Zeitschrift für
Gefäßmedizin

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

Stellenwert der Nicht-Vitamin-K-antagonistischen oralen Antikoagulantien bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit // Role of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in peripheral arterial disease

Marschang P, Gremmel T

Zeitschrift für Gefäßmedizin 2019; 16 (4), 9-13

Homepage:

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

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

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** beiVenenpräparaten*

*IQVIA Hinausverkauf aus der Apotheke in Einheiten YTD April 2026

Do_039_0626_Ins

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 hydrolysierter Poly(vinylalkohol) (E1203), Titandioxid (E171), Talkum (E553b), Maltodextrin, Guargalactomannan (E412), Hypromellose (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

For personal use only. Not to be reproduced without permission of Krause & Pachernegg GmbH.

Stellenwert der Nicht-Vitamin-K-antagonistischen oralen Antikoagulantien bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit

P. Marschang[1], T. Gremmel[2]

Kurzfassung: Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) ist durch eine schwere generalisierte Atherosklerose mit hohem Risiko für ischämische Ereignisse gekennzeichnet. In den ATLAS-Studien zum akuten Koronarsyndrom wurde eine sehr niedrige, sogenannte vaskuläre Dosis von Rivaroxaban (2 × 2,5 mg) untersucht. Zusammen mit einer dualen Antiplättchentherapie konnte diese niedrige Dosis von Rivaroxaban ischämische Endpunkte und die Gesamtmortalität bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom reduzieren, was allerdings durch mehr schwere Blutungen erkauft wurde.

In der COMPASS-Studie wurden über 27.000 Patienten mit stabiler PAVK, zerebrovaskulärer Verschlusskrankheit (CAVK) oder koronarer Herzkrankheit zu einer Behandlung mit 2 × 2,5 mg Rivaroxaban plus 100 mg Acetylsalicylsäure (ASS), 2 × 5 mg Rivaroxaban oder 100 mg ASS randomisiert. Die Studie wurde nach einem mittleren Follow-up von 23 Monaten vorzeitig abgebrochen, da der primäre Endpunkt (Myokardinfarkt, Insult oder kardiovaskulärer Tod) unter der Kombination von ASS mit Rivaroxaban gegenüber der ASS-Monotherapie signifikant seltener auftrat (4,1 % vs. 5,4 %; p < 0,001). Wie in der ATLAS-TIMI-51-Studie wurde unter der vaskulären Dosis von Rivaroxaban auch die Gesamtmortalität signifikant reduziert, wohingegen schwere, nicht aber fatale oder intrakranielle Blutungen häufiger auftraten. In der gesonderten Auswertung der 7470 Patienten mit PAVK und/oder CAVK zeigte sich, dass durch die Kombinationstherapie auch wichtige, die Extremitäten betreffende Endpunkte signifikant im Vergleich zur ASS-Monotherapie gesenkt werden konnten. Ob die Kombination eines NOAK mit einer Antiplättchentherapie nach einer Revaskularisation der Extremitätenarterien einen Vorteil bringt, wird in der derzeit laufenden VOYAGER-PAD-Studie untersucht.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass Rivaroxaban in sehr niedriger Dosierung zusätzlich zu einer Antiplättchentherapie ischämische Ereignisse und die Gesamtmortalität bei Patienten mit akuten oder chronischen atherosklerotischen vaskulären Erkrankungen effektiv reduzieren kann. Allerdings ist auch bei dieser niedrigen Dosierung mit einer vermehrten Anzahl von Blutungen zu rechnen, was bei der Indikationsstellung zu berücksichtigen ist.

Schlüsselwörter: PAVK, NOAK, Antiplättchen-Therapie, MACE, MALE

Abstract: Role of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in peripheral arterial disease. Peripheral arterial disease (PAD) is characterized by severe, systemic atherosclerosis and a high risk for ischemic events. In the ATLAS studies, a very low, so-called vascular dose of rivaroxaban (2 × 2.5 mg) was investigated. In combination with dual antiplatelet therapy, this very low dose of rivaroxaban reduced ischemic events and total mortality in patients with acute coronary syndromes. However, this reduction came at a price of more severe bleeding events.

In the COMPASS study, more than 27,000 patients with PAD, cerebrovascular disease (CVD), or coronary artery disease were randomized to 2 × 2.5 mg rivaroxaban plus 100mg acetylsalicylic acid (ASA), 2 × 5 mg rivaroxaban or 100 mg ASA. The study was terminated prematurely after a median follow-up of 23 months, since the primary endpoint (myocardial infarction, stroke or cardiovascular death) occurred significantly less frequently with combination therapy of rivaroxaban and ASA compared to ASA alone (4.1% vs 5.4%; p < 0.001). As in the ATLAS-TIMI 51 trial, the vascular dose of rivaroxaban also reduced total mortality, whereas severe, but not fatal or intracranial bleeding events were observed more frequently. A separate analysis of 7,470 patients with PAD and/or CVD revealed that important limb endpoints were also reduced by combination therapy compared to ASA alone. Whether or not the combination of a NOAC with antiplatelet therapy is beneficial after revascularization of a peripheral artery is currently being investigated in the VOYAGER-PAD study.

In conclusion there is convincing evidence that a very low dose of rivaroxaban in addition to antiplatelet therapy can efficiently reduce ischemic endpoints and total mortality in patients with acute or stable cardiovascular disease. However, the higher bleeding risk has to be taken into account when initiating this combination therapy. **Z Gefäßmed 2019; (4): 9–13.**

Keywords: PAD, NOAC, antiplatelet therapy, MACE, MALE

Einleitung

Die Atherosklerose ist eine systemische, durch multiple Faktoren ausgelöste Erkrankung, welche durch Ablagerungen in der Gefäßwand zu einer zunehmenden Einengung der Arterien in verschiedenen Gefäßbereichen führt. Die eigentlichen klinischen Endpunkte, wie Myokardinfarkt, Schlaganfall oder ein Verschluss der Extremitätenarterien, werden meist durch Ruptur oder Erosion von Plaques mit darauf entstehenden Thromben ausgelöst [1]. Um diese gefürchteten Komplikationen zu verhindern, stellt eine effiziente Thrombozytenaggregationshemmung die Standardtherapie in der Sekundärprophylaxe der koronaren Herzkrankheit (KHK), zerebrovaskulären (CAVK) und peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK) dar [2, 3].

Patienten mit PAVK sind durch eine schwere generalisierte Atherosklerose gekennzeichnet und haben ein besonders hohes Risiko für ischämische Ereignisse, weshalb neue Strategien gesucht wurden, um das Risiko für diese Patienten zu reduzieren. Die WAVE-Studie untersuchte die Kombination eines Vitamin-K-Antagonisten mit einer Antiplättchentherapie bei über 2100 PAVK-Patienten (Tab. 1). Dabei wurde allerdings kein Vorteil der Kombinationstherapie bei einem deutlichen Anstieg lebensgefährlicher Blutungen beobachtet [4]. Mit der Einführung der Nicht-Vitamin-K-antagonistischen oralen Antikoagulantien (NOAKs) in die klinische Praxis stellte sich die Frage, ob diese Substanzen einen Platz in der Behandlung von Patienten mit atherosklerotischen Gefäßveränderungen haben könnten.

Dosisfindungsstudie

Wie auch in anderen Fällen wurden die ersten Daten zur Effektivität und Sicherheit der Kombination eines NOAK mit einer Antiplättchentherapie nicht bei PAVK, sondern bei KHK-Patienten erhoben. Zuerst wurde im Jahr 2009 über den Effekt von Rivaroxaban auf ischämische Endpunkte im arteriellen

Eingelangt am 27. Juni 2019; angenommen am 28. Juni 2019; Pre-Publishing Online am 16. August 2019

Korrespondenzadressen: Prim. a.o. Univ.-Prof. Dr. Peter Marschang, [1]Abteilung für Innere Medizin, Zentralkrankenhaus Bozen, I-39100 Bozen, Lorenz-Böhler-Straße 5, E-Mail: Peter.Marschang@sabes.it

Assoc. Prof. PD Dr. Thomas Gremmel, [2]Universitätsklinik für Innere Medizin II, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: thomas.gremmel@meduniwien.ac.at

Tabelle 1: Ausgewählte Studien mit Kombination von oralen Antikoagulantien und Antiplättchentherapie bei ACS, KHK und PAVK.

Studie	Indikation	Patienten-zahl	Behandlungsarme	Wirksamkeits-endpunkt	Sicherheits-endpunkt
WAVE [4]	PAVK	2161	Vitamin-K-Antagonist + Antiplättchentherapie Antiplättchentherapie	12,2 %[1] 13,3 %[1]	**4 %**[2] 1,2 %[2]
APPRAISE-2 [7]	ACS	7392	Apixaban 2 × 5mg + DAPT Placebo + DAPT	7,5 %[3] 7,9 %[3]	**1,3 %**[4] 0,5 %[4]
ATLAS-TIMI-51 [6]	ACS	15526	Rivaroxaban 2 × 5 mg + DAPT Rivaroxaban 2 × 2,5 mg + DAPT Placebo + DAPT	**8,8 %**[1] **9,1 %**[1] 10,7 %[1]	**2,4 %**[5] **1,8 %**[5] 0,6 %[5]
COMPASS [10]	KHK, PAVK	27395	Rivaroxaban 2 × 2,5 mg + ASS 100 mg Rivaroxaban 2 × 5 mg ASS 100mg	**4,1 %**[1] 4,9 %[1] 5,4 %[1]	**3,1 %**[6] **2,8** %[6] 1,9 %[6]
ePAD [18]	PAVK	203	Edoxaban 60 mg[7] + ASS Clopidogrel 75 mg + ASS	30,9 %[8] 34,7 %[8]	5 %[9] 8,9 %[9]
VOYAGER PAD [19]	PAVK	6500	Rivaroxaban 2 × 2,5mg + ASS 100 mg[10] ASS 100 mg[10]	–[11]	–[11]

Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte mit signifikanten Unterschieden zum Kontrollarm (jeweils unterste Zeile) sind **fett** hervorgehoben. ACS: akutes Koronarsyndrom; KHK: koronare Herzkrankheit; PAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit; DAPT: duale Antiplättchentherapie; ASS: Acetylsalicylsäure.
[1]kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall; [2]lebensgefährliche Blutungen; [3]kardiovaskulärer Tod; Myokardinfarkt oder ischämischer Schlaganfall; [4]schwere Blutungen (TIMI-Definition); [5]schwere Blutungen (TIMI-Definition, nicht in Zusammenhang mit einer koronaren Bypassoperation); [6]schwere Blutungen (Modifikation der ISTH-Definition); [7]Dosisreduktion in den in der Fachinformation vorgesehenen Fällen; [8]Restenose oder Reokklusion; [9]Blutungen (TIMI- und ISTH-Kriterien); [10]kurzzeitige zusätzlich Gabe eines $P2Y_{12}$-Inhibitors ist möglich; [11]Die Ergebnisse der Voyager-Studie werden für Ende 2019 erwartet.

System im Rahmen der Publikation einer großen Phase-II-Studie berichtet [5]. In der ATLAS-TIMI-46-Studie wurden 3491 Patienten mit akutem Koronarsyndrom mit einer singulären oder dualen Antiplättchentherapie (DAPT) zu Rivaroxaban in verschiedenen Dosierungen versus Placebo randomisiert. Die Analyse ergab, dass bereits sehr niedrige Dosierungen von Rivaroxaban (5 mg Tagesdosis) einen nachweisbaren Effekt auf die Verhinderung ischämischer Ereignisse bei gleichzeitig niedriger Blutungsrate hatten. Im Gegensatz zu den meisten anderen Indikationen von Rivaroxaban war sowohl die Effektivität als auch die Sicherheit bei 2x täglicher Gabe besser, sodass für die folgende Phase-III-Studie (ATLAS-TIMI-51-Studie) eine 2× tägliche Gabe von Rivaroxaban in sehr niedriger Dosis ausgewählt wurde. Mittlerweile wird diese Dosis (2,5 mg 2× täglich, zusammen mit einfacher Antiplättchentherapie oder DAPT), welche deutlich niedriger als die sonst in Prophylaxe und Therapie verwendeten Dosierungen von Rivaroxaban ist, als „vaskuläre“ Dosierung“ bezeichnet.

Studien beim akuten Koronarsyndrom

Die ATLAS-TIMI-51-Studie untersuchte die Fragestellung, ob Rivaroxaban in niedriger Dosierung zusätzlich zu DAPT ischämische Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall) bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom verhindern kann [6]. Dazu wurden über 15.000 Patienten innerhalb von 7 Tagen nach dem Akutereignis (in 50 % ST-Strecken-Hebungsinfarkte) eingeschlossen und mit Rivaroxaban 2 × 5 mg, Rivaroxaban 2 × 2,5 mg oder Placebo zusätzlich zur DAPT behandelt. Im Vergleich zu Placebo wurden mit beiden Dosierungen von Rivaroxaban weniger ischämische Endpunkte (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall), aber mehr schwere Blutungen beobachtet. Bemerkenswert ist, dass die Gesamtmortalität bei Patienten, welche mit der niedrigeren Dosierung (2 × 2,5 mg Rivaroxaban) behandelt wurden, signifikant niedriger war. Eine ähnliche Studie (APPRAISE-2) mit einer normal hohen Dosis von Apixaban (2 × 5 mg) zusätzlich zur DAPT musste nach Einschluss von über 7300 Patienten vorzeitig abgebrochen werden, da sich bei vermehrter Blutungsneigung kein Vorteil bezüglich der ischämischen Endpunkte für die Gabe von Apixaban zeigte [7]. Auch eine Phase-II-Studie mit Dabigatran in dieser Indikation (RE-DEEM) brachte keinen klaren Hinweis für einen Benefit der getesteten Dosierungen bei einem dosisabhängigen Anstieg der Blutungen [8]. Seit 2013 ist Rivaroxaban in der Dosierung von 2 × 2,5 mg zur Therapie von Patienten mit akutem Koronarsyndrom zusätzlich zur DAPT zugelassen.

Einschränkend ist dazu festzustellen, dass in der ATLAS-TIMI-51-Studie die heute als Therapiestandard etablierten $P2Y_{12}$-Inhibitoren Prasugrel und Ticagrelor nicht getestet wurden. Daher wurden in einer weiteren Studie (GEMINI-ACS-1) über 3000 Patienten mit akutem Koronarsyndrom, welche einen $P2Y_{12}$-Inhibitor erhielten, zu Rivaroxaban 2 × 2,5 mg oder Acetylsalicylsäure (ASS) 100 mg randomisiert. Im Gegensatz zu den vorher genannten Studien wurde die Mehrzahl der Patienten in GEMINI-ACS-1 mit Ticagrelor behandelt. In dieser Studie wurden in beiden Behandlungsarmen ähnliche Blutungsraten beobachtet, für die definitive Analyse ischämischer Endpunkte waren allerdings nicht genügend Patienten eingeschlossen [9].

COMPASS-Studie

Im Rahmen der COMPASS-Studie wurde das aus der ATLAS-TIMI-51 bekannte Konzept der antithrombotischen Kombinationstherapie bei Patienten mit stabiler atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (PAVK, CAVK oder KHK) un-

Tabelle 2: Patientenzahl, wichtige Ein- und Ausschlusskriterien und Endpunkte der COMPASS-Studie aufgeteilt nach KHK und PAVK.

	Gesamt	**KHK**	**PAVK**
Patienten	27.395	24.824	7470
Wichtige Einschlusskriterien		KHK + ≥ 1 von: Alter > 65 Atherosklerose in ≥ 2 vaskulären Territorien ≥ 2 Risikofaktoren (Rauchen, Diabetes, moderate Nieren- oder Herzinsuffizienz, nicht lakunärer ischämischer Insult vor ≥1 Monat	PAVK oder CAVK
Wichtige Ausschlusskriterien	Hohes Blutungsrisiko DAPT notwendig AK notwendig GFR < 15 ml/min	Schwere Herzinsuffizienz (EF < 30 % oder NYHA III/IV)	Insult vor < 1 Monat hämorrhagischer oder lakunärer Insult
MACE	**R + A 4,1 %** A 5,4 %	**R + A 4 %** A 6 %	**R + A 5 %** A 7 %
Schwere Blutungen[1]	**R + A 3,1 %** A 1,9 %	**R + A 3 %** A 2 %	R + A 3 % A 2 %
MALE[2]			**R + A 1 %** A 2 %

Nicht wenige Patienten hatten bei Einschluss sowohl eine KHK als auch eine PAVK. Dargestellt sind nur die Endpunkte des „Compass-Regimes" (Rivaroxaban 2 × 2,5 mg + ASS) vs. ASS. Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte mit signifikanten Unterschieden zum Kontrollarm (jeweils unterste Zeile) sind fett hervorgehoben.
KHK: koronare Herzkrankheit; PAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit; CAVK: zerebrovaskuläre Verschlusskrankheit; DAPT: duale Antiplättchentherapie; AK: Antikoagulation; GFR: glomeruläre Filtrationsrate; EF: Ejektionsfraktion; NYHA: New York Heart Association; MACE: major adverse cardiovascular events; R: Rivaroxaban; A: Acetylsalicylsäure; MALE: major adverse limb events.
[1]schwere Blutungen (Modifikation der ISTH-Definition); [2]Auftreten einer akuten oder chronischen Extremitätenischämie inklusive Major-Amputation im Studienzeitraum.

tersucht [10]. Während Patienten mit PAVK und CAVK keine zusätzlichen Kriterien erfüllen mussten, um für den Studieneinschluss in Frage zu kommen, mussten Patienten mit KHK und einem Alter < 65 Jahren atherosklerotische Läsionen in einem weiteren Gefäßbett oder zumindest 2 Risikofaktoren (Nikotinabusus, Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz, nicht-lakunärer ischämischer Insult vor ≥1 Monat oder glomeruläre Filtrationsrate < 60 ml/min) aufweisen, um einen Studieneinschluss zu rechtfertigen (Tab. 2). Hohes Blutungsrisiko, rezenter Insult sowie vorangegangener hämorrhagischer oder lakunärer Insult, schwere Herz- (EF < 30 % oder NYHA III/IV) oder Niereninsuffizienz (GFR < 15 ml/min) sowie die Notwendigkeit einer DAPT oder Antikoagulation wurden ebenso wie eine generell schlechte Prognose als Ausschlusskriterien definiert. Insgesamt wurden 27.395 Patienten eingeschlossen und zu 3 unterschiedlichen Therapieschemata randomisiert: Die Kontrollgruppe erhielt eine plättchenhemmende Monotherapie mit 100 mg Acetylsalicylsäure (ASS) pro Tag, während die anderen beiden Therapiegruppen 2× täglich 2,5 mg Rivaroxaban plus 100 mg ASS (das sogenannte COMPASS-Regime) oder 2× täglich 5 mg Rivaroxaban ohne ASS erhielten. Der primäre kombinierte Endpunkt der Studie bestand aus Myokardinfarkt, Insult und kardiovaskulärem Tod, als wichtige Sicherheitsendpunkte wurden schwere intrakranielle und fatale Blutungen definiert.

Die Studie wurde aufgrund der Überlegenheit der Kombination von ASS mit Rivaroxaban gegenüber der ASS-Monotherapie nach einem mittleren Follow-up von 23 Monaten abgebrochen. Bis zu diesem Zeitpunkt war der primäre Endpunkt in der Gruppe, die das COMPASS-Regime erhielt, signifikant seltener aufgetreten als in der Kontrollgruppe, die ausschließlich ASS einnahm (4,1 % vs. 5,4 %; p < 0,001). Subanalysen haben gezeigt, dass diese Reduktion des primären Endpunkts durch die zusätzliche Gabe von 2× täglich 2,5 mg Rivaroxaban im Vergleich zur ASS-Monotherapie größtenteils auf die Verminderung des Risikos von ischämischen Schlaganfällen zurückzuführen war (0,7 % vs. 1,4 %; p < 0,001). Allerdings konnten durch das COMPASS-Regime auch die kardiovaskuläre (1,7 % vs. 2,2 %; p = 0,02) und die Gesamtmortalität (3,4 % vs. 4,1 %; p = 0,01) signifikant reduziert werden. Der Preis für das geringere Risiko an ischämischen Endpunkten war eine signifikante Zunahme an schweren Blutungsereignissen durch die Kombinationstherapie im Vergleich zur Kontrollgruppe (3,1 % vs. 1,9 %; p < 0,001), wenngleich intrakranielle und fatale Blutungen nicht signifikant erhöht waren. Die Gabe von 2× täglich 5 mg Rivaroxaban ohne ASS war mit keinen signifikanten Vorteilen hinsichtlich des primären Endpunktes gegenüber der ASS-Monotherapie assoziiert (4,9 % vs. 5,4 %; p = 0,12), jedoch ebenfalls mit einem höheren Blutungsrisiko behaftet (2,8 % vs. 1,9 % schwere Blutungsereignisse; p < 0,001), sodass diese Therapievariante aller Voraussicht nach nicht weiterverfolgt werden wird.

Neben dieser Hauptauswertung der COMPASS-Studie wurden mittlerweile auch Subanalysen bei Patienten mit PAVK und/oder CAVK sowie bei Patienten mit KHK publiziert, die im Wesentlichen die Ergebnisse der Gesamtpopulation bestätigen [11, 12]. In der gesonderten Auswertung der 7470 Patienten mit PAVK und/oder CAVK zeigte sich darüber hinaus, dass durch die Kombination von sehr niedrig dosiertem Rivaroxaban mit ASS auch wesentliche PAVK-Endpunkte signifikant im Vergleich zur ASS-Monotherapie gesenkt werden können. So waren „major adverse limb events" inklusive großer Amputationen bei Patienten, die das COMPASS-Regime erhielten, signifikant seltener zu beobachten (1 % vs. 2 %; p = 0,0037) und auch die akute Extremitätenischämie sowie Amputationen insgesamt wurden signifikant reduziert (beide p < 0,05).

Basierend auf diesen Daten weckt das COMPASS-Regime insbesondere Hoffnungen für die häufig unterbehandelte Gruppen der PAVK-Patienten [13]. Während es in der Sekundärprävention der KHK die Möglichkeit einer verlängerten dualen thrombozytenhemmenden Therapie [2], beispielsweise mit niedrig dosiertem Ticagrelor und ASS [2, 14], gibt, wurden bis zur COMPASS-Studie keine vielversprechenden Daten zu antithrombotischen Kombinationstherapien bei stabiler PAVK veröffentlicht. Mangels anderer, erfolgreich getesteter Therapiekombinationen hat das COMPASS-Regime derzeit ein Alleinstellungsmerkmal in der Sekundärprävention der PAVK, zumal die Europäische Arzneimittelagentur diese Kombination zur Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse bei Hochrisikopatienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit im August 2018 zugelassen hat.

Für den Erfolg der neuen Behandlungsstrategie wird letztlich vor allem eine bestmögliche Patientenselektion ausschlaggebend sein. Diese stellt die behandelnden Ärzte zur Zeit noch vor Probleme, da das neue Regime bislang noch nicht Einzug in die meisten Guidelines gehalten hat und somit unklar ist, aufgrund welcher Kriterien die neue Kombinationstherapie verordnet werden soll. Denkbar ist einerseits die Verschreibung basierend auf klinischen Charakteristika, die sich wiederum aus den Ein- und Ausschlusskriterien der COMPASS-Studie ableiten, andererseits aber auch die Entwicklung von COMPASS-Scores, mit deren Hilfe der Nutzen der neuen antithrombotischen Kombination auf der einen Seite und das damit einhergehende Blutungsrisiko auf der anderen Seite für den individuellen Patienten berechnet werden kann. Für KHK-Patienten mit durchgemachtem Myokardinfarkt wurde vor Kurzem die korrekte Selektion von Risikopatienten mittels eines unabhängigen, retrospektiven Registers nachgewiesen [15].

Des Weiteren stellt sich die Frage, ob im Fall der Verordnung des COMPASS-Regimes routinemäßig die Begleitmedikation mit einem Protonenpumpenhemmer erfolgen soll. Da große Blutungsereignisse in der COMPASS-Studie am häufigsten im Gastrointestinaltrakt aufgetreten sind [10], erscheint dies auf den ersten Blick angezeigt. Berechtigte Zweifel an diesem Vorgehen sind jedoch infolge einer rezenten weiteren Publikation aus dem COMPASS-Kollektiv aufgekommen: In der COMPASS-Studie wurde neben der Randomisierung zu den verschiedenen antithrombotischen Therapiearmen in einer Subgruppe von 17.598 Patienten auch eine Randomisierung zu 1× täglich 40 mg Pantoprazol vs. Placebo durchgeführt [16]. Hierbei zeigte sich durch die routinemäßige Gabe von Pantoprazol keine signifikante Reduktion der Gesamtzahl der Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt. Gastroduodenale Blutungen traten allerdings bei Patienten mit Pantoprazol-Begleittherapie signifikant seltener auf als in der Placebogruppe (HR 0,52; 95-%-CI: 0,28–0,94; p = 0,03), wenngleich eine hohe „number needed to treat“ von 982 Patienten dafür notwendig war.

Neben einer begleitenden Therapie mit Protonenpumpenhemmern könnte auch spekuliert werden, dass durch die Gabe von Clopidogrel anstelle von ASS in Kombination mit 2× täglich 2,5 mg Rivaroxaban das Risiko für Blutungen – insbesondere im oberen Gastrointestinaltrakt – im Vergleich zum klassischen COMPASS-Regime gesenkt werden könnte. Dies fußt auf der Überlegung, dass ASS neben seinem plättchenhemmenden Effekt auch die Prostaglandinsynthese der Magenschleimhaut beeinträchtigt, während Clopidogrel ausschließlich thrombozytenhemmend wirkt. Es ist jedoch unwahrscheinlich, dass es jemals randomisierte Daten zu einem derart modifizierten COMPASS-Regime geben wird. Gerade bei den PAVK-Patienten wäre die Verwendung von Clopidogrel anstelle von ASS in der Kontrollgruppe der COMPASS-Studie wünschenswert gewesen, da seit der CAPRIE-Studie Clopidogrel als Plättchenhemmer der ersten Wahl bei PAVK gilt [17].

Weitere NOAK-Studien bei PAVK

In einer vor Kurzem veröffentlichten Pilotstudie (ePAD) wurde Edoxaban in der üblichen Dosierung (1 × 60 mg, mit Dosisreduktion auf 1 × 30 mg wie in den in der Fachinformation vorgesehenen Fällen) gegen Clopidogrel 75 mg über 3 Monate bei 200 Patienten mit einem kürzlich erfolgten endovaskulären Eingriff der femoropoplitealen Strombahn verglichen, welche bereits unter Therapie mit ASS 100 mg standen [18]. Es zeigte sich dabei in dieser relativ kleinen Studie eine ähnliche Effektivität und Sicherheit von Edoxaban im Vergleich zu Clopidogrel. Eine weitere Studie (VOYAGER PAD), welche die von der COMPASS-Studie bekannte vaskuläre Dosierung (Rivaroxaban 2 × 2,5 mg) zusätzlich zu ASS 100 mg gegen ASS 100 mg allein bei 6500 Patienten nach einer chirurgischen oder endovaskulären Revaskularisation der peripheren Arterien vergleicht, läuft derzeit noch [19]. Die Veröffentlichung der Ergebnisse dieser Studie wird für Ende 2019 erwartet.

Diskussion

Von allen NOAK sind derzeit nur für Rivaroxaban ausreichend Daten vorhanden, die den Einsatz bei PAVK-Patienten zusätzlich zur Antiplättchentherapie mit ASS rechtfertigen. Durch 2 Studien (ATLAS-TIMI 51, COMPASS) mit insgesamt über 40.000 Teilnehmern besteht eine überzeugende Evidenz, dass die gemeinsame Verabreichung von sehr niedrig dosiertem Rivaroxaban (2× täglich 2,5 mg) und ASS ischämische Ereignisse

Relevanz für die Praxis

Für die Kombination mit Plättchenhemmern wurde in einer umfangreichen Dosisfindungsstudie eine niedrige, sogenannte vaskuläre Dosis von Rivaroxaban (2 × 2,5 mg) als geeignet identifiziert.
Während KHK-Patienten zum Einschluss in die COMPASS-Studie zusätzliche Risikofaktoren aufweisen mussten, zählen PAVK-Patienten aufgrund der meist vorliegenden schweren generalisierten Atherosklerose automatisch zur Hochrisikogruppe.
Rivaroxaban 2 × 2,5 mg reduziert ischämische Endpunkte und die Gesamtmortalität zusätzlich zu einer dualen Antiplättchentherapie (ASS und Clopidogrel) bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom und zusätzlich zu ASS bei Patienten mit stabiler KHK oder PAVK.
Bei Kombination von Rivaroxaban 2 × 2,5 mg mit einer Antiplättchentherapie wurden vermehrt schwere, aber nicht vermehrt fatale Blutungen beobachtet. Pantoprazol kann nicht routinemäßig zur Prävention gastrointestinaler Blutungen in dieser Patientengruppe empfohlen werden.

und die Gesamtmortalität bei Patienten mit akuten oder chronischen atherosklerotischen Erkrankungen effektiv reduzieren kann. Vor der breiten Anwendung des neuen Therapieregimes sollte jedoch klar definiert werden, welche Patienten von der Kombinationstherapie profitieren, ohne gleichzeitig einem inadäquat hohen Blutungsrisiko ausgesetzt zu sein. Schließlich gilt es, weitere Strategien zur Minimierung des Blutungsrisikos zu entwickeln, um den Patienten nicht nur eine effektive, sondern auch möglichst sichere Therapie anbieten zu können.

Für die Gabe von NOAK nach einer Revaskularisation sollten in Anbetracht der geringen Patientenzahl in der ePAD-Studie noch die Ergebnisse der VOYAGER-PAD-Studie abgewartet werden.

Interessenkonflikt

P.M. und T.G. haben Honorare für Vorträge und Beratungstätigkeit von Boehringer-Ingelheim, Bayer, Bristol-Meyers-Squibb, Daiichi Sankyo und Pfizer erhalten.

Literatur:

1. Crea F, Libby P. Acute Coronary Syndromes: The way forward from mechanisms to precision treatment. Circulation 2017; 136: 1155–66.

2. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J 2018; 39: 213–60.

3. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur Heart J 2018; 39: 763–816.

4. Warfarin Antiplatelet Vascular Evaluation Trial Investigators. Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral arterial disease. N Engl J Med 2007; 357: 217–27.

5. Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S, et al. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. Lancet 2009; 374: 29–38.

6. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. N Engl J Med 2012; 366: 9–19.

7. Alexander JH, Lopes RD, James S, et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. N Engl J Med 2011; 365: 699–708.

8. Oldgren J, Budaj A, Granger CB, et al. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. Eur Heart J 2011; 32: 2781–9.

9. Ohman EM, Roe MT, Steg PG, et al. Clinically significant bleeding with low-dose rivaroxaban versus aspirin, in addition to P2Y12 inhibition, in acute coronary syndromes (GEMINI-ACS-1): a double-blind, multicentre, randomised trial. Lancet 2017; 389: 1799–808.

10. 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.

11. 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 2018; 391: 219–29.

12. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2018; 391: 205–18.

13. Welten GM, Schouten O, Hoeks SE, et al. Long-term prognosis of patients with peripheral arterial disease: a comparison in patients with coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2008; 51: 1588–96.

14. 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.

15. Schiele F, Puymirat E, Ferrières J, et al. The FAST-MI 2005-2010-2015 registries in the light of the COMPASS trial: The COMPASS criteria applied to a post-MI population. Int J Cardiol 2019; 278: 7–13.

16. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, et al. Pantoprazole to prevent gastroduodenal events in patients receiving Rivaroxaban and/or Aspirin in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Gastroenterology 2019; 157: 403–12.

17. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet 1996; 348: 1329–39.

18. 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: 158–68.

19. 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.

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**