

# Zeitschrift für Gefäßmedizin

Bildgebende Diagnostik • Gefäßbiologie • Gefäßchirurgie •  
Hämostaseologie • Konservative und endovaskuläre Therapie •  
Lymphologie • Neurologie • Phlebologie

## **Potenzielle Rolle neuer Antithrombotika in arteriell-angiologischen Indikationen**

Mlekusch W

*Zeitschrift für Gefäßmedizin 2012;*

*9 (2), 8-10*

Homepage:

**[www.kup.at/gefaessmedizin](http://www.kup.at/gefaessmedizin)**

Online-Datenbank  
mit Autoren-  
und Stichwortsuche

**Offizielles Organ der  
Österreichischen Gesellschaft  
für Phlebologie und  
dermatologische Angiologie**



**Offizielles Organ des Österreichischen  
Verbandes für Gefäßmedizin**



**Offizielles Organ der  
Österreichischen Gesellschaft für  
Internistische Angiologie (ÖGIA)**



Indexed in EMBASE/COMPENDEX/GEOBASE/SCOPUS

# SITZ GUT, TUT GUT!

EINFACH SCHLUSS MIT  
HÄMORRHOIDALLEIDEN!

EASY-TO-USE  
AKUT  
THERAPIE

✓ Einfache Einnahme

✓ Auf eine Akut-Therapie abgestimmt

✓ Wirkt gezielt von innen



Eine Innovation von Dioscomb®, **Österreichs Nr. 1** bei Venenpräparaten\*  
\*IQVIA Hinausverkauf aus der Apotheke in Einheiten YTD Dezember 2024

**Fachkurzinformation:** Bezeichnung des Arzneimittels: Dioscomb® 1000 mg Filmtabletten; **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 1 Filmtablette enthält 1000 mg mikronisierte Flavonoide, bestehend aus 900 mg Diosmin und 100 mg anderen Flavonoiden, dargestellt als Hesperidin. Sonstige Bestandteile: Tablettenkern: Magnesiumstearat, Talkum, Maisstärke, Gelatine, mikrokristalline Zellulose (Typ 102), Filmüberzug: Eisenoxid rot (E172), Eisenoxid gelb (E172), Macrogol 3350, partiell hydrolysiertes Poly(vinylalkohol) (E1203), Titandioxid (E171), Talkum (E553b), Maltodextrin, Guaragalactomanan (E412), Hypermellose (E464), mittelkettige Triglyzeride. **Anwendungsgebiete:** Dioscomb ist bei Erwachsenen angezeigt zur Behandlung von chronischer Veneninsuffizienz der unteren Extremitäten bei folgenden funktionellen Symptomen: schwere Beine und Schwellungen, Schmerzen, nächtliche Krämpfe der unteren Extremitäten. Symptomatische Behandlung von akuten Hämorrhoidalbeschwerden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Kapillarstabilisierende Mittel; Bioflavonoide, Diosmin, Kombinationen. ATC-Code: C05CA53. **Inhaber der Zulassung:** ExtractumPharma zrt. H-1044 Budapest, Megyeri út 64. Ungarn. **Zulassungsnummer:** 141737 **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezeptfrei, apothekenpflichtig. **Stand der Information:** 07/2024; **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft, Stillzeit und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** Über Wirkung und mögliche unerwünschte Wirkungen dieses Arzneimittels informieren Gebrauchsinformation, Arzt oder Apotheker.

**ERWO**  
PHARMA

# Potenzielle Rolle neuer Antithrombotika in arteriell-angiologischen Indikationen

W. Mlekusch

**Kurzfassung:** Eine Indikation zur Antikoagulationstherapie aus arteriellen Gesichtspunkten besteht bei venösen peripheren Extremitätenbypässen, bei peripheren arteriellen Embolien und bei Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom. Die Wahl der zur Verfügung stehenden Therapeutika war in den vergangenen Jahrzehnten auf Vitamin-K-Antagonisten beschränkt. Das enge therapeutische Fenster, die unklare Dosis-Wirkungs-Beziehung und die Notwendigkeit von repetitiven Laborkontrollen machen diese Therapie mitunter aufwendig. Seit Kurzem sind der Thrombin-Antagonist Dabigatran und die Faktor-Xa-Hemmer Rivaroxaban und Apixaban verfügbar. Obgleich nicht dafür zugelassen, ist das Potenzial auch für arterielle Indikationen offenkundig. Deren kurze Halbwertszeit bedeutet aber eine Compliance-Anforderung an die Patienten,

denn anders als bei Vitamin-K-Antagonisten bedeutet ein Tag Pause gleich völligen Wirkverlust, verknüpft mit der Gefahr von thrombotischen Komplikationen.

**Schlüsselwörter:** neue Antithrombotika, periphere Venenbypässe, Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom, Morbus embolicus

**Abstract: Novel Antithrombotics – Potential Impact in Peripheral Arterial Indications.** Since decades vitamin-K-antagonists are the standard oral anticoagulants in various indications. Arterial indications like peripheral venous bypass grafts, peripheral arterial embolism and antiphospholipid syndrome are consistently

treated with respective therapeutics although their use is complicated by the known narrowed therapeutic window, the unclear dose-reaction-relationship and the need for repetitive laboratory testing. Recently, new agents like dabigatran, rivaroxaban and apixaban are commercially available. Although these substances are not approved for the mentioned arterial indications their respective use is obvious. The short half-life of the novel antithrombotics warrants a reliable prescription intake, though one missed dose results in complete loss of action linked to the increased risk for thrombotic complications. **Z Gefäßmed 2012; 9 (2): 8–10.**

**Key words:** novel antithrombotics, peripheral venous bypass grafts, antiphospholipid syndrome, peripheral embolism

## ■ Einleitung

Seit vielen Jahrzehnten ist in der Antikoagulation das medikamentöse Spektrum recht einge- und, bei langdauernden Indikationen, im Wesentlichen auf Vitamin-K-Antagonisten beschränkt. Vitamin-K-Antagonisten zählen zu den 5 meistverschriebenen Substanzen in der kardiovaskulären Medizin und sorgen so trotz ihres niedrigen Preises für einen beträchtlichen Umsatz. Obgleich diese Substanzen mehr als ein halbes Jahrhundert in der klinische Routine verfügbar sind, bergen sie aufgrund ihrer Pharmakodynamik gewisse Gefahren und sind weit davon entfernt, als einfach zu verwendende Substanzen bezeichnet zu werden. Manche Experten gehen sogar so weit und meinen, dass eine Substanz mit einer so wenig vorhersehbaren Dosis-Wirkungs-Beziehung unter heutigen Gesichtspunkten keine Zulassung mehr bekommen würde.

Vitamin-K-Antagonisten zeichnen sich dadurch aus, dass sie keine lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung haben. Der antikoagulatorische Effekt beruht auf der individuellen Halbwertszeit der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren. Erste messbare gerinnungshemmende Effekte können frühestens 24 Stunden nach der initialen Einnahme erwartet werden. Bis jedoch tatsächlich auch ein relevanter antithrombotischer Effekt, also die Hemmung einer Thrombusbildung, zu erwarten ist, muss auch jener Gerinnungsfaktor mit der längsten Halbwertszeit eliminiert sein. Der Faktor II (Prothrombin) hat eine Halbwertszeit von 50 Stunden, und so wird verständlich, warum INR-Werte > 2,0 üblicherweise nicht vor Tag 5 der Therapie erwartet werden können [1].

Hinzukommt, dass verschiedene Nahrungsgewohnheiten, im Speziellen die individuelle Vitamin-K-Aufnahme, einen ganz wesentlichen Einfluss auf die antikoagulatorische Potenz derselben Dosis in verschiedenen Patienten ausüben. Regelmäßige Gerinnungskontrollen sind also unablässig, obgleich dadurch das Zeitfenster, in dem sich der Patient im vorgesehenen Gerinnungsfenster befindet, auch nicht nachhaltig verbessern lässt. Selbst in großen Multicenter-Studien wird konsistent eine Quote von rund 60 % angeführt, in der sich der Patient im für ihn vorgesehenen Behandlungsfenster befindet. Außerhalb von Studien wird häufig berichtet, dass lediglich die Hälfte bis maximal 2/3 der Behandlungszeit auch tatsächlich im therapeutischen Bereich verbracht wird. In Summe sind die Patienten also zu mehr als 1/3 der Behandlungszeit entweder zu gering antikoaguliert, gleichbedeutend mit einer erhöhten Thrombosierungsgefahr, oder aber zu stark antikoaguliert, was einer erhöhten Blutungsgefahr gleichkommt [2]. Weiters tritt rund die Hälfte der schweren Blutungen im vorgesehenen Therapiebereich auf.

Arterielle Indikationen für den Einsatz von Antikoagulantien sind im Wesentlichen die Verschlussprophylaxe von venösen Bypässen, die Rezidivprophylaxe von peripheren arterio-arteriellen Embolien, sowie die Antikoagulation bei Patienten mit Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom. Daten zu diesen Indikationen sind bislang nicht vorhanden.

Der Hintergrund für diesen Artikel ist die Beleuchtung von potenziellen Nutzen der neuen Antithrombotika in Bezug auf die erwähnten arteriellen Indikationen.

## ■ Periphere Venenbypässe

Es ist unbestritten, dass Patienten nach einer peripheren Bypassoperation langfristig eine Rezidivprophylaxe benötigen. Bei Bypässen mit autologem Venenmaterial wird laut

Eingelangt und angenommen am 2. Mai 2012

Aus der Angiologie-Ambulanz und Tagesklinik, Hanusch-Krankenhaus, Wien

**Korrespondenzadresse:** ao. Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Mlekusch, Angiologie-Ambulanz und Tagesklinik, Hanusch-Krankenhaus, A-1140 Wien, Heinrich-Collin-Straße 30; E-Mail: wolfgang.mlekusch@meduniwien.ac.at

randomisiert-kontrollierten Studien der oralen Antikoagulation im Vergleich zur Thrombozytenfunktionshemmung Überlegenheit hinsichtlich der Offenheitsrate eingeräumt [3]. Vielfach wird allerdings auch eine thrombozytenfunktionshemmende Therapie beibehalten, um den natürlichen Verlauf der Atherosklerose insgesamt günstig zu beeinflussen.

Ein kürzlich dazu erschienener Übersichtsartikel summiert die Ergebnisse aus 14 Studien mit insgesamt beinahe 5000 Patienten [4]. Die Autoren schlussfolgerten, dass grundsätzlich ein Nutzen der Antikoagulantientherapie zu erkennen ist, das analysierte Studienmaterial teilweise jedoch nicht ausreichend ist, um hier tatsächlich eine geltende Empfehlung auszusprechen. In den erst kürzlich publizierten 9. ACCP-Guidelines wurde diesem Umstand dahingehend Rechnung getragen, dass die orale Antikoagulation erst bei Patienten mit hohem Bypassverschluss-Risiko einzusetzen ist [5].

Eine suffiziente Antikoagulation ist allerdings Grundvoraussetzung dafür, dass der Nutzen der Therapie nicht durch die gesteigerte Blutungsgefahr aufgewogen wird. Bei Patienten mit generalisierter arterieller Verschlusskrankheit ist das Auftreten einer schwerwiegenden Blutung unabhängig mit dem Auftreten von ischämischen kardiovaskulären Endpunkten vergesellschaftet. Umgekehrt führt ein zu niedriges Antikoagulationsniveau dazu, dass die Offenheitsrate darunter leidet. Selbst eine nur geringgradige Reduktion des Antikoagulationsniveau auf INR 1,4–2,8 senkt die Offenheitsrate über einen Zeitraum von 5 Jahren derart, dass kein statistischer Unterschied mit und ohne Antikoagulantientherapie bei additiver Therapie mit Aspirin dokumentierbar ist [6]. Darüber hinaus ist das Risiko für schwere Blutungen unter oralen Antikoagulantien und gleichzeitiger Aspirintherapie signifikant höher [7].

Mit zunehmendem Lebensalter nimmt offenbar auch die Sensitivität hinsichtlich des antikoagulatorischen Effekts von Vitamin-K-Antagonisten zu. Der zugrunde liegende Effekt ist noch nicht ganz klar. Man geht aber davon aus, dass die tendenzielle Zunahme der Polypharmakotherapie diesbezüglich einen ganz wesentlichen Einfluss zu haben scheint.

### ■ Peripheres Embolie-Syndrom

Der überwiegende Anteil aller arterieller Embolien entstammt dem Herz, betrifft die untere häufiger als die obere Extremität und führt in der Mehrzahl der Fälle zum klinischen Bild einer akuten Extremitäten-Ischämie. Nach peripherer Embolisierung besteht eine auch in den ACCP-Guidelines festgehaltene unmittelbare Indikation zur sofortigen Antikoagulantien-Therapie mit allen Nachteilen, die eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten mit sich bringt. Als Alternative ist mittlerweile zur Embolieprophylaxe bei Patienten mit Vorhofflimmern der direkte Thrombininhibitor Dabigatran und der Faktor-Xa-Inhibitor Rivaroxaban zugelassen worden.

Dem Faktum, dass bei Patienten > 75 Jahren ein Trend zu mehr Blutungen zu beobachten war, wurde am Beispiel Dabigatran mit einer empfohlenen Dosisreduktion (2 × 110 mg) Rechnung getragen.

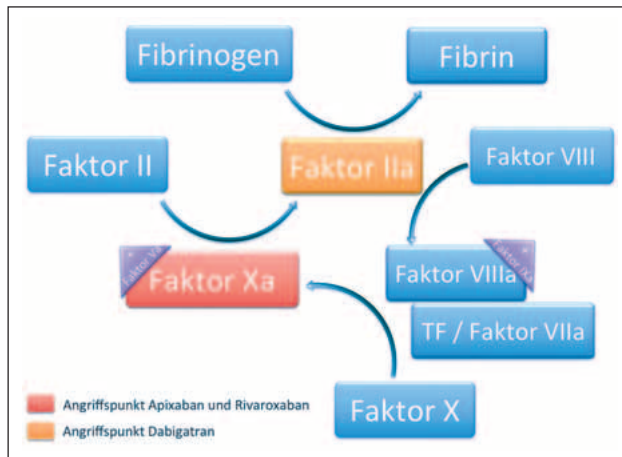


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Angriffspunkte neuer Antithrombotika.

### ■ Anti-Phospholipid-Antikörper-Syndrom

Die Behandlung des Anti-Phospholipid-Antikörper-Syndroms (APLAS) beinhaltet unabhängig von der genauen Klassifikation der Erkrankungen den Einsatz von Antikoagulantien. Im initialen Setting werden Heparine verabreicht. Im Langzeit-Management ist allerdings der Einsatz oraler Antikoagulantien unverzichtbar, obgleich nicht ganz geklärt ist, welche Zielbereiche bei Patienten mit APLAS anzusetzen sind. Eine schärfere Einstellung mit INR-Werten zwischen 3,0 und 4,0 bringt in Studien eine gesteigerte Blutungsrate mit sich. Das Management des Antikoagulationsniveaus ist bei Patienten mit APLAS schwierig. Antiprothrombin-Antikörper führen einerseits zu Veränderungen der Prothrombin-Zeit und können mit anderen Antikörpern zusammen die Genauigkeit der INR-Bestimmung beeinträchtigen. Lösungen diesbezüglich sind aufwendig. Neben der Bestimmung von F1- und/oder F2-Prothrombin-Fragmenten sollte der Einsatz von Reagenzien vermieden werden, die Thromboplastin beinhalten.

### ■ Neue Antithrombotika

Neue Antithrombotika sollten oral verfügbar sein, einen schnellen Wirkungseintritt und eine kurze Halbwertszeit aufweisen, keiner Interaktion mit Lebensmitteln unterliegen und eine klare Dosis-Wirkungs-Beziehung ohne Notwendigkeit wiederholter Gerinnungsanalysen haben.

Die parenteral verabreichbaren Substanzen Fundaparinux und Bivalirudin haben schon seit längerem Einzug in die internationalen Richtlinien zur Behandlung des akuten Koronarsyndroms gehalten.

Apixaban und Rivaroxaban hemmen den aktivierten Faktor X. Dabigatran hemmt den aktivierten Faktor IIa und inhibiert so indirekt auch eine Aktivierung von Faktor X (Abb. 1). All diesen Substanzen ist gemein, dass eine laboranalytische Testmethode hinsichtlich des erzielten Antikoagulations-effektes nicht mehr notwendig ist. Die Halbwertszeit ist kürzer als 24 Stunden und es gibt eine lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung. Die kurze Halbwertszeit bedeutet aber auch, dass im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten die Compliance der Patienten mehr gefordert ist.

Der Einsatz in den erwähnten „arteriellen Indikationen“ muss zum jetzigen Zeitpunkt allerdings noch off-label erfolgen, denn weder Zulassung für diese Indikationen noch Daten darüber sind vorhanden, obgleich im Tiermodell auch ein ausreichender Effekt auf arterielle Thrombosen vorhanden zu sein scheint. Im Einzelfall wird sicherlich vielfach über einen entsprechenden Einsatz nachgedacht und ist auch nach rationalen Gesichtspunkten sinnvoll, obgleich wir uns hinsichtlich der wissenschaftlichen Datenlage noch etwas in Geduld üben müssen.

### ■ Relevanz für die Praxis

Nach der Zulassung neuer Antithrombotika in der Prophylaxe und Behandlung der venösen Thromboembolie und als Antikoagulans bei Patienten mit Vorhofflimmern muss der Einsatz der neuen Antithrombotika in den erwähnten „arteriellen Indikationen“ noch off-label erfolgen.

Obgleich ein ausreichender Effekt auf arterielle Thrombosen vorhanden sein dürfte, könnte der Vorteil von fehlender Labor-Kontrollnotwendigkeit durch die zwingend notwendige Patienten-Compliance beeinträchtigt werden. Dezierte Studiendaten sind notwendig, um hier eine fundierte Entscheidungsgrundlage zu haben.

### ■ Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

### Literatur:

1. Harrison L, Johnston M, Massicotte MP, Crowther M, Moffatt K, Hirsh J. Comparison of 5-mg and 10-mg loading doses in initiation of warfarin therapy. *Ann Intern Med* 1997; 126: 133–6.
2. Hanslik T, Prinseau J. The use of vitamin K in patients on anticoagulant therapy: a practical guide. *Am J Cardiovasc Drugs* 2004; 4: 43–55.
3. Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin (BOA) Study Group. Efficacy of oral anticoagulants compared with aspirin after infrainguinal bypass surgery: a randomized trial. *Lancet* 2000; 355: 346–51.
4. Geraghty AJ, Welch K. Antithrombotic agents for preventing thrombosis after infrainguinal arterial bypass surgery. *Cochran Database Syst Rev* 2011, Jun 15:CD000536.
5. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis. 9<sup>th</sup> ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: 1S–70S.
6. Johnson WC, Williford WO. Benefits, morbidity and mortality associated with long-term administration of oral anticoagulant therapy to patients with peripheral arterial bypass procedures: a prospective randomized study. *J VascSurg* 2002; 35: 413–21.
7. The Warfarin Antiplatelet Vascular Evaluation Trial Investigators. Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral artery disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 217–27.

# Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

## [Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD 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](#)