Faktor-Xa-Inhibitoren

T. Stief

Institut für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie,
Krankenhaus der Philipps-Universität, Marburg, Deutschland

Synonym(e) FXa-Inhibitoren

Englischer Begriff factor Xa inhibitors (F10a inhibitors)

Definition Als zentrale Serinprotease in der plasmatischen Gerinnung ist der aktivierte Faktor X (= F10a) ein ideales Ziel neuer Antikoagulanzen.

Beschreibung Neue direkte FXa-Inhibitoren (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban) binden direkt an den sowohl im Prothrombinkomplex gebundenen als auch an den freien FXa (F10a). Rivaroxaban war der erste orale direkte Faktor-Xa-Inhibitor, der für die Prävention von Thrombosen nach Operationen am Hüft- oder Kniegelenk zugelassen wurde. Rivaroxaban hat eine ca. 10.000-fach höhere Affinität für FXa als für andere Serinproteasen. Seine Bioverfügbarkeit beträgt 80–100 %, die maximale Plasmakonzentration wird 2–4 h nach oraler Gabe erreicht, und die biologische Halbwertszeit von Rivaroxaban wird mit 7–11 h angegeben. Rivaroxaban wird vorwiegend über die Leber metabolisiert (CYP3A4, CYP2J2). Die neuen oralen Antikoagulanzen könnten evtl. die Vitamin-K-Antagonisten ablösen, allerdings sind die Nebenwirkungen dieser Xenobiotika (z. B. paradoxe intrinsische Thrombingenerierung über die Seitenketten) noch nicht geklärt. Auch zur Vermeidung des Risikos schwerer Blutungen sollten alle Inhibitoren von F10a (oder von F2a, wie Dabigatran) gemonitort werden über einen ultraspezifi-

schen F10a-/F2a-Generierungstest wie den EXCA („extrinsic coagulation activity assay“; oder den INCA [„intrinsic coagulation activity assay“]): 10–20 % EXCA-Aktivität ist das Ziel für eine therapeutische Einstellung eines (Thrombose-) gefährdeten Patienten, Patienten mit <10 % EXCA haben ein Blutungsrisiko; die prophylaktische Einstellung hat einen Zielbereich von 20–40 % EXCA (oder INCA), Patienten mit >40 % EXCA haben ein Thromboserisiko.

Die neuen ultraspezifischen F10a-/F2a-Generierungstests zeigen auch, dass das therapeutische Ziel von 10–20 % EXCA für bestimmte Antikoagulanzen, wie beispielsweise Fondaparinux (ein synthetisch hergestelltes Pentasaccharid) nicht erreichbar ist, sie sind zu schwach für eine ausreichende Antikoagulation eines Risikopatienten. Problematisch ist auch, dass die neuen oralen direkten Hemmer von F10a oder von Thrombin (sog. neue orale Antikoagulanzen [NOAC]= direkte orale Antikoagulanzen [DOAC]) im Gegensatz zu niedermolekularem Heparin nicht profibrinolytisch wirken. Einmal entstandene Mikro- oder Makrothromben werden von den NOAC nicht zerstört.

Literatur

- Bauer KA (2008) New anticoagulants. *Curr Opin Hematol* 15:509–515
- Stief TW (2007) The efficiency of anti-factor Xa and anti-factor IIa anticoagulants. *Blood Coagul Fibrinolysis* 18:265–269
- Stief TW (2013a) Rivaroxaban or Dabigatran at less than 20 % of their therapeutic plasma concentration can pathologically trigger thrombin generation. *Hemost Lab* 6:65–76
- Stief T (2013b) LMWH stimulates blood ROS generation. *Hemost Lab* 6:175–184
- Stief TW, Fareed J (2000) The antithrombotic factor singlet oxygen/light (1O₂/hv). *Clin Appl Thromb Hemost* 6:22–30