Thrombininhibitoren

T. Stief

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

Synonym(e) Direkte Thrombininhibitoren; DTI; neue direkte orale Antikoagulanzen (NOAK, DOAK)

Englischer Begriff thrombin inhibitors

Definition Thrombin ist das zentrale Enzym der Gerinnung. Thrombin besitzt wie alle Serinproteasen ein katalytisches Zentrum (His...Asp...Ser) und wichtige Bindungsregionen für Fibrinogen (Exosite 1) und Heparin (Exosite 2). Direkte Thrombininhibitoren hemmen Thrombin durch Bindung an die Exosite 1 oder an das katalytische Zentrum.

Beschreibung Die Enzymaktivität von Thrombin wird durch Bindung von Kofaktoren und/oder Substraten an Exosites an der Oberfläche der Protease gesteuert. So beschleunigt Thrombomodulin (TM) die Aktivierung von ► **Protein C** durch Thrombin um das 1500-Fache. DTI wie Hirudin (oder die rekombinanten Analoga Bivalirudin und Lepirudin) binden nicht nur an die katalytische Region von Thrombin, sondern auch an die Fibrinogenbindungsstelle (Exosite 1).

Niedermolekulare Inhibitoren wie Argatroban (ein synthetisches L-Argininderivat; parenteral zu verabreichen) oder orale direkte Thrombininhibitoren, wie Dabigatran (dem α -NAPAP [N-alpha-(2-Naphthylsulfonylglycyl)-4-Amidinophenylalaninpi-

peridid] strukturverwandt), hemmen das katalytische Zentrum von Thrombin. Die Prodrug Dabigatranetexilat wurde durch Einführung hydrophober Seitenketten oral absorbierbar. Ximelagatran, der erste orale DTI, wurde wegen seiner Hepatotoxizität zurückgezogen. Dabigatran gehört wie die neuen oralen F10a-Inhibitoren Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban zur Klasse der neuen direkten oralen Antikogulanzen (NOAK, DOAK). Zunächst wurde gehofft, dass die NOAK ohne das übliche Monitoring wie bei den Cumarinen auskommen könnten. Es zeigte sich jedoch, dass die Gefahr der Überdosierung mit schweren Blutungen (z. B. zerebralen Blutungen) besteht. Außerdem können die Seitenketten der NOAK intrinsisch Thrombin generieren. Es besteht klinischer Bedarf, alle plasmatischen Antikoagulanzen mit demselben F10a/F2a - Generierungstest zu monitoren. Der Bereich 10–20 % der normalen Thrombingenerierung bei EXCA („extrinsic coagulation activity assay“) oder INCA („intrinsic coagulation activity assay“) dürfte der therapeutische Bereich sein, 20–40 % der prophylaktische Bereich; Werte unter 10 % bedeuten Blutungsrisiko, Werte über 40 % bedeuten Thromboserisiko.

Literatur

- Stief TW (2007) The efficiency of anti-factor Xa and anti-factor IIa anticoagulants. *Blood Coagul Fibrinolysis* 18:265–269
- Stief TW (2012) Determination of the anti-F10a or anti-F2a generation action of rivaroxaban or dabigatran. *Blood Coagul Fibrinolysis* 23:619–621
- Stief TW, Ajib S, Renz H (2008) The sensibility of individual plasma to heparins. *Hemost Lab* 1:143–157