



# Was ist neu ... bei den Faktor-XI-Inhibitoren: DOAK 2.0?

A. Schlake<sup>1</sup> · P. Scheiermann<sup>2</sup> · C. F. Weber<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Abteilung für Anästhesiologie, Intensiv- und Notfallmedizin, Asklepios Klinik Wandsbek, Hamburg, Deutschland

<sup>2</sup> Klinik für Anaesthesiologie, LMU Klinikum München, München, Deutschland

<sup>3</sup> Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt, Deutschland

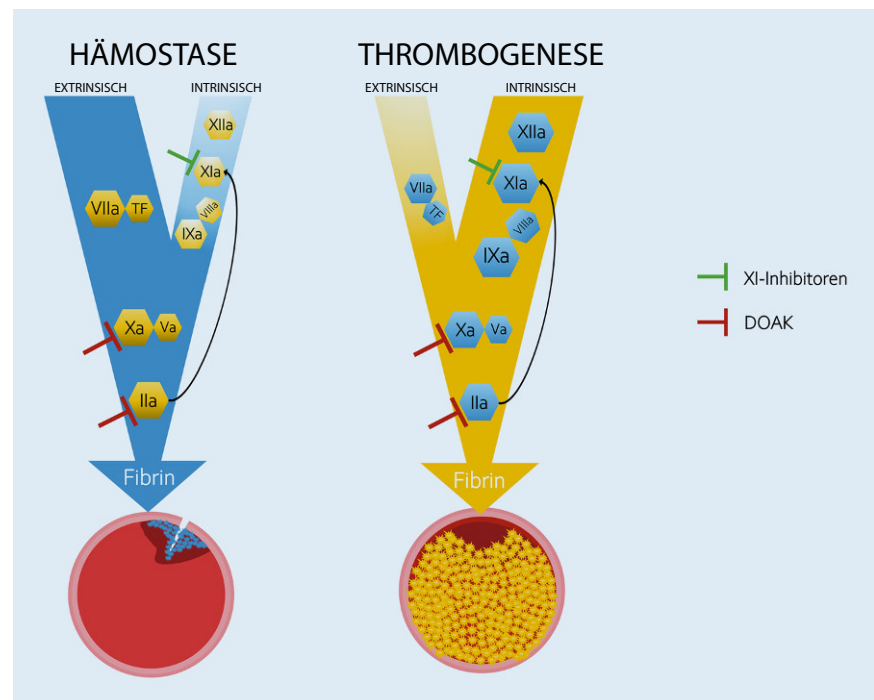
## Einführung

In den vergangenen Jahren haben sich die direkten oralen Antikoaganzien (DOAK) bei den meisten Indikationen als Standardtherapeutika für Patienten mit Antikoagulationsbedarf durchgesetzt. Sie gelten als besser steuerbar, effektiver und sicherer als Vitamin-K-Antagonisten. Unter anderem, weil die DOAK-Einnahme weiterhin mit erhöhtem Blutungsrisiko assoziiert ist und in absehbarer Zeit der Patentschutz für die etablierten DOAK ausläuft, wird seit Längerem an der Entwicklung von

Nachfolgesubstanzen geforscht. Faktor-XI-Inhibitoren könnten eine Alternative sein.

## Das ist neu!

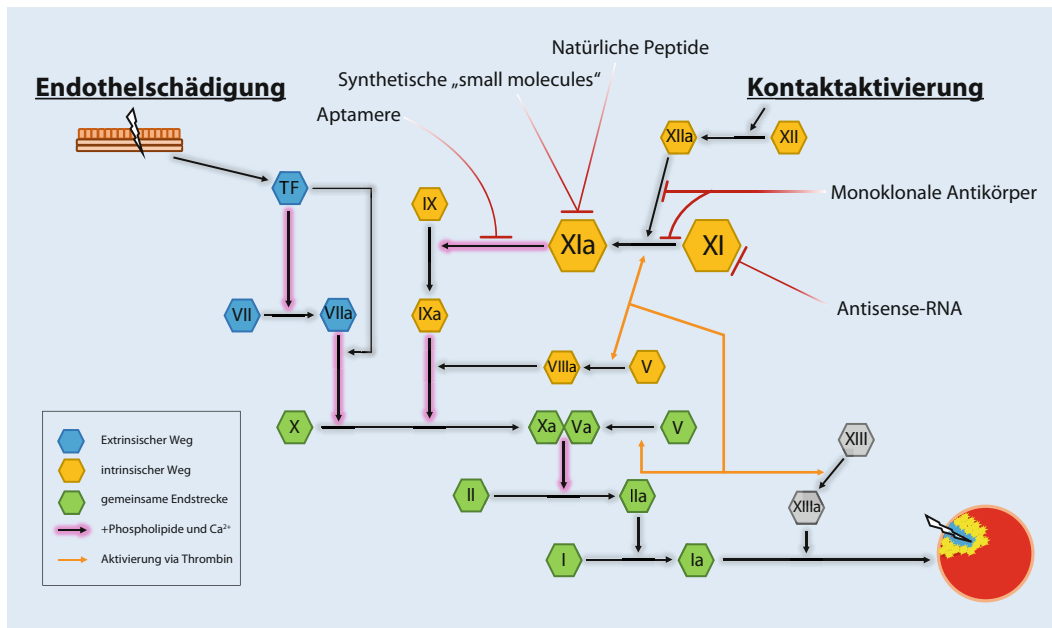
Aus hämostaseologischer Sicht ist die Inhibition des Gerinnungsfaktors XI ein vielversprechender Ansatz für neu zu entwickelnde Antikoaganzien, denn Faktor XI ist Bestandteil der intrinsischen Gerinnungskaskade und vermittelt nach Aktivierung durch Faktor XII (Kontaktaktivierung) die intraluminale *Thrombogenese* (■ **Abb. 1**).



**Abb. 1** ▲ Darstellung des XI als Bestandteil der intrinsischen Gerinnungskaskade und Gegenüberstellung der Angriffspunkte von DOAK und Faktor XI-Inhibitoren



QR-Code scannen & Beitrag online lesen



Faktor XI spielt hingegen in der gewebsfaktorvermittelten *Hämostase* (extrinsischer Weg) nur eine untergeordnete Rolle, die sich auf Konsolidierung existierender Gerinnsel und die Verstärkung ihrer Resistenz gegenüber der Fibrinolyse beschränkt [1]. Dass eine Inhibition von Faktor XI einerseits die Thrombogenese signifikant beschränken und andererseits aber die Hämostase nahezu unbeeinflusst lassen würde, lassen auch epidemiologische Studien an Patienten mit hereditärem Faktor-XI-Mangel (Hämophilie C) vermuten, die überdurchschnittlich selten an venösen Thromboembolien oder ischämischem Schlaganfall erkranken [2], ohne bei chirurgischen Eingriffen oder im Zusammenhang mit Traumata eine vermehrte Blutungsneigung aufzuweisen.

Für die pharmakologische Hemmung des Faktor XI gibt es eine Vielzahl möglicher Ansätze (Abb. 2; [3]). Neben Syntheseunterbrechung durch Antisense-RNA oder Antikörper gegen XI bzw. seine aktive Form XIa, welche sich aufgrund des langen Wirkeintritts (Antisense-RNA) oder langer Halbwertszeit (Antikörper) und der damit verbundenen schwierigeren Steuerung vermutlich nicht durchsetzen werden können, stehen natürliche Peptide, Aptamere und synthetische „small molecules“ im Fokus. Natürliche Peptide hemmen die Aktivierung von Faktor XI; Aptamere (Einzelstrangoligonukleotide mit hoher Affinität an Zielstrukturen auf

Proteinen/Nukleinsäuren) sind zusätzlich auch in der Lage, Faktor XIa zu inhibieren. Beide Wirkstoffgruppen zeigen einen schnellen Wirkeintritt – sind aber noch nicht in klinischen Studien an Menschen untersucht worden.

Die Gruppe der „small molecules“ ist mit Blick auf allgemeine Charakteristika wie Interaktion mit anderen Wirkstoffen, Steuerbarkeit, Sicherheit und Halbwertszeit aus aktueller Sicht am vielversprechendsten. Mehrere Phase-2-Studien [4, 5] und systematische Metaanalysen [6] hatten erfolgversprechende Ergebnisse erzielt. Im November 2023 musste jedoch die Fa. Bayer mit dem vorzeitigen Abbruch der OCEANIC-AF-Phase-3-Studie einen großen Rückschlag hinnehmen: Der Wirkstoff Asundexian zeigte sich in einer Interimsanalyse im Vergleich mit dem Kontrollarm (Apixaban) bei Patienten mit Vorhofflimmern unterlegen.

Das Marktpotenzial für Antikoagulanzen ist sehr groß – in Deutschland erhalten mehr als 10 Mio. Patienten orale Antikoagulanzen; für die Hersteller ein Milliardenmarkt [7]. Weil der Patentschutz der gegenwärtig häufig verschriebenen DOAK ab 2026 abläuft, ist die Entwicklung von Nachfolgesubstanzen ein hoch priorisiertes Ziel. Ob sich die Faktor-XI-Inhibitoren durchsetzen, und wenn ja – aus welcher Subgruppe – ist aktuell noch völlig unklar. Unklarheit herrscht auch beim Monitoring dieser Substanzen, denn die er-

wartbare isolierte Verlängerung der aPTT bei Einnahme von Faktor-XI-Inhibitoren [1] stünde wohl in keinem Verhältnis zur antikoagulatorischen Wirkung der Substanz – die leidliche Auseinandersetzung mit diesem Dilemma sind wir Anästhesist:Innen schon von den klassischen DOAK gewohnt.

#### Fazit für die Praxis

Die Hemmung von Gerinnungsfaktor XI ist ein vielversprechender Ansatz bei der Entwicklung von Nachfolgesubstanzen für die etablierten DOAK. Dem Konzept nach würde eine Hemmung von Faktor XI die intrinsisch vermittelte Thrombogenese einschränken, ohne die extrinsisch vermittelte Hämostase zu limitieren, weil die gemeinsame Endstrecke über Faktor X und Thrombin nicht eingeschränkt wäre. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt sind verschiedene Substanzen in unterschiedlichen Entwicklungsstadien auf dem Niveau von Phase-2- und Phase-3-Studien.

#### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. med. C. F. Weber, FESAIC**  
Abteilung für Anästhesiologie, Intensiv- und Notfallmedizin, Asklepios Klinik Wandsbek  
Alphonsstraße 14, 22043 Hamburg, Deutschland  
c.weber@asklepios.com

**Funding.** Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** A. Schlake, P. Scheiermann und C.F. Weber geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

**Open Access.** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

## Literatur

1. Hsu C, Hutt E, Bloomfield DM, Gailani D, Weitz JI (2021) Factor XI inhibition to uncouple thrombosis from hemostasis: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 78:625–631
2. Salomon O, Steinberg DM, Zucker M, Varon D, Zivelin A, Seligsohn U (2011) Patients with severe factor XI deficiency have a reduced incidence of deep-vein thrombosis. *Thromb Haemost* 105:269–273
3. Koulas I, Spyropoulos AC (2023) A review of FXIa inhibition as a novel target for anticoagulation. *Hamostaseologie* 43:28–36
4. Piccini JP, Caso V, Connolly SJ, Fox KAA, Oldgren J, Jones WS, Gorog DA et al (2022) Safety of the oral factor XIa inhibitor asundexian compared with apixaban in patients with atrial fibrillation (PACIFIC-AF): a multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, dose-finding phase 2 study. *Lancet* 399:1383–1390
5. Shoamanesh A, Mundl H, Smith EE, Masjuan J, Milanov I, Hirano T, Agafina A et al (2022) Factor XIa inhibition with asundexian after acute non-cardioembolic ischaemic stroke (PACIFIC-Stroke): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet* 400:997–1007
6. Presume J, Ferreira J, Ribeiros R, Mendes M (2022) Achieving higher efficacy without compromising safety with factor XI inhibitors versus low molecular weight heparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery-Systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 20:2930–2938

7. Paschke LM, Klimke K, Altiner A, von Stillfried D, Schulz M (2020) Comparing stroke prevention therapy of direct oral anticoagulants and vitamin K antagonists in patients with atrial fibrillation: a nationwide retrospective observational study. *BMC Med* 18:254

**Hinweis des Verlags.** Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Michael Heck, Michael Fresenius, Cornelius Busche  
**Repetitorium Anästhesiologie**

Springer-Verlag 2023, 9, XXVI,  
 1007 S., (ISBN: 978-3-662-64068-5),  
 Softcover 79,99€ EUR



Dieses Buch ist ein absoluter Klassiker zur Vorbereitung auf die Facharztprüfung und auf das Europäische Diplom im Fach Anästhesiologie. Alle Inhalte sind systematisch und übersichtlich dargestellt, viele Tabellen und Schemazeichnungen helfen beim Lernen, Wiederholen und Nachschlagen. Die 9. Auflage erscheint komplett überarbeitet und aktualisiert. Das Repetitorium Anästhesiologie: ein zuverlässiger Ratgeber bei allen klinischen oder prüfungsrelevanten Fragestellungen rund um das Fachgebiet



<https://go.sn.pub/Anaes>