

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

**Pleiotrope Effekte von neuen
oralen Antikoagulantien //**

Pleiotropic effects of NOACS

Gager GM, Siller-Matula J

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2020; 27

(9-10), 335-338

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Veranstaltungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

Pleiotrope Effekte von neuen oralen Antikoagulantien

G. M. Gager, J. Siller-Matula

Kurzfassung: Sowohl Thrombin als auch Faktor Xa erzeugen zusätzlich zu ihrer Rolle in der Gerinnungskaskade eine Aktivierung von Protease-aktivierten Rezeptoren (PARs) und können über diese eine Reihe an unterschiedlichen Wirkungen erzielen. Die NOAKs (neue orale Antikoagulantien) vermitteln ihre pleiotropen Effekte über das PAR-Signalling und haben somit auch einen potentiellen Einsatz im Bereich der Atherosklerose und der Fibrose. Das Fortschreiten dieser Erkrankungen kann möglicherweise durch NOAKs positiv beeinflusst werden.

Schlüsselwörter: Thrombin, Faktor Xa, NOAKs, Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban, Dabigatran, PAR-1, PAR-2, Atherosklerose, Fibrose, Vorhofflimmern

atherosclerosis and fibrosis as well. The progression of these diseases may be positively affected by NOACs. *J Kardiolog* 2020; 27 (9–10): 335–8.

Abstract: Pleiotropic effects of NOACs. Both thrombin and factor Xa act via protease-activated receptors (PARs) and can achieve a number of different effects via these receptors. The NOACs (new oral anticoagulants) mediate their pleiotropic effects through the PAR signaling and thus have a potential use in the field of

Key words: Thrombin, factor Xa, NOACs, Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban, Dabigatran, PAR-1, PAR-2, atherosclerosis, fibrosis, atrial fibrillation

■ Einleitung

Die Gerinnungsfaktoren und Serinproteasen, Faktor Xa und Thrombin (Faktor IIa) spielen neben ihren Hauptfunktionen in der Hämostase eine wichtige Rolle bei vielen biologischen und pathophysiologischen Prozessen [1]. Thrombin und Faktor Xa vermitteln ihre zellulären Effekte über die Protease-aktivierten Rezeptoren (PARs; Abb. 1). Hierbei handelt es sich um eine Gruppe G-Protein-gekoppelter Rezeptoren mit vier Subtypen, welche durch proteolytische Spaltung aktiviert und von unterschiedlichen Zellen exprimiert werden. Mit Ausnahme von PAR-2 ist es allen anderen Subtypen (PAR-1, PAR-3, PAR-4) möglich, Thrombin zu binden. PAR-2 kann jedoch indirekt über PAR-1 aktiviert werden [3]. Faktor Xa ist ein wichtiger Ligand sowohl von PAR-1 als auch von PAR-2 [1]. Während PAR-1 nur von ungebundenem Faktor Xa aktiviert werden kann, ist es PAR-2 möglich, Faktor Xa sowohl in ungebundener als auch in TF-FVIIa-FXa-Komplex vorliegender Form zu binden [4]. Aufgrund der Tatsache, dass PAR-1 und PAR-2 nahezu ubiquitär exprimiert werden, findet ein Faktor-Xa-Signalling in vielen Zellen statt, wie beispielsweise in Endothelzellen, glatten Muskelzellen, Leukozyten und Fibroblasten [5].

Eine exzessive Aktivierung der PARs spielt eine wichtige Rolle in der Pathogenese der Herzinsuffizienz, kardialen Fibrose und Hypertrophie. Von besonderem klinischem Interesse ist die Rolle der PARs in der Entstehung der Atherosklerose durch Leukozytenmigration, Angiogenese, Vasokonstriktion, aber auch durch ihre proinflammatorischen Effekte. Weiters wird ein Zusammenhang zwischen Vorhofflimmern, der damit verbundenen Hyperkoagulabilität und einer erhöhten Expression und Aktivierung der PARs vermutet [6, 7].

Die bisher in den Studien beobachteten protektiven Effekte der neuen direkten Inhibitoren von Faktor Xa (Rivaroxaban, Edoxaban und Apixaban) und Thrombin (Dabigatran) sind somit nicht nur allein auf deren gerinnungshemmende Wirkung zurückzuführen (Tab. 1).

■ PARs in Atherosklerose

Sowohl PAR-1 als auch PAR-2 sind in der Atherosklerose die Schlüsselrezeptoren [3, 28]. Faktor Xa kann in der Atheroskleroseentstehung über das direkte PAR-1- und PAR-2-Signalling wirken, sowie über eine indirekte Aktivierung von PAR-1. Die indirekte Aktivierung wird über die Prothrombinaseaktivität von Faktor Xa und die folgende Entstehung von Thrombin vermittelt [28–31]. Obwohl Faktor Xa und Thrombin ihre Effekte unter anderem durch PAR-1 herbeiführen, unterscheiden sich die induzierten Antworten interessanterweise je nach Art des Liganden [3, 32–34].

Thrombin-Signalling führt nicht nur zur Thrombozytenaggregation und Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin, sondern auch zur Aktivierung von Endothelzellen, Expression von Adhäsionsmolekülen, Zytokinen und Wachstumsfaktoren, sowie zu Proliferation glatter Muskelzellen und Fibroblasten [3, 11, 35].

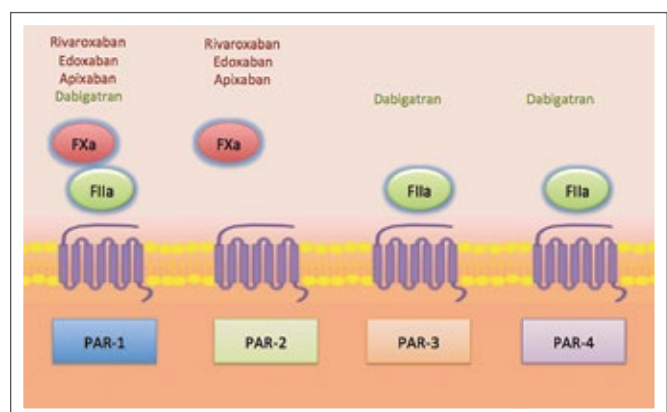


Abbildung 1: PARs (Protease-aktivierten Rezeptoren) und deren Interaktion mit NOAKs. Mod. nach [2].

Eingelangt am 11. September 2019, angenommen am 12. November 2019.
Pre-Publishing Online am 5. Dezember 2019.

Aus der Abteilung für Kardiologie, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Assoc. Prof. Dr. Jolanta Siller-Matula, PhD, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Abteilung für Kardiologie, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20;
E-Mail: jolanta.siller-matula@meduniwien.ac.at

Tabelle 1: Pleiotrope Effekte von NOAKs

	Rivaroxaban	Dabigatran	Edoxaban	Apixaban
Atherosklerose	– Reduzierte Expression proinflammatorischer Zytokine in ApoE-defizienten Mäusen und HUVECs [8–10] – Stabilisierung der fibrösen Kappe atherosklerotischer Plaque in ApoE-defizienten Mäusen [9] – Verminderung kardiovaskulärer Mortalität in Kombination mit Aspirin bei Menschen [11, 12]	– Reduzierte Progression der Atherosklerose in ApoE-defizienten Mäusen [13, 14] – Vorübergehender Anstieg der Thrombinaktivität und gesteigerte Expression proinflammatorischer Gene in HUVECs durch niedrige Dosen [8] – Gesteigerte Thrombozyten-Reaktivität unter Monotherapie [15, 16]		
Fibrose und VHF	– Verminderte kardiale Hypertrophie und Fibrose im Mausmodell [17] – Vermindertes strukturelles Remodelling bei VHF im Tierversuch [18] – Regulation der Fibroblastenaktivität humaner Vorhöfe [19] – Reduzierte Progression von ischämischer Kardiomyopathie nach Myokardinfarkt [20]	– Anti-inflammatorische und antifibrotische Effekte auf Bleomycin-induzierte Lungenfibrosen im Mausmodell [21] – Inhibierung eines Thrombin-induzierten PAR-1-Signallings in Fibroblasten humaner Vorhöfe [22] – Inhibition profibrotischer Effekte in humanen Lungenfibroblasten [23] – Positive Effekte auf kardiale Fibrose und Verbesserung der myokardialen Perfusion im Mausmodell [24]	– Verbesserung einer diabetischen Nephropathie im Tierversuch durch Reduktion der Expression von PAR-1 und PAR-2, sowie proinflammatorischer und profibrotischer Gene [25, 26]	– Milderung des Auftretens einer ischämie-induzierten myokardialen Fibrose im Mausmodell [27]

Faktor Xa besitzt mitogene Eigenschaften und induziert zum einen die Expression von Interleukin-6, Interleukin-8 und Monozyten-Chemoattraktionsmittel-Protein-1 durch Lymphozyten, Fibroblasten und Endothelzellen. Zum anderen stimuliert Faktor Xa die Proliferation von Fibroblasten, glatten Muskelzellen oder Mesangiumzellen, nicht aber von Endothelzellen oder Leukozyten. Weiters führt das Xa-Signalling auch zu einer Expression von Adhäsionsmolekülen in Monozyten [3, 5, 36, 37]. Die Aktivierung von PAR-2 durch Faktor Xa spielt eine Schlüsselrolle im vaskulären Remodelling, der Fibrosierung, sowie bei inflammatorischen Prozessen [5, 8]. Die durch die Gerinnungsfaktoren Xa und Thrombin induzierten vaskulären Entzündungsprozesse spielen auch eine wichtige Rolle im akuten Koronarsyndrom. In atherosklerotisch veränderten Läsionen humaner Koronararterien konnte eine vermehrte Expression von PAR-2 festgestellt werden, welche einen Zusammenhang zwischen Gefäßläsionen und einer damit verbundenen Steigerung einer PAR-2-abhängigen Zellantwort zeigte [38]. Außerdem führte die Hemmung von Faktor Xa zur Inhibierung der Proliferation von VSMCs („vascular smooth muscle cell“) und somit unter anderem zur Verhinderung von Restenosen nach Ballonangioplastie [39–42].

Die Hemmung von Thrombin und Faktor Xa könnte eine wichtige Rolle in der Abschwächung von PAR-1- oder PAR-2-induzierten Reperfusionsschäden nach Ischämie spielen, wie es bereits für Rivaroxaban im Tierversuch gezeigt werden konnte [43]. Die Inhibierung des Faktors Xa, durch Langzeitanwendung von Rivaroxaban, reduzierte die Expression von proinflammatorischen Zytokinen, wie Interleukin-6, Tumor-

Nekrose-Faktor- α und Monozyten-Chemoattraktionsmittel-Protein-1 in Apolipoprotein-E-defizienten Mäusen. Rivaroxabanapplikation in Apolipoprotein-E-defizienten Mäusen konnte auch einer Plaqueruptur, durch Stabilisierung der atherosklerotischen Plaque im Zuge einer Verdickung der fibrösen Kappe, entgegenwirken [9, 44]. Weiters führte Rivaroxaban auch zu einer reduzierten Expression proinflammatorischer Zytokine in HUVECs („human umbilical vein endothelial cell“) [10, 11].

Die COMPASS-Daten konnten zeigen, dass Atherosklerose-Patienten mit Langzeit-Aspirin-Therapie (1× täglich 100 mg) von einer kontinuierlichen niedrig dosierten Rivaroxaban-Gabe (2× täglich 2,5 mg, vaskuläre Dosis) unter anderem durch ein vermindertes Auftreten von Myokardinfarkten und zerebrovaskulären Insulten profitierten. Es wird davon ausgegangen, dass die Reduktion der ischämischen Endpunkte in der COMPASS-Studie auf das niedrig dosierte Rivaroxaban und dessen pleiotrope Effekte zurückzuführen ist [11, 12]. Diese nicht kanonischen Effekte umfassen die Reduktion der Inflammation, Modulation der zellulären Funktionen und Plaque-Stabilisierung [11].

Dabigatran hemmte ebenfalls die Progression der Atherosklerose in Apolipoprotein-E-defizienten Mäusen [13, 14]. Die protektiven Effekte des Thrombininhibitors führten zu einer verbesserten Endothelfunktion, sowie zu einer Reduktion von oxidativem Stress [45]. Niedrige Dosen von Dabigatran hatten jedoch auch einen vorübergehenden Anstieg der Thrombinaktivität und eine gesteigerte Expression proinflammatorischer

Gene in HUVECs zur Folge [8]. Es konnte gezeigt werden, dass Dabigatran einen direkten Einfluss auf die Blutplättchen über PAR-1 und PAR-4 hat und die Thrombozyten-Reaktivität unter Monotherapie verstärkte, was in einem erhöhten ischämischen Risiko bei vorbestehender Atherosklerose resultieren kann [15, 16].

Im Unterschied zu Rivaroxaban hatte Apixaban (2× täglich 5 mg) zusätzlich zur DAPT bei Patienten mit ACS keinen positiven Einfluss auf das Auftreten von schwerwiegenden kardialen Ereignissen und führte zum Anstieg signifikanter Blutungen [11, 46].

■ PARs und Fibrose

PAR-1, PAR-2 und ihr Ligand Faktor Xa spielen eine Schlüsselrolle beim Fortschreiten von fibroproliferativen Erkrankungen [4]. Die Aktivierung von PAR-2 führt zu einer Migration von Fibroblasten in verletzte Gefäße sowie zur Differenzierung von Fibroblasten zu Myofibroblasten. Dies wiederum trägt unter anderem zur Stenosierung und Hyperplasie der Intima bei [34, 47]. Aktivierung von PAR-1 und PAR-2 durch Faktor Xa hat weiters eine Proliferation der Fibroblasten sowie Produktion von Kollagen zur Folge [4]. Ebenso führt eine Thrombin-induzierte PAR-1-Aktivierung zur Differenzierung von Fibroblasten zu Myofibroblasten in der Lunge und spielt somit eine wichtige Rolle in der Lungenfibrose [48]. PAR-2-Signalling konnte auch in Nierenfibrosen sowie in IgA-Nephritiden ermittelt werden und trägt mitunter zur Entstehung der diabetischen Nephropathie bei [5, 25, 49].

Frühe Anwendung von Faktor-Xa-Inhibitoren konnte das Auftreten von Leberfibrosen im Mausmodell signifikant reduzieren und bietet eventuell auch eine geeignete Therapieoption in der Behandlung von Leberfibrose bei Menschen [50]. Es wird davon ausgegangen, dass eine kombinierte Blockade von PAR-1 und PAR-2 durch Faktor-Xa-Inhibitoren eine effektivere Therapieoption im Fortschreiten einer Fibrose darstellt als die selektive Inhibition von PAR-1 [47].

Es wurde ebenfalls gezeigt, dass Dabigatran sowohl antiinflammatorische als auch antifibrotische Effekte auf Bleomycin-induzierte Lungenfibrosen im Mausmodell hatte [21]. Dabigatran inhibierte auch profibrotische Effekte in humanen Lungenfibroblasten und eignet sich daher als möglicher Wirkstoff gegen idiopathische Lungenfibrosen [23]. Weiters hatte Dabigatran, durch Thrombinblockade und Downregulation der PAR-1-Expression, positive Effekte auf bluthochdruckassoziierte kardiale Fibrosen und führte somit zu einer Verbesserung der myokardialen Perfusion im Mausmodell. Ein Effekt von Dabigatran auf kardiale Hypertrophie blieb jedoch aus [24].

PAR-2-Inhibition mit Edoxaban konnte die Expression von PAR-1 und PAR-2, sowie proinflammatorischer und profibrotischer Gene reduzieren und somit den Schweregrad einer diabetischen Nephropathie im Tierversuch verbessern [25, 26]. Auch die Anwendung von Apixaban milderte das Auftreten einer ischämieinduzierten myokardialen Fibrose im Mausmodell [27].

■ PARs bei Vorhofflimmern

Die PAR-Aktivierung hat eine entscheidende Bedeutung in der Pathogenese von Vorhofflimmern. Thrombin und PAR-1 konnten auch in Kardiomyozyten nachgewiesen werden. Ihre Expression ist hierbei im linken Vorhof höher als im Ventrikel [51]. Es konnte gezeigt werden, dass Dabigatran ein Thrombin-induziertes PAR-1-Signalling in Fibroblasten humaner Vorhöfe inhibieren kann [22]. Weiters haben Thrombin und Faktor Xa eine arrhythmogene Wirkung auf die Vorhofkardiomyozyten [52]. Die gleichzeitige Verabreichung von Faktor Xa und Simulation von Tachyarrhythmien erhöhte die PARs-Expression synergistisch und induzierte Entzündungsreaktionen im Herzvorhof [53]. Die durch PARs vermittelten Effekte trugen außerdem zum strukturellen Remodelling bei Vorhofflimmern bei [18]. Es konnte auch gezeigt werden, dass die Dauer des Vorhofflimmerns durch Faktor-Xa-Inhibitoren reduziert werden konnte [18].

Rivaroxaban verminderte die kardiale Hypertrophie und Fibrose im Mausmodell durch Inhibition des PAR-2-Signallings [17]. Das strukturelle Remodelling konnte durch Rivaroxaban im Tierversuch über Reduktion der Aktivierung und Expression von PAR-2 positiv beeinflusst werden [18]. Weiters regulierte Rivaroxaban auch die Aktivität von Fibroblasten humaner Vorhöfe und somit die Fibrosierung dieser durch Inhibition des PAR-Signallings [19]. Eine weitere Mausstudie konnte zeigen, dass Rivaroxaban eine eventuelle Therapieoption nach Myokardinfarkt darstellt. Rivaroxaban soll durch Inhibition des PAR-2-Signallings ein vermindertes kardiales Remodelling bewirken und somit einer ischämischen Kardiomyopathie entgegenwirken [20].

■ Zusammenfassung

Die Rolle der Faktor-Xa- und Thrombininhibitoren wird zusätzlich zur Therapie des Vorhofflimmerns möglicherweise in Zukunft auch in der Behandlung der Atherosklerose und der Fibrose an Bedeutung gewinnen. Aufgrund seiner strategischen Position in der Gerinnungskaskade und entscheidender Rolle in PAR-1- und PAR-2-vermittelten zellulären Funktionen scheint Faktor Xa das am besten geeignete Target zu sein. Die COMPASS-Daten zeigten bereits positive vaskuläre Wirkung einer niedrig dosierten Rivaroxaban-Dosis [54], welche durch die Modulation der Zellfunktionen über eine Hemmung von Faktor-Xa-vermittelten Effekten auf PAR-2 und/oder indirekt über die Hemmung der Thrombingenerierung und ihre Effekte über PAR-1 vermittelt wird. Weitere Daten aus prospektiven klinischen Studien sind jedoch dringend nötig, um die klinische Relevanz der pleiotropen Effekte von NOAKs zu bestätigen.

■ Interessenkonflikt

Keiner.

Literatur:

1. Borissoff JI, Spronk HM, ten Cate H. The hemostatic system as a modulator of atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2011; 364: 1746–60.
2. Esmon CT. Targeting factor Xa and thrombin: impact on coagulation and beyond. *Thromb Haemost* 2014; 111: 625–33.
3. Spronk HM, De Jong AM, Crijns HJ, et al. Pleiotropic effects of factor Xa and thrombin: what to expect from novel anticoagulants. *Cardiovasc Res* 2014; 101: 344–51.
4. Papadakis S, Tselepis AD. Nonhemostatic activities of Factor Xa: Are there pleiotropic effects of Anti-FXa direct oral anticoagulants? *Angiology* 2019; 70: 896–907.
5. Borensztajn K, Peppelenbosch MP, Spek CA. Factor Xa: at the crossroads between coagulation and signaling in physiology and disease. *Trends Mol Med* 2008; 14: 429–40.
6. Spronk HM, de Jong AM, Crijns HJ, et al. Pleiotropic effects of factor Xa and thrombin: what to expect from novel anticoagulants. *Cardiovasc Res* 2014; 101: 344–51.
7. Borensztajn K, Aberson H, Peppelenbosch MP, Spek CA. FXa-induced intracellular signaling links coagulation to neangiogenesis: potential implications for fibrosis. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1793: 798–805.
8. Ellinghaus P, Perzborn E, Hauenschild P, et al. Expression of pro-inflammatory genes in human endothelial cells: Comparison of rivaroxaban and dabigatran. *Thromb Res* 2016; 142: 44–51.
9. Zhou Q, Bea F, Preusch M, et al. Evaluation of plaque stability of advanced atherosclerotic lesions in apo E-deficient mice after treatment with the oral factor Xa inhibitor rivaroxaban. *Mediators Inflamm* 2011; 2011: 432080.
10. Ellinghaus P, Laux V, Perzborn E. Effect of rivaroxaban on thrombin-induced pro-inflammatory gene expression in human umbilical vein endothelial cells. *J Thromb Haemost* 2011; https://www.researchgate.net/publication/313610274_Effect_of_rivaroxaban_on_thrombin-induced_pro-inflammatory_gene_expression_in_human_umbilical_vein_endothelial_cells (zuletzt gesehen: 19.11.2019).
11. Gurbel PA, Fox KA, Tantry US, et al. Combination antiplatelet and oral anticoagulant therapy in patients with coronary and peripheral artery disease: Focus on the COMPASS Trial. *Circulation* 2019; 139: 2170–85.
12. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *New Engl J Med* 2017; 377: 1319–30.
13. Borissoff JI, Otten JJ, Heeneman S, et al. Genetic and pharmacological modifications of thrombin formation in apolipoprotein e-deficient mice determine atherosclerosis severity and atherothrombosis onset in a neutrophil-dependent manner. *PLoS One* 2013; 8: e55784.
14. Pingel S, Tiyerili V, Mueller J, et al. Thrombin inhibition by dabigatran attenuates atherosclerosis in ApoE deficient mice. *Arch Med Sci* 2014; 10: 154.
15. Achilles A, Mohring A, Dannenberg L, et al. Dabigatran enhances platelet reactivity and platelet thrombin receptor expression in patients with atrial fibrillation. *J Thromb Haemost* 2017; 15: 473–6.
16. Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012; 172: 397–402.
17. Narita M, Ichikawa H, Kimura Y, et al. A direct Factor Xa Inhibitor, Rivaroxaban, attenuates cardiac hypertrophy and fibrosis in renin-overexpressing hypertensive mice. *Circulation* 2017; 136: A15567–A15567.
18. Kondo H, Abe I, Fukui A, et al. Possible role of rivaroxaban in attenuating pressure-overload-induced atrial fibrosis and fibrillation. *J Cardiol* 2018; 71: 310–9.
19. Chung CC, Lin YK, Chen YC, et al. Factor Xa inhibition by rivaroxaban regulates fibrogenesis in human atrial fibroblasts with modulation of nitric oxide synthesis and calcium homeostasis. *J Mol Cell Cardiol* 2018; 123: 128–38.
20. Liu J, Nishida M, Inui H, et al. Rivaroxaban suppresses the progression of ischemic cardiomyopathy in a murine model of diet-induced myocardial infarction. *J Atheroscler Thromb* 2019: 48405.
21. Bogatkevich GS, Ludwicka-Bradley A, Nietert PJ, et al. Antiinflammatory and antifibrotic effects of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate in a murine model of interstitial lung disease. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 1416–25.
22. Altieri P, Bertolotto M, Fabbi P, et al. Thrombin induces protease-activated receptor 1 signaling and activation of human atrial fibroblasts and dabigatran prevents these effects. *Int J Cardiol* 2018; 271: 219–27.
23. Bogatkevich GS, Ludwicka-Bradley A, Silver RM. Dabigatran, a direct thrombin inhibitor, blocks differentiation of normal fibroblasts to a myofibroblast phenotype and demonstrates anti-fibrotic effects on scleroderma lung fibroblasts. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 3455.
24. Dong A, Mueller P, Yang F, et al. Direct thrombin inhibition with dabigatran attenuates pressure overload-induced cardiac fibrosis and dysfunction in mice. *Thromb Res* 2017; 159: 58–64.
25. Oe Y, Hayashi S, Fukushima T, et al. Coagulation Factor Xa and Protease-Activated Receptor 2 as novel therapeutic targets for diabetic nephropathy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016; 36: 1525–33.
26. Horinouchi Y, Ikeda Y, Fukushima K, et al. Renoprotective effects of a factor Xa inhibitor: fusion of basic research and a database analysis. *Sci Rep* 2018; 8: 10858.
27. Shi G, Yang X, Pan M, et al. Apixaban attenuates ischemia-induced myocardial fibrosis by inhibition of Gq/PKC signaling. *Biochem Biophys Res Commun* 2018; 500: 550–6.
28. Spronk H, Padro T, Siland J, et al. Atherothrombosis and thromboembolism: position paper from the Second Maastricht Consensus Conference on Thrombosis. *Thromb Haemost* 2018; 118: 229–50.
29. Borensztajn K, Stiekema J, Nijmeijer S, et al. Factor Xa stimulates proinflammatory and profibrotic responses in fibroblasts via protease-activated receptor-2 activation. *Am J Pathol* 2008; 172: 309–20.
30. Gurbel PA, Fox KAA, Tantry US, et al. Combination antiplatelet and oral anticoagulant therapy in patients with coronary and peripheral artery disease. *Circulation* 2019; 139: 2170–85.
31. Hamilton JR, Cornelissen I, Mountford JK, Coughlin SR. Atherosclerosis proceeds independently of thrombin-induced platelet activation in ApoE^{-/-} mice. *Atherosclerosis* 2009; 205: 427–32.
32. Riewald M, Ruf W. Protease-activated receptor-1 signaling by activated protein C in cytokine-perturbed endothelial cells is distinct from thrombin signaling. *J Biol Chem* 2005; 280: 19808–14.
33. Borensztajn KS, Bijlsma MF, Groot AP, et al. Coagulation factor Xa drives tumor cells into apoptosis through BH3-only protein Bim up-regulation. *Exp Cell Res* 2007; 313: 2622–33.
34. Borensztajn KS, Spek CA. Blood coagulation factor Xa as an emerging drug target. *Expert Opin Ther Targets* 2011; 15: 341–9.
35. Coughlin SR. Thrombin signalling and protease-activated receptors. *Nature* 2000; 407: 258.
36. Shimizu T, Nishihira J, Watanabe H, et al. Macrophage migration inhibitory factor is induced by thrombin and factor Xa in endothelial cells. *J Biol Chem* 2004; 279: 13729–37.
37. Bachli E, Pech C, Johnson K, et al. Factor Xa and thrombin, but not factor VIIa, elicit specific cellular responses in dermal fibroblasts. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1935–44.
38. Napoli C, de NIGRIS F, Wallace J, et al. Evidence that protease activated receptor 2 expression is enhanced in human coronary atherosclerotic lesions. *J Clin Pathol* 2004; 57: 513–6.
39. Ragosta M, Gimple LW, Gertz S, et al. Specific factor Xa inhibition reduces restenosis after balloon angioplasty of atherosclerotic femoral arteries in rabbits. *Circulation* 1994; 89: 1262–71.
40. Jang Y, Guzman LA, Lincoff AM, et al. Influence of blockade at specific levels of the coagulation cascade on restenosis in a rabbit atherosclerotic femoral artery injury model. *Circulation* 1995; 92: 3041–50.
41. Lyle EM, Fujita T, Conner MW, et al. Effect of inhibitors of factor Xa or platelet adhesion, heparin, and aspirin on platelet deposition in an atherosclerotic rabbit model of angioplasty injury. *J Pharmacol Toxicol Methods* 1995; 33: 53–61.
42. Kopp CW, Hölzenbein T, Steiner S, et al. Inhibition of restenosis by tissue factor pathway inhibitor: in vivo and in vitro evidence for suppressed monocyte chemoattraction and reduced gelatinolytic activity. *Blood* 2004; 103: 1653–61.
43. Goto M, Miura S, Suematsu Y, et al. Rivaroxaban, a factor Xa inhibitor, induces the secondary prevention of cardiovascular events after myocardial ischemia reperfusion injury in mice. *Int J Cardiol* 2016; 220: 602–7.
44. Hara T, Fukuda D, Tanaka K, et al. Rivaroxaban, a novel oral anticoagulant, attenuates atherosclerotic plaque progression and destabilization in ApoE-deficient mice. *Atherosclerosis* 2015; 242: 639–46.
45. Lee IO, Kratz MT, Schirmer SH, et al. The effects of direct thrombin inhibition with dabigatran on plaque formation and endothelial function in apolipoprotein E-deficient mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2012; 343: 253–7.
46. Alexander JH, Lopes RD, James S, et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *New Engl J Med* 2011; 365: 699–708.
47. Borensztajn KS, Stiekema J, Nijmeijer S, et al. Factor Xa stimulates proinflammatory and profibrotic responses in fibroblasts via protease-activated receptor-2 activation. *Am J Pathol* 2008; 172: 309–20.
48. Bogatkevich GS, Tourkina E, Silver RM, Ludwicka-Bradley A. Thrombin differentiates normal lung fibroblasts to a myofibroblast phenotype via the proteolytically activated receptor-1 and a protein kinase C-dependent pathway. *J Biol Chem* 2001; 276: 45184–92.
49. Grandaliano G, Pontrelli P, Cerullo G, et al. Protease-activated receptor-2 expression in IgA nephropathy: a potential role in the pathogenesis of interstitial fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2072–83.
50. Dhar A, Sadiq F, Anstee QM, et al. Thrombin and factor Xa link the coagulation system with liver fibrosis. *BMC Gastroenterol* 2018; 18: 60.
51. Ito K, Date T, Ikegami M, et al. An immunohistochemical analysis of tissue thrombin expression in the human atria. *PLoS One* 2013; 8: e65817.
52. Pinet C, Algalarrondo V, Sablayrolles S, et al. Protease-activated receptor-1 mediates thrombin-induced persistent sodium current in human cardiomyocytes. *Mol Pharmacol* 2008; 73: 1622–31.
53. Bukowska A, Zacharias I, Weinert S, et al. Coagulation factor Xa induces an inflammatory signalling by activation of protease-activated receptors in human atrial tissue. *Eur J Pharmacol* 2013; 718: 114–23.
54. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 377: 1319–30.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung