostradiol
Atropin
Barbiturate
Carbamacepin
Cholestyramin
Corticosteroide, systemische
Digitalis
Diphenylhydantoin
Diuretika
Ganglienblocker



# Kumarinderivate

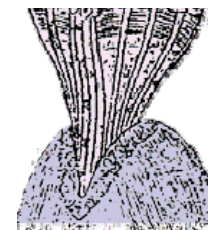
## Vorteile

- ambulante Therapie
- gute Thromboembolieprophylaxe



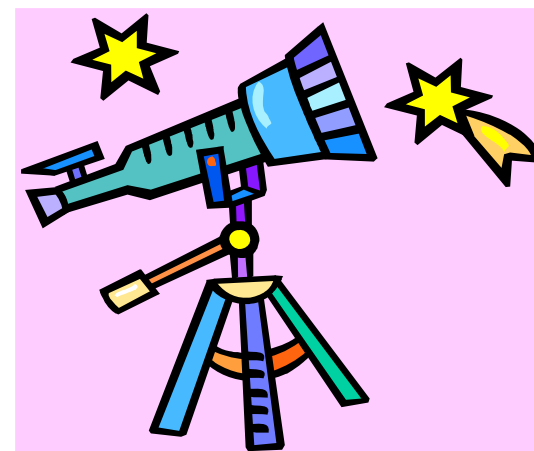
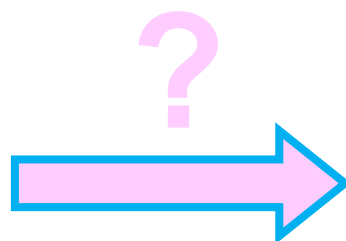
## Nachteile

- langsamer Wirkungseintritt
- lange Halbwertszeit
- enge therapeutische Breite
- hohe interindividuelle Variabilität
- zahlreiche Medikamenten- und Nahrungsmittel-Interaktionen
- Monitoring mit INR notwendig
- Blutungen



# Antikoagulantien

---



**Antikoagulation: Was bringt uns die Zukunft?**

**Können die neuen Blutverdünner „Marcumar“  
ersetzen?**

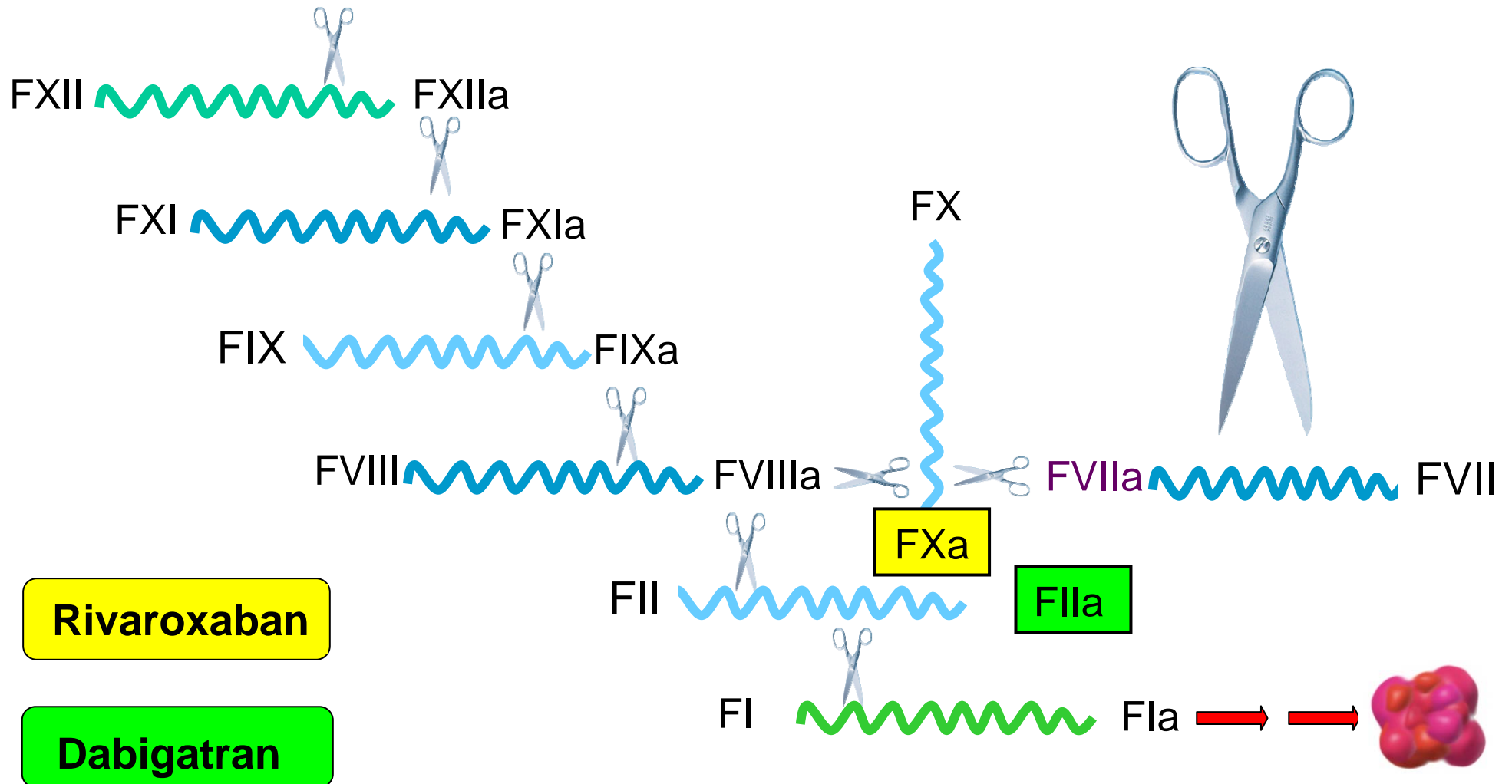
# Gerinnungssystem

Kontakt zu Fremdoberflächen

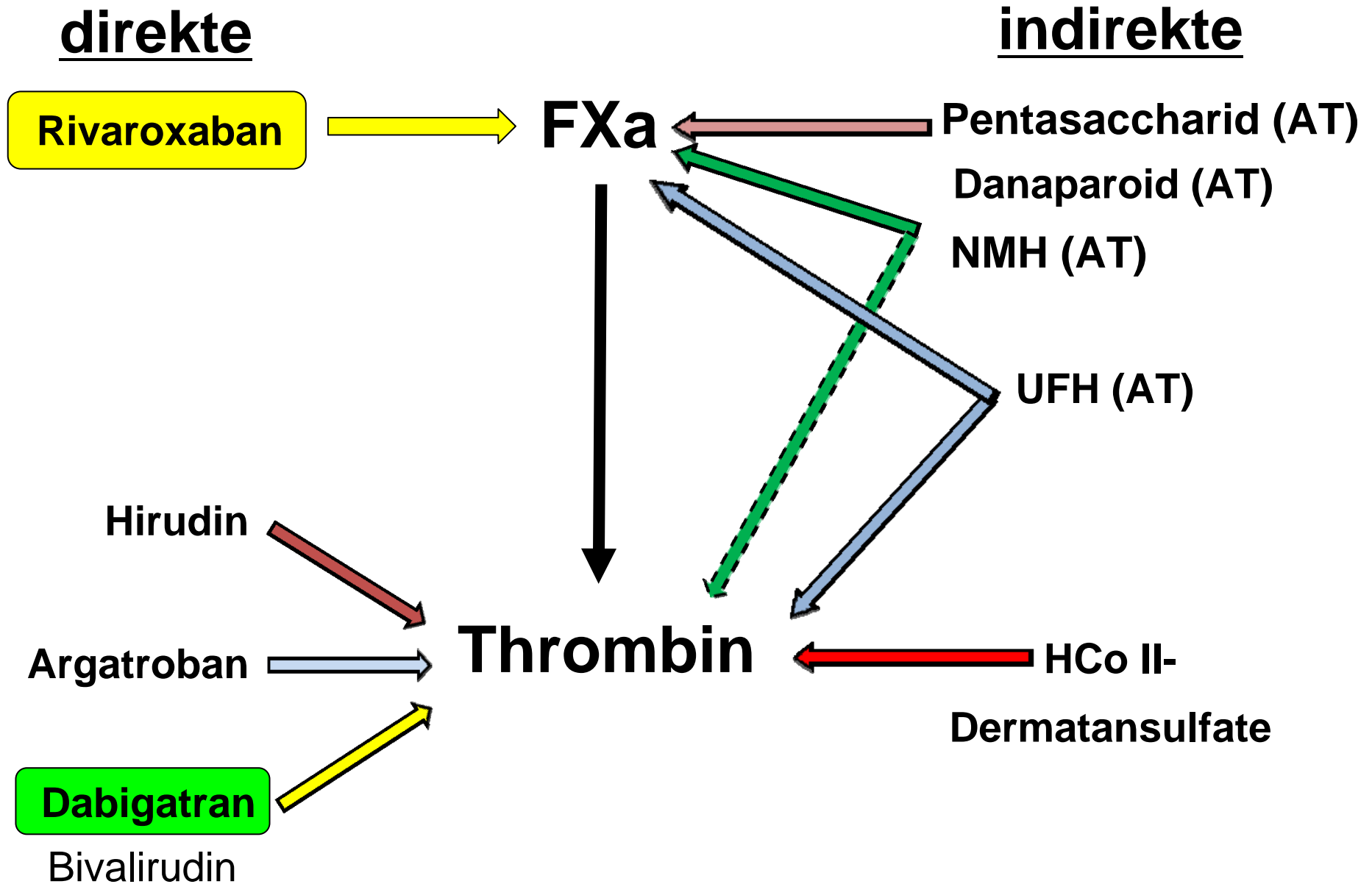
(endogener Weg)

Gewebsverletzung

(exogener Weg)



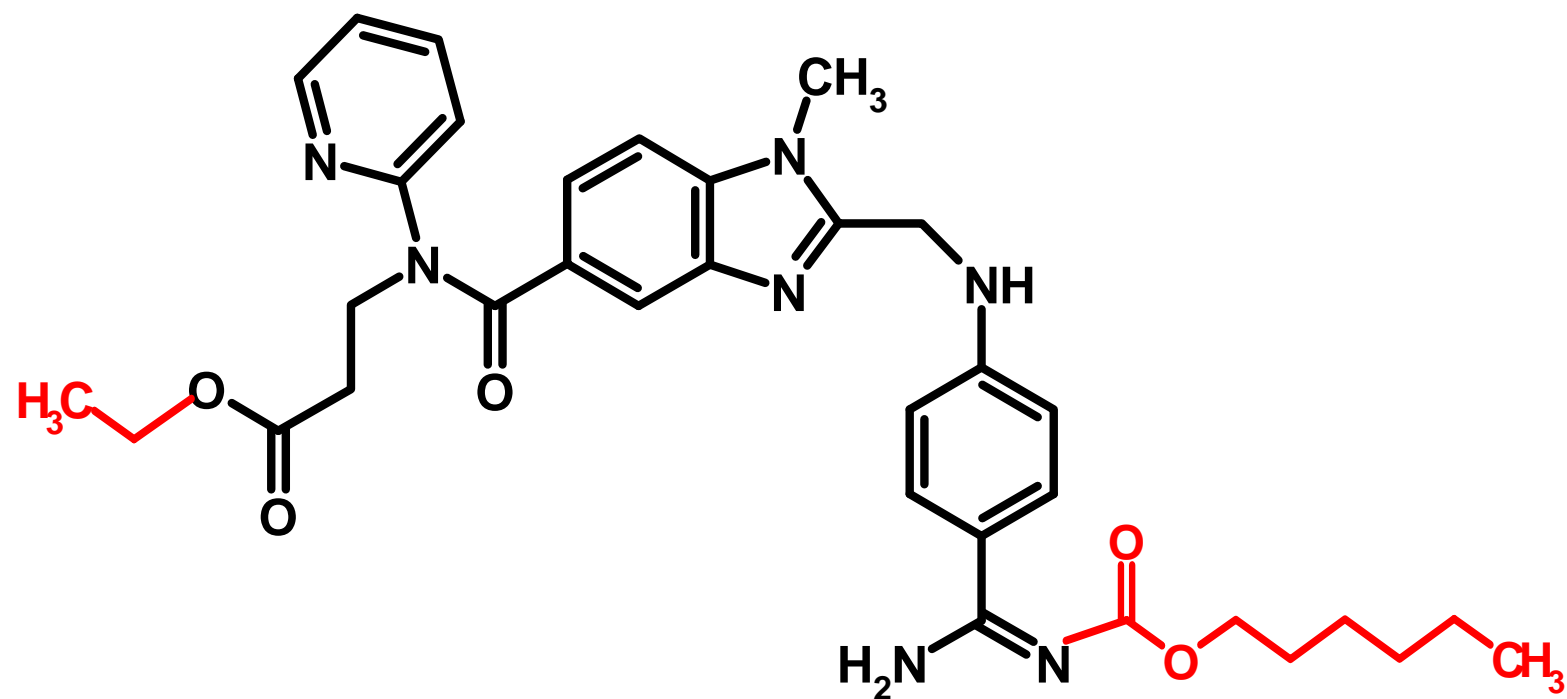
# Antikoagulantien



# Dabigtran-Produktprofil

<b>Wirkmechanismus</b>	<b>direkter reversibler Thrombinantagonist hemmt freies und gebundenes Thrombin hemmt thrombininduzierte Thrombozytenaggregation</b>
<b>Prodrug</b>	<b>ja</b>
<b>Molekulargewicht Etextilat</b>	<b>628 D</b>
<b>Bioverfügbarkeit</b>	<b>ca. 6,5 %</b>
<b>Halbwertszeit</b>	<b>12-17 h</b>
<b>t<sub>max</sub></b>	<b>ca. 2 h gesunde ca. 6 h (postoperative Gabe)</b>
<b>Elimination</b>	<b>80% renal (nur geringer Teil glucuronidiert) 20 % hepatisch keine Metabolisierung über CYT P450 -&gt; geringes Interaktionspotential</b>
<b>Plasmaeiweißbindung</b>	<b>ca. 35 %</b>
<b>Verteilungsvolumen</b>	<b>60-70 L</b>
<b>Akkumulation</b>	<b>bei schwerer Niereninsuffizienz</b>

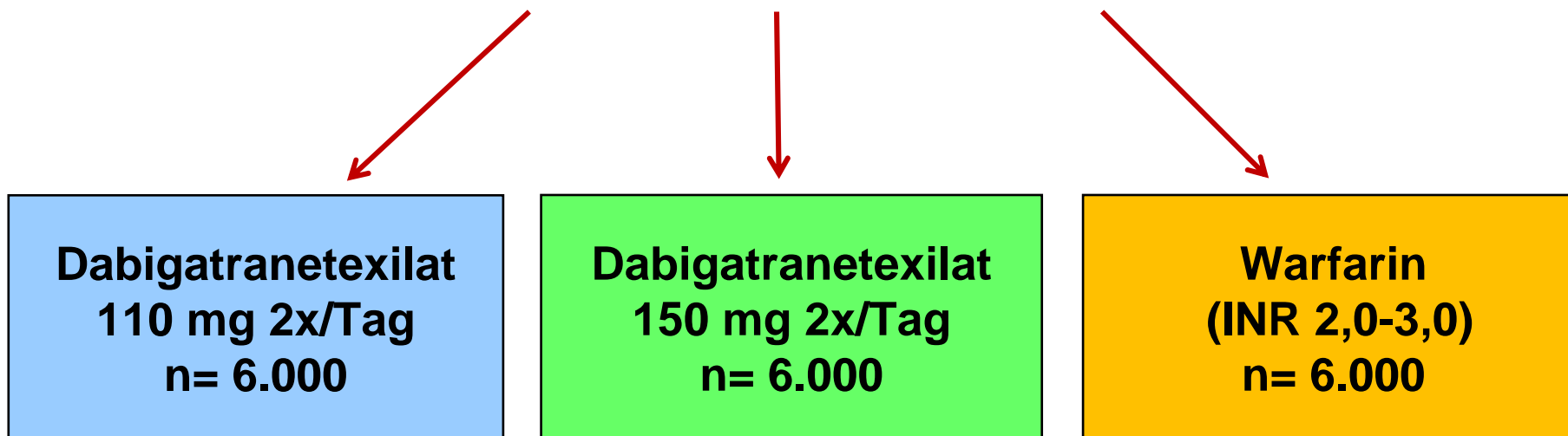
# Dabigatran-etexilat (Pradaxa®)



Dabigatran-etexilat

# RELY-Design

**Vorhofflimmern mit  $\geq 1$  Risikofaktor  
keine Kontraindikationen**



**Primäres Ziel:** Nichtunterlegenheit von Dabigatranetexilat gegenüber Warfarin (INR 2,0-3,0)

Behandlungsdauer: mindestens 12 Monate

# Einschlusskriterien

## Dokumentiertes Vorhofflimmern plus zusätzlich mindestens ein Schlaganfall-Risikofaktor:

- anamnestisch Schlaganfall/TIA oder systemische Embolie
- Ejektionsfraktion < 40 %
- symptomatische Herzinsuffizienz, NYHA  $\geq$  II
- Alter  $\geq$  75 Jahre
- Alter  $\geq$  65 Jahren und  $\geq$  1 zusätzlichen Risikofaktor:  
Diabetes mellitus, KHK, Hypertonie

 **CHADS2-Score:  $\geq$  1**

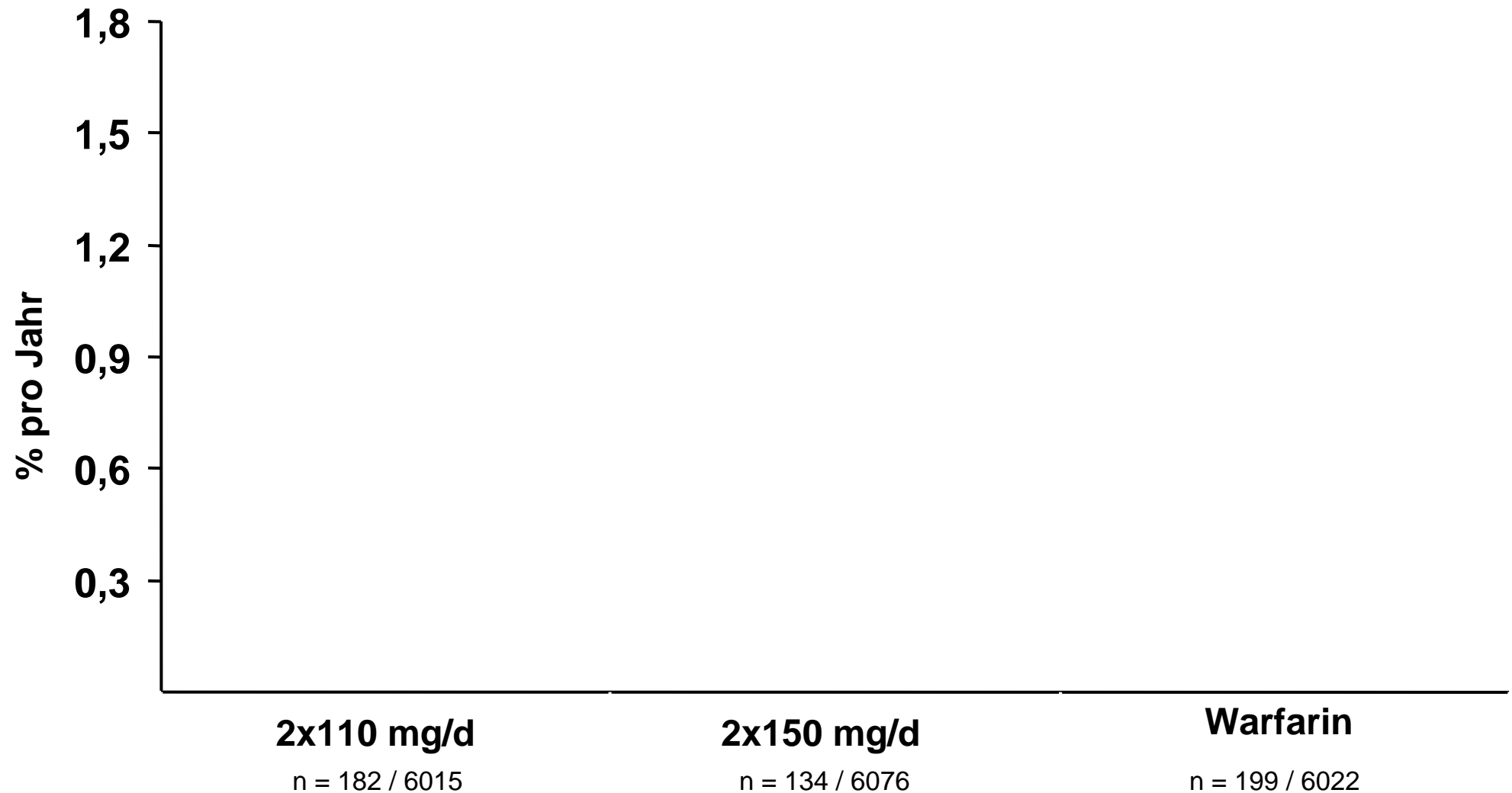
# Primärer Endpunkt

## -Schlaganfall oder system. Embolie im Vgl. zu Warfarin-

**RELY**

\* = Nicht-Unterlegenheit

\*\* = Überlegenheit

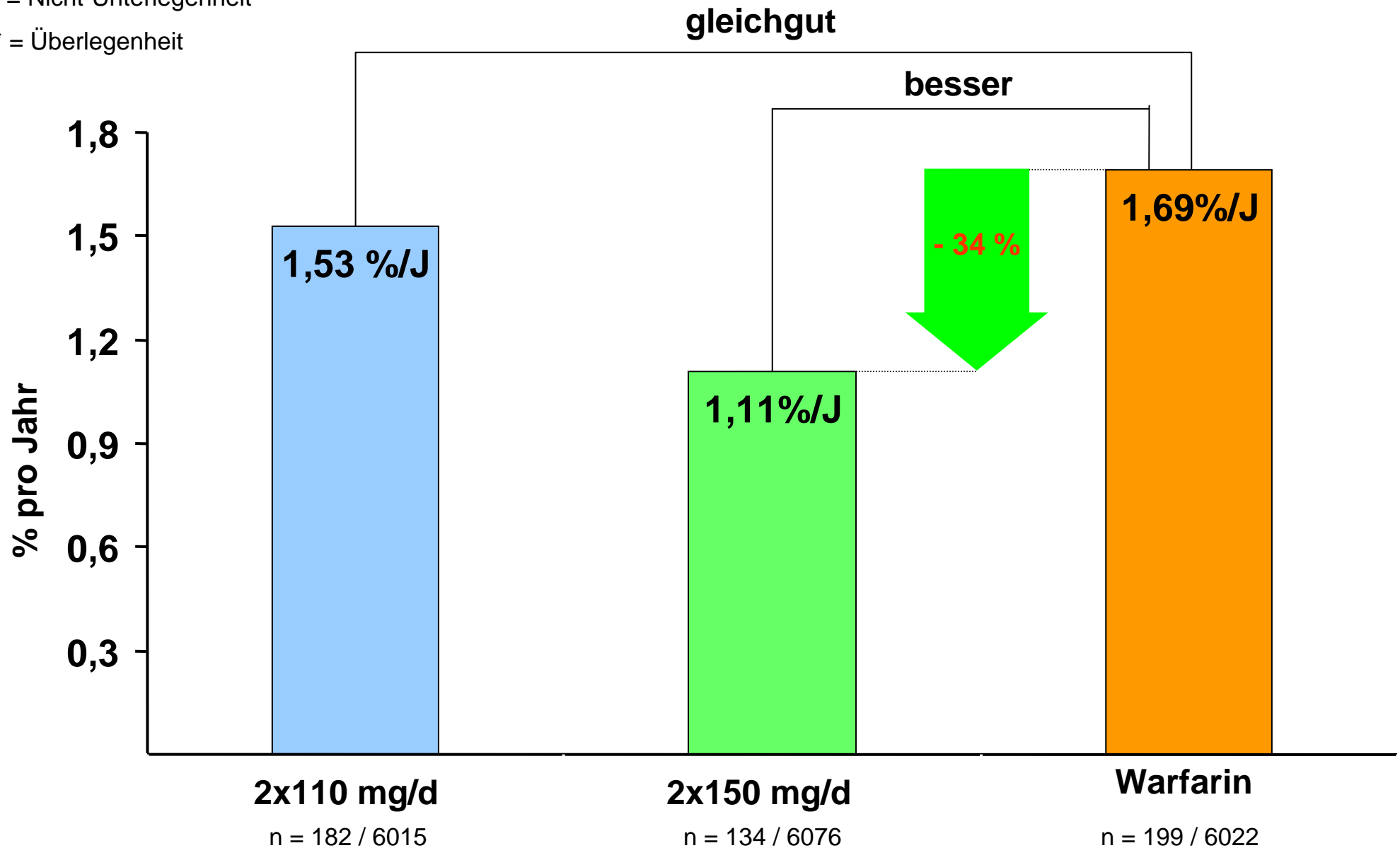


# Primärer Endpunkt -Schlaganfall oder system. Embolie im Vgl. zu Warfarin-

RELY

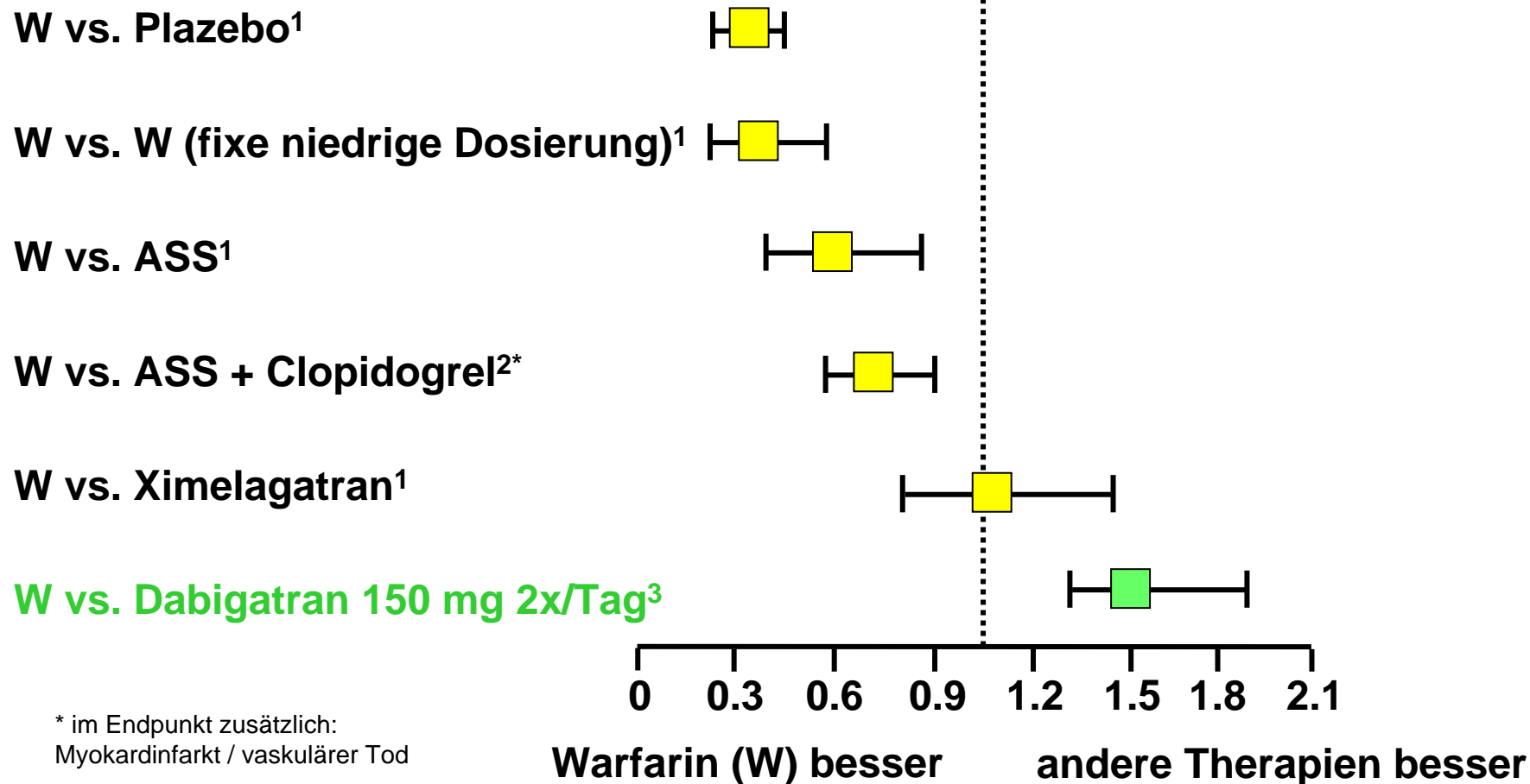
\* = Nicht-Unterlegenheit

\*\* = Überlegenheit



# Antikoagulantien im Vergleich

Antikoagulantien in der Prävention des Schlaganfalls bei VHF  
[Endpunkt: Schlaganfall / systemische Embolie]



Camm J.: Oral presentation at ESC on Aug 30th 2009.

1. Lip GYH, Edwards SJ. Thromb Res 2006; 118: 321-333;

2. ACTIVE investigators. Lancet 2006; 367: 1903-1912;

3. Connolly SJ., et al. NEJM 2009; 361: 1139-1151

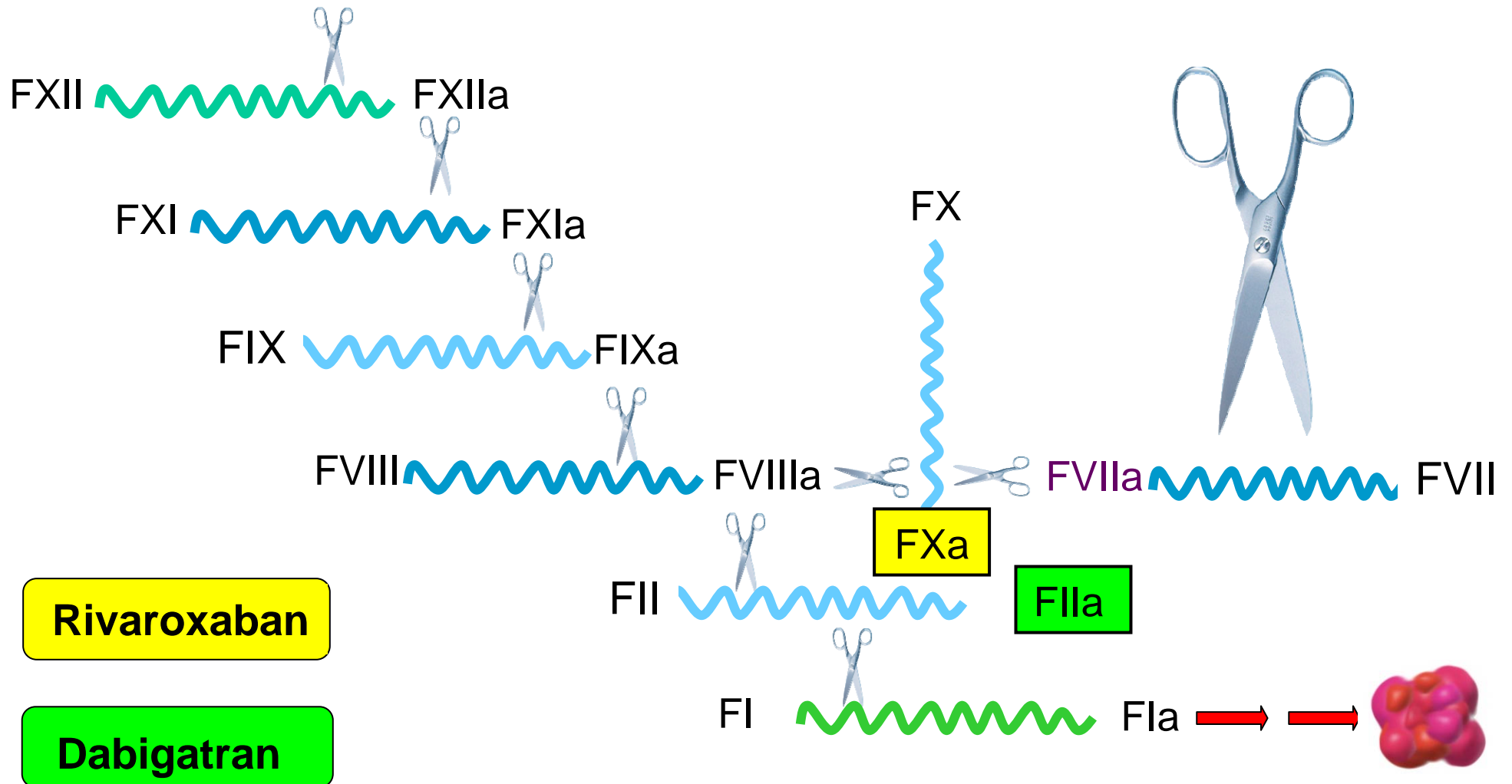
# Gerinnungssystem

Kontakt zu Fremdoberflächen

(endogener Weg)

Gewebsverletzung

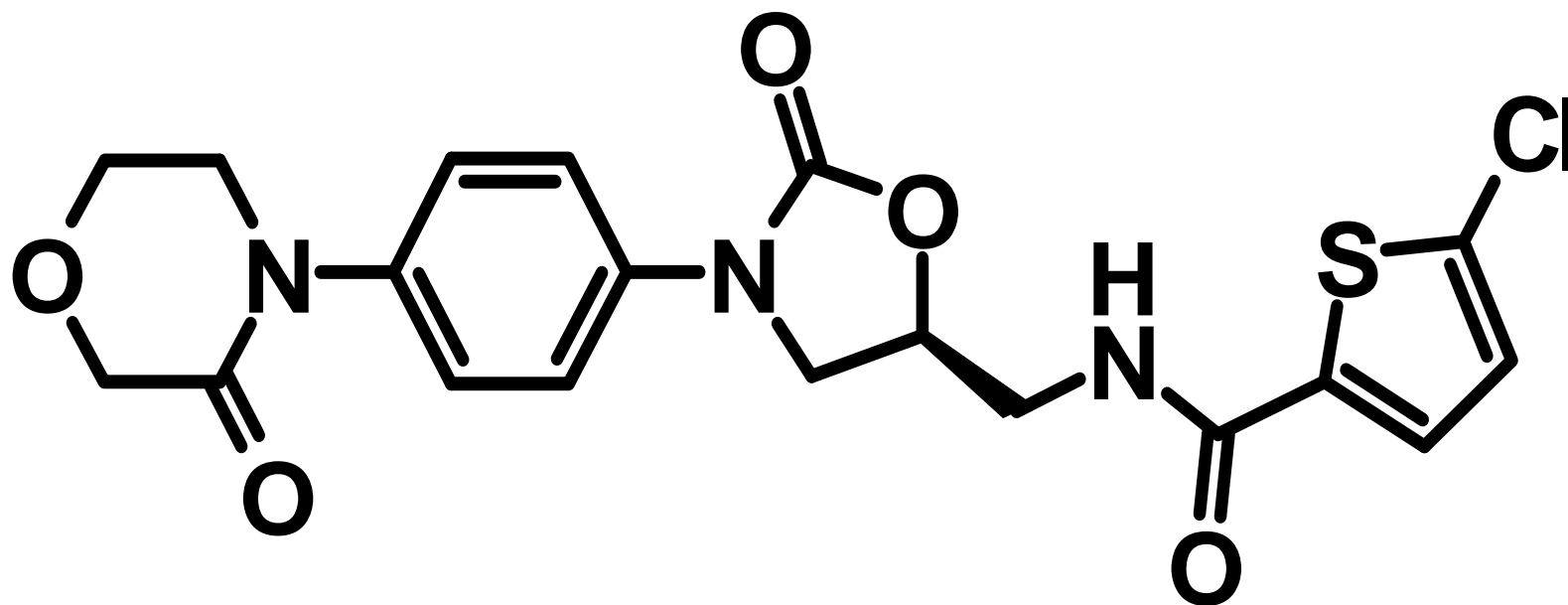
(exogener Weg)



Rivaroxaban

Dabigatran

# Strukturformel Rivaroxaban (Xarelto®)



(Xarelto®)

# Rivaroxaban-Produktprofil

	Rivaroxaban
<b>Wirk-Mechanismus</b>	direkter reversibler Faktor-Xa-Inhibitor
<b>Prodrug</b>	nein
<b>Bioverfügbarkeit</b>	80-100 %
<b>Halbwertszeit</b>	9-11 h (~12 h ab 75 J)
<b>t<sub>max</sub></b>	2-4 h 1-2 h (HIP-Patienten)
<b>Elimination</b>	ca. 1/3 unverändert renal, ca.2/3 metabolisiert, (davon dann je 50% bilär und 50 % renal)
<b>Akkumulation</b>	keine Akkumulation bei Dosierungen bis zu 30 mg 2x/d (max. Tagesdosis in Phase III 30 mg)
<b>Interaktionen</b>	keine klin. rel. Interaktionen mit Nahrungsmitteln, Digoxin und Naproxen

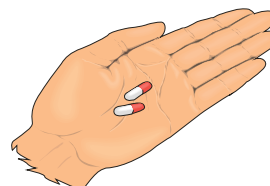
## Rivaroxaban (Xarelto®)

- die Studie zur Schlaganfallprophylaxe ist abgeschlossen
- erste Daten werden im November 2010 auf einem Kongress in den USA präsentiert

# Die neuen Substanzen im Vergleich zum „Marcumar“

## • Vorteile der „Neuen“

- Schneller Wirkungseintritt
- Kurze Halbwertszeiten
- Größere therapeutische Breite
- „Einheitliche“ Standarddosis
- Nur geringe Wechselwirkung mit anderen Substanzen
- Kein Einfluss der Ernährung auf die Dosis
- Keine Blutkontrollen erforderlich



## • Mögliche Nachteile der „Neuen“

- Geringere Compliance bei der Langzeittherapie
- Noch keine Langzeitdaten
- Bezahlbarkeit



**Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit**



Thrombose  
dienst Mainz

<http://go.funpic.hu>