

Persönliche PDF-Datei für

Rupert Bauersachs, Christine Espinola-Klein,
Holger Lawall, Martin Storck, Thomas Zeller,
Sebastian Debus

Mit den besten Grüßen vom Georg Thieme Verlag

www.thieme.de

**Antithrombotische Therapie der
peripheren arteriellen
Verschlusskrankheit – ein
Überblick über aktuelle Evidenz,
Praxis und Ausblick**

Dtsch Med Wochenschr 2019; 144:
683–689

Nur für den persönlichen Gebrauch bestimmt.
Keine kommerzielle Nutzung, keine Einstellung
in Repositorien.

Verlag und Copyright:
© 2019 by
Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14
70469 Stuttgart
ISSN 0012-0472

Nachdruck nur
mit Genehmigung
des Verlags

 **Thieme**

Antithrombotische Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit – ein Überblick über aktuelle Evidenz, Praxis und Ausblick

Anti-Thrombotic Therapy of Peripheral Arterial Disease – A Review of Current Evidence, Practice and Outlook

Autoren

Rupert Bauersachs¹, Christine Espinola-Klein², Holger Lawall³, Martin Storck⁴, Thomas Zeller⁵, Sebastian Debus⁶

Institute

- 1 Klinikum Darmstadt
- 2 Universitätsmedizin Mainz
- 3 Gemeinschaftspraxis Lawall/Diehm Ettlingen
- 4 Städt. Klinikum Karlsruhe
- 5 Universitäts-Herzzentrum Bad Krozingen
- 6 Universitätsklinikum Hamburg

Schlüsselwörter

PAVK, Atherosklerose, Risikomanagement, Thrombozytenaggregationshemmer, Antikoagulanzen

Key words

PAD, arteriosclerosis, risk management, antiplatelet therapy, anticoagulation

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0826-2868>
Dtsch Med Wochenschr 2019; 144: 683–689
© Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart · New York
ISSN 0012-0472

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Rupert Bauersachs
Gefäßzentrum Darmstadt, Klinikum Darmstadt GmbH,
Grafenstraße 9, 64283 Darmstadt
bauersachs@em.uni-frankfurt.de

ZUSAMMENFASSUNG

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit ist eine häufige, chronische Störung der arteriellen Durchblutung v. a. der unteren Extremitäten, wobei fibröse Plaques der Gefäßwand zu Stenosen und Thrombenbildung führen. Bei betroffenen Patienten besteht ein hohes Risiko für kardiovaskuläre Kom-

plicationen im gesamten arteriellen Gefäßsystem, auch nach dortigen Eingriffen. Daher besteht Optimierungsbedarf bei der antithrombotischen Therapie. Zur Mehrfach-Thrombozytenaggregationshemmung durch neue Arzneimittelklassen werden in den nächsten Jahren Studiendaten erwartet. Aktuelle Studien zeigten bei Hemmung der Gerinnungskaskade durch direkte orale Antikoagulanzen klinische Vorteile bei vertretbarem Sicherheitsprofil. Grundlage medikamentöser Therapie bleibt das Management von Risikofaktoren wie Übergewicht und Nikotin sowie die Korrektur metabolischer Störungen. Diese Aspekte sollten den behandelnden Ärzten bekannt sein, um eine optimale Versorgung und Motivation der Patienten zu erreichen.

ABSTRACT

Peripheral arterial occlusive disease is a frequent and chronic vascular disorder mostly affecting the lower limbs and caused by fibrous plaques in arteries that can result in stenoses and thrombi. Patients suffering from this condition show a high risk for cardiovascular complications of the complete arterial vascular system, especially post-procedural. Thus, there is a need to optimize anti-thrombotic therapy. Data on multiple antiplatelet aggregation therapy including new drug classes are expected in the coming years. In addition, recent studies showed that direct oral anticoagulation provided clinical advantages combined with a reasonable safety profile. Management of risk factors such as overweight and nicotine and correction of metabolic disorders are not to be ignored and the background to further therapy. All treating physicians should be aware of these aspects to guarantee an optimal care and motivation of their patients.

Einleitung

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) ist eine der häufigsten Gefäßerkrankungen weltweit. Sie bezeichnet zu 90 % eine Einschränkung der Durchblutung der Arterien, die die unteren

Extremitäten versorgen, seltener auch der Aorta und anderer arterieller Stromgebiete [1]. Meist wird die chronische PAVK durch eine Arteriosklerose bzw. Atherothrombose bedingt, d. h. durch fibröse Plaques der Gefäßwand, die aufbrechen und zu Thromben führen können. Der komplexe und fortschreitende Krank-

heitsprozess kann alle arteriellen Gefäßregionen des Körpers betreffen. Herzinfarkt, Schlaganfall und PAVK sind unterschiedliche Manifestationsformen ein und derselben Erkrankung [2].

Epidemiologische Studien finden eine Prävalenz der PAVK von 3–10 %, die ab einem Alter von 70 Jahren auf 15–20 % ansteigt [3]. Patienten mit symptomatischer PAVK zeigen eine signifikante Übersterblichkeit gegenüber Patienten mit isolierter koronarer oder zerebrovaskulärer Gefäßerkrankung. Insbesondere die Subgruppe der Patienten mit kritischer Extremitätenischämie weist eine sehr hohe Mortalität auf. Ein kürzlich beschriebener Faktor, der mit der Amputationsrate korreliert, ist die Zeit von der Diagnosestellung bis zur Therapieeinleitung [4]. Ein aktueller Überblick von Malyar et al. zeigt die Entwicklungen zur Morbidität und Letalität von Patienten mit PAVK in Deutschland sowie Trends hinsichtlich Risikofaktoren und Komorbiditäten [35].

Ein generelles Screening asymptomatischer Patienten auf Vorliegen einer PAVK wird nach aktueller Datenlage nicht empfohlen [5]. Dagegen sollte bei Patienten mit Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz, Hypertonus und abdominellem Aortenaneurysma bzgl. einer PAVK gescreent werden. Die konservative Basisbehandlung der PAVK umfasst die Kontrolle der Risikofaktoren für die Arteriosklerose durch regelmäßige körperliche Aktivität, Gewichtsreduktion bei Übergewicht, Nikotinkarenz sowie die Behandlung einer arteriellen Hypertonie, einer Hypercholesterinämie und eines Diabetes mellitus [6]. Die medikamentösen Therapieoptionen der symptomatischen PAVK sind begrenzt. Eine effektive Steigerung der Gehstrecke wurde in kontrollierten Studien nur für Cilostazol und Naftidrofuryl nachgewiesen [7, 8]; diese sollen nur bei stark eingeschränkter Lebensqualität mit Gehstrecke unter 200 m eingesetzt werden.

Review zu Thrombozytenaggregations- und Gerinnungshemmern

Die CAPRIE-Studie (ASS vs. Clopidogrel)

Der klinische Stellenwert der Thrombozytenaggregationshemmung in der Therapie atherothrombotischer Gefäßerkrankungen ist unbestritten. Eine Sekundärprävention der PAVK mit ASS kann die Häufigkeit peripherer Revaskularisationen um etwa 50 % reduzieren [9–11]. Die CAPRIE-Studie verglich die Wirksamkeit von ASS (325 mg 1-mal tgl.) und Clopidogrel (75 mg 1-mal tgl.) bei 19 185 Patienten mit atherosklerotischen Gefäßerkrankungen (früherer Schlaganfall bzw. Herzinfarkt bzw. symptomatische PAVK) [12, 13]. Clopidogrel senkte die kombinierte jährliche Ereignisrate (ischämischer Schlaganfall, Herzinfarkt bzw. vaskulärer Tod) signifikant um ca. 9 % gegenüber ASS ($p=0,043$). Die Häufigkeit von Amputationen sank in einem vergleichbaren Ausmaß. In der Subgruppe der Patienten mit PAVK, die ca. 6000 Patienten umfasste, war die Risikoreduktion mit ca. 24 % überdurchschnittlich ausgeprägt. Dies betont einerseits das hohe Risikopotenzial der Patienten mit PAVK und andererseits den Stellenwert von Clopidogrel bei dieser Patientengruppe. Dementsprechend ist Clopidogrel als einziger Thrombozytenaggregationshemmer formal zur Sekundärprophylaxe der PAVK zugelassen.

Die TRA2°P-Studie (Vorapaxar vs. Placebo)

Die Studie TRA2°P (Thrombin Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events) untersuchte einen weiteren Mechanismus der Thrombozytenaggregationshemmung [14–16]. Vorapaxar antagonisiert PAR-1 (protease-activated receptor-1), einen Rezeptor der Thrombozytenoberfläche, der durch Thrombin aktiviert werden kann. In die Studie wurden 26 449 Patienten eingeschlossen, bei denen ein früherer Herzinfarkt oder ischämischer Schlaganfall bzw. eine PAVK bekannt war. Vorapaxar reduzierte gegenüber Placebo verschiedene kombinierte oder Einzel-Endpunkte (kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall, Revaskularisierungen) teilweise signifikant um ca. 11–17 %, führte jedoch zu einer erhöhten Blutungsrate auf das bis zu 2,2-Fache inkl. intrazerebraler Blutungen. In der Patientenkohorte mit PAVK, die etwa ein Fünftel der Gesamtpopulation umfasste, fand sich kein signifikanter Vorteil von Vorapaxar bzgl. des primären Endpunkts (kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt oder Schlaganfall). Es zeigten sich jedoch signifikante Vorteile bei den Gefäßereignissen an der unteren Extremität, z. B. eine Risikoreduktion um 42 % bei Hospitalisierungen wegen einer akuten Ischämie bzw. um 16–18 % bei Revaskularisierungen der Extremität.

Die MIRROR-Studie (ASS vs. ASS + Clopidogrel)

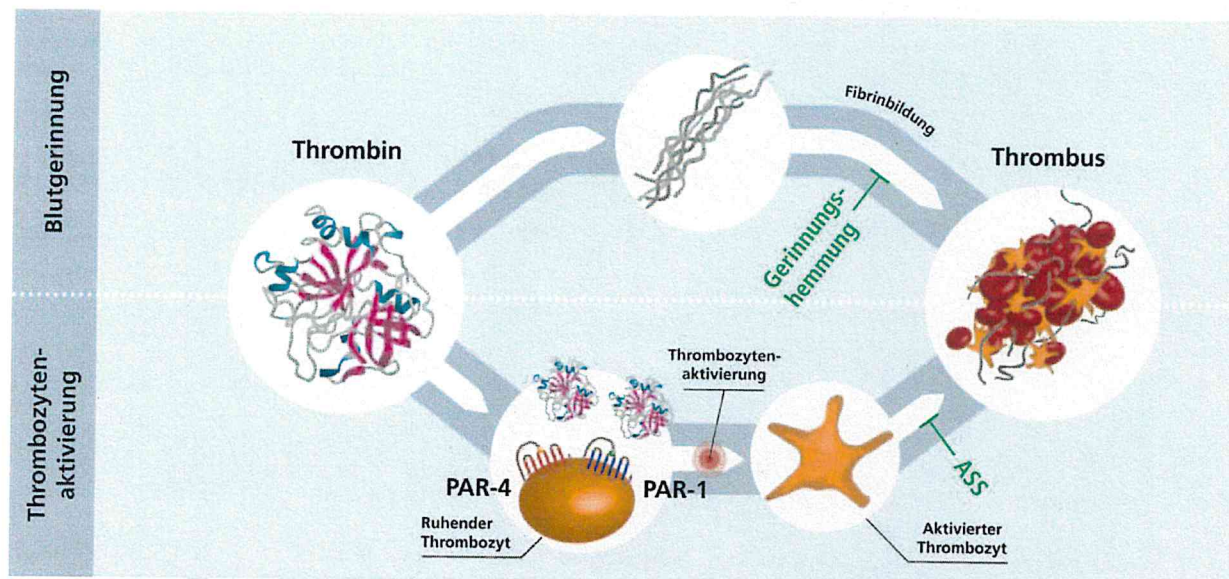
In der MIRROR-Studie senkte eine Kombination von ASS mit Clopidogrel die Häufigkeit einer erneuten Revaskularisation nach endovaskulärer Intervention um den Faktor 4 gegenüber ASS (5 vs. 20 %; $p=0,040$) [17]. Allerdings war die Patientenzahl klein und es handelte sich um eine Sicherheitsstudie nach Stentimplantation im Strombahngebiet der Arteria femoralis. Die Therapiedauer betrug 6 Monate, im Anschluss erhielten die Patienten ASS als Monotherapie. Bei einer Nachbeobachtung der Patienten nach 12 Monaten, d. h. 6 Monate nach Absetzen von Clopidogrel, war kein Vorteil der vormaligen doppelten Thrombozytenaggregationshemmung mehr nachzuweisen [18]. Die Studie bietet einen Anhaltspunkt, dass eine duale Plättchenhemmung nach Stentimplantation im femoropoplitealen Bereich unter Beachtung des Blutungsrisikos für einen Zeitraum von mehr als 3–6 Monaten sinnvoll sein kann.

Während zur Sekundärprävention kardialer und zerebrovaskulärer Ereignisse überzeugende Studienergebnisse bei Patienten mit PAVK vorliegen, existiert bislang keine evidenzbasierte Datenbasis zum Einsatz von Thrombozytenaggregationshemmern in der Primärprävention [19]. Auch bei diabetischen Hochrisikopatienten mit asymptomatischer PAVK konnte kein Nutzen der prophylaktischen ASS-Gabe festgestellt werden [20, 21].

Die PEGASUS-Studie (ASS + Ticagrelor vs. ASS + Placebo)

Mit PEGASUS und EUCLID wurden zwei große Studien veröffentlicht, die bei Patienten mit PAVK die Wirksamkeit der Thrombozytenaggregationshemmung auf thromboembolische Ereignisse untersuchten.

PEGASUS schloss 21 162 Patienten mit früherem Herzinfarkt ein und randomisierte sie zu zwei verschiedenen Dosierungen Ticagrelor oder Placebo; alle Patienten erhielten zusätzlich niedrig



► Abb. 1 Antithrombotische und Thrombozyten-hemmende Medikation und ihre Wirkmechanismen.

dosiert ASS [22, 23]. Die Publikationen berichten 3-Jahres-Daten. Ticagrelor reduzierte die Häufigkeit des primären kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall signifikant um 15–16 % im Vergleich zu Placebo. Etwa 5 % der Studienpopulation (N = 1143) wiesen zum Zeitpunkt der Randomisierung eine PAVK auf, 34 % davon mit einer früheren Revaskularisation. PAVK-Patienten unter ASS-Monotherapie zeigten gegenüber Patienten ohne PAVK ein etwa 2–3-fach erhöhtes Risiko für den kombinierten primären Endpunkt. In dieser Patientensubgruppe war Ticagrelor numerisch wirksamer als Placebo, verpasste jedoch knapp das Signifikanzniveau (HR 0,75; 95 % KI 0,55–1,01). Dyspnoe trat unter Ticagrelor 3–4-mal häufiger auf als unter Placebo und führte 6–9-mal häufiger zu einem Studienabbruch. Dies begrenzt den Einsatz in der täglichen Praxis.

Die EUCLID-Studie (Clopidogrel vs. Ticagrelor)

EUCLID schloss 13 885 Patienten mit PAVK ein, die über im Mittel 30 Monate beobachtet wurden [24]. Die Patienten erhielten randomisiert Ticagrelor 90 mg 2-mal tgl. bzw. Clopidogrel 75 mg täglich. Ticagrelor zeigte keine stärkere Wirkung auf kardiovaskuläre Ereignisse als der bisherige Therapiestandard Clopidogrel; dies ist möglicherweise auch dadurch bedingt, dass Patienten mit einer möglichen Clopidogrel-Resistenz (schlechte CYP2C19-Metabolisierer) aus der Studie ausgeschlossen waren. In EUCLID hatte sich über die Hälfte der Patienten (N = 7875; 57 %) bereits früher einer Revaskularisation der unteren Extremität unterzogen. Auch hier fanden sich keine Unterschiede zwischen Ticagrelor und Clopidogrel bei den Wirksamkeits- bzw. Verträglichkeitsendpunkten. Wie in PEGASUS wies diese Subgruppe mit früherer Revaskularisation im Vergleich zu PAVK-Patienten ohne Revaskularisation ein signifikant höheres Risiko für einen Myokardinfarkt (HR 1,29;

95 % KI 1,08–1,55; P = 0,005) sowie ein über 4-fach höheres Risiko für eine akute Extremitätenischämie auf (HR 4,23; 95 % KI 2,86–6,25; P < 0,001). Dies unterstreicht das hohe Risikopotenzial bei PAVK-Patienten mit einer früheren Revaskularisation.

Aufgrund des hohen Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse sowie der nicht komplett zufriedenstellenden medikamentösen Therapiemöglichkeiten sollten weitere Möglichkeiten einer antithrombotischen Medikation gesucht werden. ► Abb. 1 gibt einen Überblick über vorhandene antithrombotische Therapien und ihre Wirkmechanismen.

Die ePAD-Studie (ASS + Clopidogrel vs. ASS + Edoxaban)

Zwei kürzlich veröffentlichte Studien untersuchten die Rolle von Faktor-Xa-Inhibitoren bei Patienten mit PAVK. ePAD randomisierte 203 Patienten, bei denen eine femoropopliteale perkutane Angioplastie mit oder ohne Stent durchgeführt wurde, zu einer Behandlung mit Edoxaban (60 mg/Tag) plus ASS (100 mg/Tag) bzw. Clopidogrel (300 mg loading dose + 75 mg/Tag) plus ASS (100 mg/Tag) über 3 Monate [25]. Die Therapie begann innerhalb von 4 Stunden nach postoperativer Blutstillung. Primärer Studienendpunkt waren Blutungen gemäß den Kriterien der International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH) und der Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI). In der Edoxaban-Gruppe traten weniger schwere bzw. lebensbedrohliche Blutungen auf als in der Clopidogrel-Gruppe (ISTH: RR 0,20; 95 % KI 0,02–1,70). Am Ende der Studie nach 6 Monaten fand sich in der Edoxaban-Gruppe eine geringere Inzidenz von Re-Stenosen bzw. Gefäßverschlüssen als in der Clopidogrel-Gruppe (30,9 vs. 34,7 %; RR 0,89; 95 % KI 0,59–1,34; p = 0,643). Bei geringer Gruppengröße waren alle Unterschiede bezüglich Sicherheit und Wirksamkeit nicht signifikant.

► Tab. 1 Auftreten von Endpunkten in der COMPASS-Studie.

Endpunkte	Rivaroxaban 2,5 mg 2-mal tgl. + ASS 100 mg N=9152	ASS 100 mg N=9126	Rivaroxaban 2,5 mg 2-mal tgl. + ASS 100 mg vs. ASS 100 mg	
			HR (95 % KI)	p-Wert
Koronartod, ischämischer Schlaganfall, Herzinfarkt, akutes Ereignis an der Extremität	329 (3,6 %)	450 (4,9 %)	0,72 (0,63 – 0,83)	<0,001
Kardiovaskulärer Tod, ischämischer Schlaganfall, Herzinfarkt, akutes Ereignis an der Extremität	389 (4,3 %)	516 (5,7 %)	0,74 (0,65 – 0,85)	<0,001
Mortalität (jeglicher Ursache)	313 (3,4 %)	378 (4,1 %)	0,82 (0,71 – 0,96)	0,01

ASS: Acetylsalizylsäure, HR: Hazard-Verhältnis, KI: Konfidenzintervall.

Die COMPASS-Studie (ASS vs. ASS + Rivaroxaban vs. Rivaroxaban)

In der COMPASS-Studie wurden 27 395 Patienten mit stabiler atherosklerotischer Gefäßerkrankung randomisiert 3 Gruppen zugeteilt [26]: Rivaroxaban 2,5 mg 2-mal tgl. plus ASS 100 mg 1-mal tgl., Rivaroxaban 5 mg 2-mal tgl. oder ASS 100 mg 1-mal tgl. Primärer kombinierter Endpunkt war das Auftreten von kardiovaskulärem Tod, Schlaganfall oder Myokardinfarkt. Etwa 91 % der Patienten wiesen eine koronare Herzkrankheit auf, etwa 27 % eine PAVK. Die Studie wurde nach einer mittleren Beobachtungszeit von 23 Monaten wegen signifikanter Überlegenheit der Rivaroxaban-plus-ASS-Gruppe gestoppt. In dieser Gruppe erlitten signifikant weniger Patienten den primären kombinierten Endpunkt als in der ASS-Gruppe: 4,1 vs. 5,4 %; HR 0,76; 95 % KI 0,66 – 0,86; $p < 0,001$. Kombinierte Endpunkte, die zusätzlich eine akute Extremitätenischämie umfassten, wiesen in diesem Vergleich mit einer HR von 0,72 bzw. 0,74 ähnlich ausgeprägte und ebenfalls signifikante Vorteile für die Rivaroxaban-plus-ASS-Gruppe auf (► Tab. 1).

In der Rivaroxaban-plus-ASS-Gruppe traten mehr schwere Blutungen auf als in der ASS-Gruppe (3,1 vs. 1,9 %; HR 1,70; 95 % KI 1,40 – 2,05; $p < 0,001$); diese Blutungen betrafen vor allem den Gastrointestinaltrakt. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich tödlicher Blutungen, intrakranieller Blutungen oder symptomatischer Blutungen in kritische Organe.

Eine Subgruppen-Analyse der COMPASS-Studie berichtet Ergebnisse zu Patienten mit Carotis-Stenose oder PAVK [27]. Die Analyse schloss 7470 Patienten ein, davon 55 % mit symptomatischer PAVK, 26 % mit früherer Carotis-Revaskularisation und 20 % mit asymptomatischer PAVK. Primärer Endpunkt dieser Analyse waren schwere unerwünschte Ereignisse der Extremitäten (major adverse limb event MALE) einschließlich aller großen Amputationen. Rivaroxaban-plus-ASS reduzierte das Auftreten dieses Endpunkts gegenüber einer ASS-Monotherapie um nahezu die Hälfte: 1 vs. 2 %; HR 0,54; 95 % KI 0,35 – 0,82; $p = 0,0037$ (► Abb. 2).

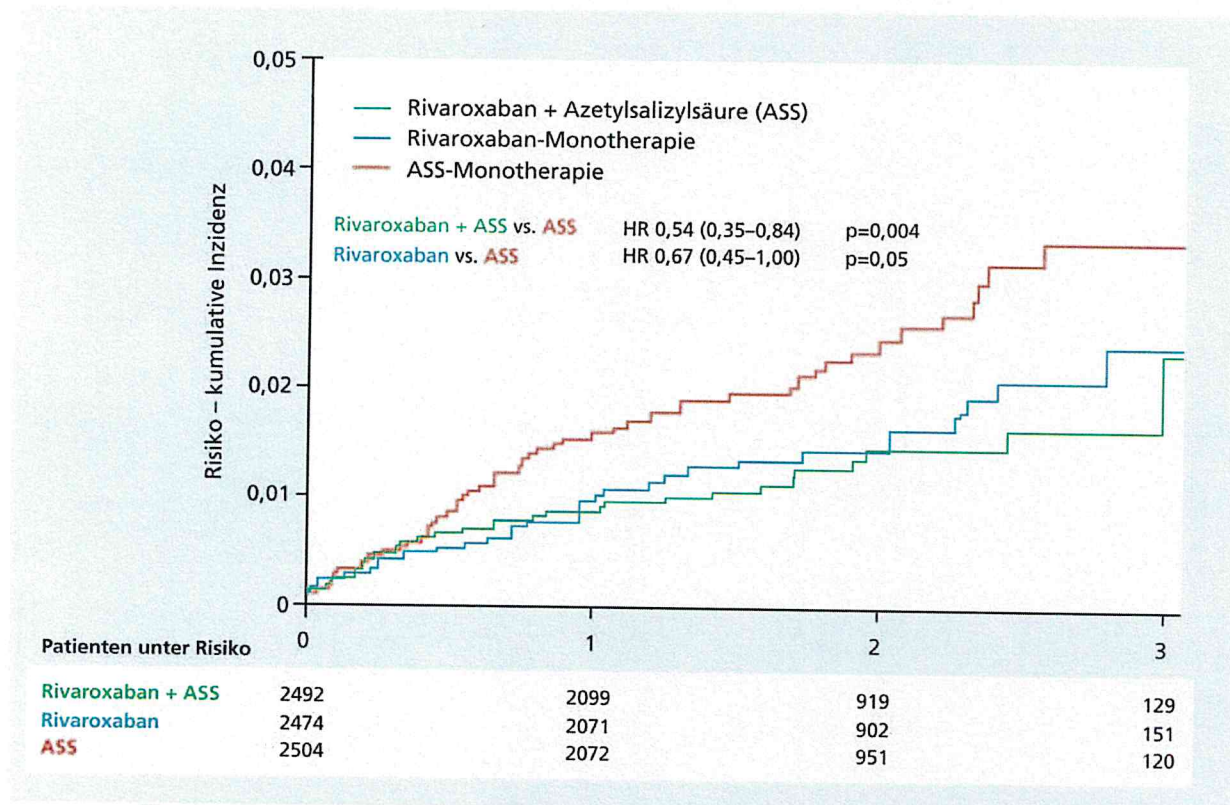
Die Kombination Rivaroxaban-plus-ASS reduzierte im Vergleich zu ASS-Monotherapie auch in der Subgruppe mit PAVK das Auftreten des primären kombinierten Endpunkts der COM-

PASS-Studie (kardiovaskulärer Tod, Schlaganfall oder Myokardinfarkt: 5 vs. 7 %; HR 0,72; 95 % KI 0,57 – 0,90; $p < 0,0047$). Die absolute Häufigkeit dieser Endpunkte lag dabei höher als in der Gesamtpopulation der COMPASS-Studie, was das Risikopotenzial einer PAVK unterstreicht.

Eine weitere Analyse der COMPASS-Daten untersuchte, inwieweit das Auftreten eines MALE bei den 6391 Studienpatienten mit PAVK das zukünftige Risiko einer Hospitalisierung, einer Amputation oder der Mortalität beeinflusst [28]. Insgesamt erlitten 128 Patienten ein MALE. Das kumulative Risiko einer Hospitalisierung im Jahr nach dem Indexereignis lag bei 95,4 %, für eine Amputation bei 22,9 % und für das Eintreten des Todes bei 8,7 %; das Risiko für ein schweres kardiovaskuläres Ereignis (major adverse cardiovascular event MACE) lag bei 3,8 %. Im Vergleich zu den Patienten, bei denen kein MALE aufgetreten war, erhöhten sich die Risiken gravierend (► Abb. 3).

Diskussion

Bei der PAVK handelt es sich um eine häufige und in ihrer Inzidenz zunehmende Erkrankung; im Alter liegt die Prävalenz bei bis zu 20 % [3]. Die PAVK kann als Marker-Erkrankung einer fortgeschrittenen Atherosklerose des Gefäßbaumes angesehen werden und geht mit einer erhöhten kardiozerebralen Morbidität und Mortalität einher. Verschiedene Studien wie EUCLID, PEGASUS oder COMPASS hatten auf das hohe Risiko für weitere kardiale, zerebrale oder periphere thromboembolische Ereignisse inkl. Todesfälle bei Patienten hingewiesen, bei denen bereits kardiovaskuläre Ereignisse aufgetreten waren. Insgesamt werden bei Patienten mit bekannten peripheren Gefäßereignissen die Risiken für Re-Stenosen, akute Gefäßereignisse der Extremitäten (ALI), aber auch für kardiovaskuläre Ereignisse unterschätzt. Eine Analyse der COMPASS-Studie zeigte ein z. T. dramatisches Ausmaß. Patienten mit PAVK wiesen dabei höhere Risiken auf als Patienten mit kardialen oder zerebralen Ereignissen in der Vorgeschichte [22 – 24, 26 – 28]. Klinisch stellt sich die Frage, wie diese Patienten über das Risikofaktormanagement hinaus optimal behandelt werden.



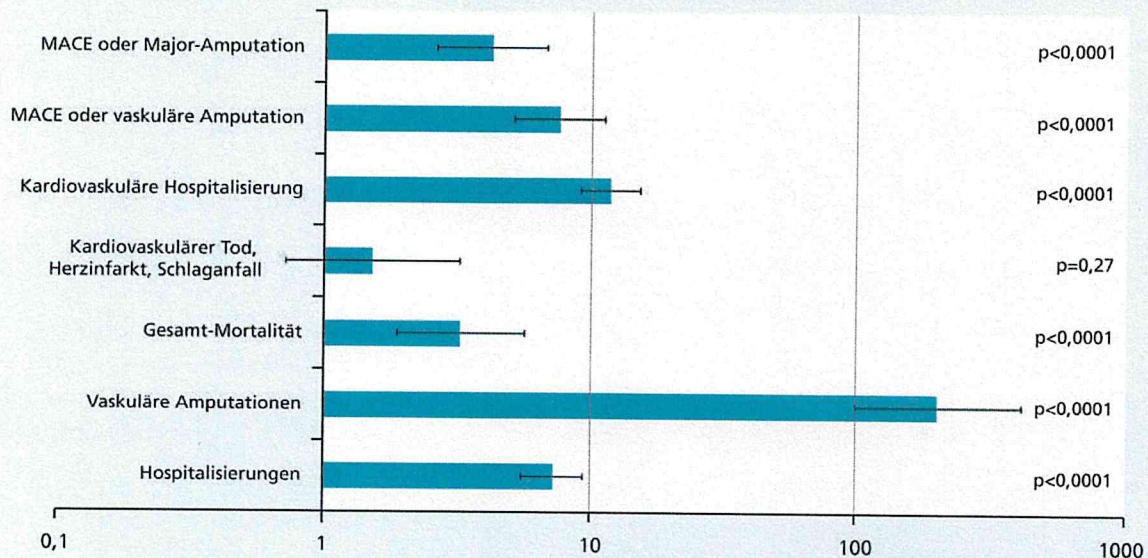
► **Abb. 2** Kumulative Inzidenz von schweren unerwünschten Ereignissen der Extremitäten (major adverse limb event; MALE) in den Behandlungsgruppen der COMPASS-Studie.

Dazu empfehlen PAVK-Leitlinien, dass jeder symptomatische PAVK-Patient langfristig mit Thrombozytenaggregationshemmern behandelt werden sollte, soweit keine Kontraindikationen vorliegen [6, 29–32]. Bei unbehandelten Patienten sollte die Therapie spätestens vor einer endovaskulären Intervention oder einem gefäßchirurgischen Eingriff begonnen werden. Zumeist in Extrapolation von Studiendaten bei kardialer Indikation empfehlen Leitlinien die Kombination von ASS mit Clopidogrel über mindestens einen Monat bei Stentimplantation unterhalb der Leiste bzw. bei Bypass unterhalb des Knies [6, 29]. Bei begrenzter Fallzahl weisen die Überlebenskurven der MIRROR-Studie (nach Stent-PTA) jedoch darauf hin, dass sich das Risiko für einen Gefäßverschluss und eine erforderliche Revaskularisation nicht auf die ersten Monate nach dem Eingriff beschränkte, sondern bis zur Studiendauer von 6 Monaten kontinuierlich zunahm [17]. Erkenntnisse zur optimalen Dauer einer dualen Hemmung der Thrombozytenaggregation werden aus aktuell laufenden Studien bei größeren Patientenzahlen erwartet. Bis dahin bleibt die langfristige Therapie bei Patienten ohne Kontraindikation eine individuelle Entscheidung, die wegen des Blutungsrisikos nur bei deutlich erhöhtem thromboembolischem Risiko getroffen werden sollte.

Trotz diverser konservativer, medikamentöser und interventioneller Therapiemöglichkeiten zeigen Patienten mit PAVK eine hohe Morbidität und Mortalität, insbesondere im peri-interventionellen bzw. -operativen Umfeld. Vor diesem Hintergrund und in Kenntnis der Ergebnisse der COMPASS-Studie wurde die VOYAGER-Studie geplant, die demnächst abgeschlossen wird [33]. Sie untersucht erstmals an einer großen Population von mindestens 6500 Patienten mit Revaskularisation der unteren Extremität den Einfluss einer oralen Antikoagulation auf verschiedene vaskuläre Ereignisse sowie Todesfälle. Die Patienten erhalten neben einer Standardtherapie mit ASS 100 mg/Tag Rivaroxaban 2-mal 2,5 mg/Tag oder Placebo. Die Studienplanung geht dabei von einer Ereignisrate von 7,5 % pro Jahr sowie einer relativen Risikoreduktion durch Rivaroxaban von ca. 20 % aus.

Um die Therapiesituation zu verbessern und passende Ansatzpunkte im Gesundheitssystem zur Primär- und Sekundärprophylaxe zu finden, sind Informationen zur aktuellen deutschen Versorgung der Patienten mit PAVK erforderlich. Die Datenlage ist aktuell lückenhaft. Hier sollen das RECCORD-Register und die IDOMENEO-Studie Abhilfe schaffen und valide Daten zur Versorgungsrealität und zur Überprüfung der Leitlinienkonformität der Behandlung liefern [34].

Hazard Ratio



► **Abb. 3** Erhöhtes Folgerisiko für bestimmte Endpunkte bei Patienten, bei denen in der COMPASS-Studie ein schweres unerwünschtes Ereignis der Extremitäten (major adverse limb event; MALE) auftrat.

KERNAUSSAGEN

- Die PAVK geht mit hohen Komplikationsraten an den Extremitäten sowie einer hohen systemischen kardiovaskulären Morbidität und Mortalität einher. Nach Eingriffen am arteriellen Gefäßsystem steigt die Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse.
- Die Optimierung der antithrombotischen Therapie hat hohes Potenzial. Zur Rolle der Mehrfach-Thrombozytenaggregationshemmung durch neue Arzneimittelklassen werden in den nächsten Jahren Studiendaten erwartet.
- Über die Thrombozytenaggregationshemmung hinaus zeigte die zusätzliche Hemmung der Gerinnungskaskade klinisch nicht mehr zu vernachlässigende Vorteile für Patienten mit PAVK – bei vertretbarem Sicherheitsprofil.
- Die Versorgung von Patienten mit PAVK erfordert sektorübergreifende Planung und Kommunikation, um die Compliance der Patienten von ärztlicher und nicht-ärztlicher Seite zu motivieren. Behandelnde Ärzte aller Versorgungsstufen sollten über die Therapieansätze bei der PAVK informiert sein.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben folgende Interessenkonflikte an:

RB: Studienleitung, Vortrags- und Beratertätigkeit: ASPEN, Bayer, BMS, Daiichi-Sankyo.

Ch.E-K: Vortrags- oder Beratertätigkeit: Abbott Vascular GmbH, Amgen GmbH, Bayer Health Care, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Daiichi Sankyo, Leo Pharma, MSD Sharp & Dohme, Pfizer Pharma GmbH, Sanofi-Aventis GmbH.

HL: Studienleitung: Bayer; Beratertätigkeit: Bayer, Urgo. Vortragstätigkeit: Amgen, Bayer Vital, Bard, Pfizer, medac, Urgo.

MS: Studienteilnahme, Beratertätigkeit: Bayer.

TZ: Beratertätigkeit: Bayer.

SD: Studienleitung, Vortrags- und Beratertätigkeit: Bayer.

Das Institut Dr. Schauerte, München, erhielt ein Honorar der Bayer Vital GmbH für die redaktionelle Unterstützung der Autoren beim Erstellen des Manuskripts. Das Erstellen der Inhalte erfolgte nach Anweisung der Autoren.

Literatur

- [1] Jones WS, Patel MR. Antithrombotic Therapy in Peripheral Artery Disease: Generating and Translating Evidence Into Practice. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 352–362
- [2] Duvall WL, Vorchheimer DA. Multi-bed vascular disease and atherothrombosis: scope of the problem. *J Thromb Thrombolysis* 2004; 17: 51–61
- [3] Lawall H, Diehm C, Hoffmann U et al. Update PAVK: Epidemiology, comorbidity and prognosis of peripheral arterial obstructive disease. *Dtsch med Wochenschr* 2015; 140: 1798–1802

- [4] Noronen K, Saarinen E, Alback A et al. Analysis of the Elective Treatment Process for Critical Limb Ischaemia with Tissue Loss: Diabetic Patients Require Rapid Revascularisation. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2017; 53: 206–213
- [5] Alahdab F, Wang AT, Elraiyah TA et al. A systematic review for the screening for peripheral arterial disease in asymptomatic patients. *J Vasc Surg* 2015; 61: 425–535
- [6] Dohmen A, Espinola-Klein C, Huppert P et al. S3-Leitlinie PAVK. Diagnostik, Therapie und Nachsorge der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. S3-Leitlinie AWMF 065 – 003. *VASA* 2016; 45: 1–96
- [7] De Backer TL, Vander Stichele R, Leheret P et al. Naftidrofuryl for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 2: CD001368
- [8] Bedenis R, Stewart M, Cleantith M et al. Cilostazol for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 10: CD003748
- [9] Bendermacher BL, Willigendael EM, Teijink JA et al. Medical management of peripheral arterial disease. *J Thromb Haem* 2005; 3: 1628–1637
- [10] Zhang Y, Hu G, Yuan Z et al. Glycosylated hemoglobin in relationship to cardiovascular outcomes and death in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS one* 2012; 7: e42551
- [11] Espinola-Klein C. Anti-Thrombotic Treatment of Patients with Peripheral Artery Disease (PAD). *Dtsch Med Wochenschr* 2018; 143: 1060–1064. doi:10.1055/a-0507-5565
- [12] CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996; 348: 1329–1339
- [13] Creager MA. Results of the CAPRIE trial: efficacy and safety of clopidogrel. *Vascular Medicine* 1998; 3: 257–260
- [14] Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP et al. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2012; 366: 1404–1413
- [15] Bonaca MP, Scirica BM, Creager MA et al. Vorapaxar in patients with peripheral artery disease: results from TRA2°P-TIMI 50. *Circulation* 2013; 127: 1522–1529, 1529e1–6
- [16] Bonaca MP, Creager MA, Olin J et al. Peripheral Revascularization in Patients With Peripheral Artery Disease With Vorapaxar: Insights From the TRA 2°P-TIMI 50 Trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2016; 9: 2157–2164
- [17] Tepe G, Bantleon R, Brechtel K et al. Management of peripheral arterial interventions with mono or dual antiplatelet therapy – the MIRROR study: a randomised and double-blinded clinical trial. *Eur Radiol* 2012; 22: 1998–2006
- [18] Strobl FF, Brechtel K, Schmehl J et al. Twelve-month results of a randomized trial comparing mono with dual antiplatelet therapy in endovascularly treated patients with peripheral artery disease. *J Endovasc Ther* 2013; 20: 699–706
- [19] Fowkes FG, Price JF, Stewart MC et al. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 303: 841–848
- [20] Belch J, MacCuish A, Campbell I et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008; 337: a1840
- [21] Soejima H, Morimoto T, Saito Y et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease or diabetes mellitus. Analyses from the JPAD, POPADAD and AAA trials. *Thromb Haem* 2010; 104: 1085–1088
- [22] Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015; 372: 1791–800
- [23] Bonaca MP, Bhatt DL, Storey RF et al. Ticagrelor for Prevention of Ischemic Events After Myocardial Infarction in Patients With Peripheral Artery Disease. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 2719–2728
- [24] Jones WS, Baumgartner I, Hiatt WR et al. Ticagrelor Compared With Clopidogrel in Patients With Prior Lower Extremity Revascularization for Peripheral Artery Disease. *Circulation* 2017; 135: 241–250
- [25] Moll F, Baumgartner I, Jaff M et al. Edoxaban Plus Aspirin vs Dual Antiplatelet Therapy in Endovascular Treatment of Patients With Peripheral Artery Disease: Results of the ePAD Trial. *J Endovasc Ther* 2018; 25: 158–168
- [26] Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 377: 1319–1330
- [27] Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017. doi:10.1016/S0140-6736(17)32409-1
- [28] Anand SS, Caron F, Eikelboom JW et al. Major Adverse Limb Events and Mortality in Patients With Peripheral Artery Disease: The COMPASS Trial. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 2306–2315
- [29] The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *European Heart Journal* 2018; 39: 763–821
- [30] Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Brit Med J* 2002; 324: 71–86
- [31] Sobel M, Verhaeghe R. Antithrombotic Therapy for Peripheral Artery Occlusive Disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133 (6): 815–843
- [32] Bhatt DL, Fox KA, Hacke W et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354: 1706–1717
- [33] Capell WH, Bonaca MP, Nehler MR et al. Rationale and design for the Vascular Outcomes study of ASA along with rivaroxaban in endovascular or surgical limb revascularization for peripheral artery disease (VOYAGER PAD). *Am Heart J* 2018; 199: 83–91
- [34] Behrendt CA, Härter M, Kriston L et al. IDOMENEO – Ist die Versorgungsrealität in der Gefäßmedizin Leitlinien- und Versorgungsgerecht? Ein Projekt zur Qualitätsentwicklung am Beispiel der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. *Gefäßchirurgie* 2017; 22: 41–47
- [35] Malyar N, Freisinger E, Reinecke H. Periphere arterielle Verschlusskrankheit – Entwicklungen zur Morbidität und Letalität in Deutschland. *Dtsch Med Wochenschr* 2018; 143: 766–770