

Zeitschrift für Gefäßmedizin

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



Grazer Gerinnungstage

**15. Sailersymposium & Jahrestagung der
Österreichischen Gesellschaft für Internistische Angiologie**

mit Workshops
der Vereinigung der Primärärzte und ärztlichen Direktoren des Landes Steiermark
in Zusammenarbeit mit der
Österr. Gesellschaft für Laboratoriumsmedizin und Klinische Chemie
Interdisziplinäre Gerinnungsrunde Steiermark



25. und 26. Juni 2020, Graz
Ankündigung



Was Sie über Gerinnung wissen sollten!

www.gefaesse.at

Blutungskomplikationen unter DOAKs und deren Handling

P. Gressenberger

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

P. Marschang, T. Gremmel

RUBRIKEN

News-Screen

Offizielles Organ des Österreichischen
Verbandes für Gefäßmedizin



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft für
Internistische Angiologie (ÖGIA)



www.kup.at/gefaessmedizin

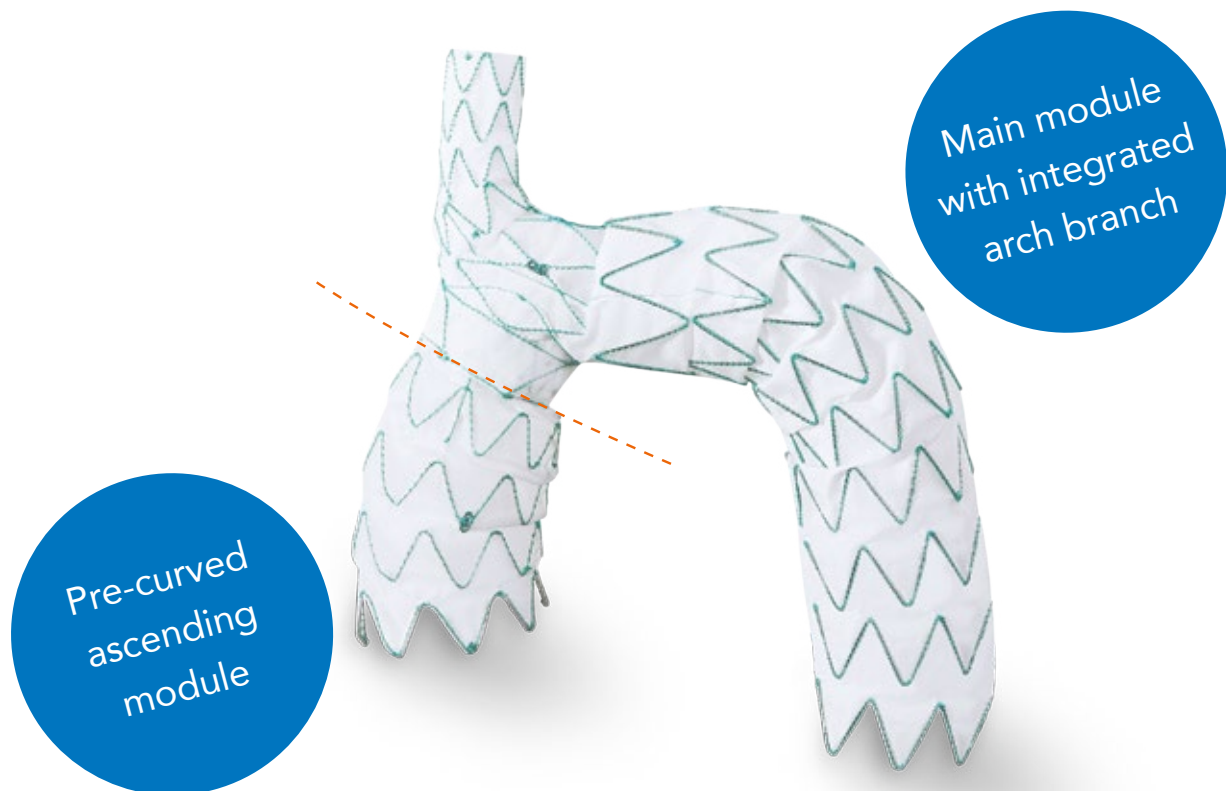
Indexed in
EMBASE/COMPENDEX/GEOTitles/SCOPUS



CryoLife[®]
Life Restoring Technologies[®]

NEXUS[™] Stent Graft System

Endovascular Aortic Arch Repair



- Two-modular stent graft design for endovascular aortic arch repair
- Off-the-shelf solution
- The only endovascular system approved for the repair of aneurysms and dissections in the aortic arch

NEXUS[™] is manufactured by Endospa Ltd.

- 4 Brief der Herausgeber**
M. Brodmann, T. Gary
- 5 Blutungskomplikationen unter DOAKs und deren Handling**
P. Gressenberger
- 9 Stellenwert der Nicht-Vitamin-K-antagonistischen oralen Antikoagulantien bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit**
P. Marschang, T. Gremmel

Rubriken

- 14 News-Screen**

Impressum

Offizielles Organ des Österreichischen
Verbandes für Gefäßmedizin

Offizielles Organ der Österreichischen
Gesellschaft für Internistische Angiologie (ÖGIA)

Herausgeber/Chefredaktion:

Univ.-Prof. Dr. Marianne Brodmann
Assoz.-Prof. PD Dr. Thomas Gary
Klinische Abteilung für Angiologie
Universitätsklinik für Innere Medizin
LKH-Univ.-Klinikum Graz
A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15
E-Mail: marianne.brodmann@medunigraz.at
thomas.gary@medunigraz.at

Medieninhaber, Verleger, Anzeigen, Vertrieb:

Krause & Pachernegg GmbH,
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21
Tel. 02231/61258-0, Fax 02231/6125810
Internet: www.kup.at/gefaessmedizin

Lektorat: Krause & Pachernegg GmbH,
Mag. G. Voss

Layout: Krause & Pachernegg GmbH, H. Manz

Druck: Schwechater Druckerei – Seyss GmbH,
A-2320 Schwechat, Hauptplatz 8

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: Bis zu 4× im Jahr

Abonnement: EUR 36,-/Jahr (im Ausland zuzü-
glich Porto- und Versandkosten), Einzelheft 10,-

Grundlegende Richtung: Fachzeitschrift zur
Information und Weiterbildung, Veröffentlichung
von wissenschaftlichen Originalarbeiten sowie
einschlägigen Berichten aus dem In- und Aus-
land.

Urheberrecht: Mit der Annahme eines Beiträ-
ges zur Veröffentlichung erwirbt der Verlag vom
Autor alle Rechte, insbesondere das Recht der
weiteren Vervielfältigung zu gewerblichen Zwe-
cken mithilfe fotomechanischer oder anderer
Verfahren. Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthal-
tenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind
urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die
nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zu-
gelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen
Zustimmung des Verlages. Dies gilt insbesondere
für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Überset-
zungen, Mikroverfilmungen und die Einspei-
cherung und Verarbeitung in elektronischen Sys-
temen. Auch die Rechte der Wiedergabe durch
Vortrag, Funk- und Fernsehsendungen, in Mag-
nettonverfahren oder auf ähnlichem Wege blei-
ben vorbehalten.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handels-
namen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeit-
schrift berechtigt auch ohne besondere Kenn-
zeichnung nicht zu der Annahme, dass solche
Namen im Sinne der Warenzeichen- und Mar-
kenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten
wären und daher von jedermann benützt werden
dürfen.

Für Angaben über Dosierungshinweise und Ap-
plikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr
übernommen werden. Derartige Angaben müs-
sen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall an-
hand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit
überprüft werden.

Alle namentlich gekennzeichneten Beiträge spie-
geln nicht unbedingt die Meinung der Redaktion
wider. Diese Beiträge fallen somit in den persö-
nlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Die
Redaktion übernimmt keine Haftung für unau-
gefordert eingesandte Manuskripte.

Geschlechterbezeichnung: Zur leichteren Les-
barkeit der Beiträge wird bei Personenbezeich-
nungen in der Regel die männliche Form verwen-
det. Es sind jedoch jeweils weibliche und männli-
che Personen gemeint.

Brief der Herausgeber



a. o. Univ.-Prof.
Dr. M. Brodmann



Assoz.-Prof. PD
Dr. Th. Gary

Liebe Kolleginnen und Kollegen!

Die diesmalige Ausgabe unserer Zeitschrift beschäftigt sich wieder mit unterschiedlichen Aspekten der Gefäßmedizin.

Im ersten Teil finden Sie einen Übersichtsartikel über das korrekte Handling von Blutungskomplikationen unter direkten oralen Antikoagulantien. **Dr. Paul Gressenberger** von der Klinischen Abteilung für Angiologie der Universitätsklinik für Innere Medizin Graz geht in seinem Artikel auch auf die Gabe der Antidots für diese Substanzen ein.

Auch der zweite Hauptartikel dieser Ausgabe setzt sich mit direkten oralen Antikoagulantien auseinander. Bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit gibt es rezente Daten, die die Gabe von Antikoagulantien in reduzierter Dosierung befürworten. Hier erfahren sie von **Prim. Prof. Dr. Peter Marschang** vom Zentralkrankenhaus Bozen und von **Assoc. Prof. PD Dr. Thomas Gremmel** von der Medizinischen Universität Wien mehr im Übersichtsartikel.

Last but not least finden Sie den News-Screen, für Sie zusammengefasst von **PD Dr. Sabine Steiner** von der Abteilung für Interventionelle Angiologie des Universitätsklinikums Leipzig.

Wie immer viel Freude bei der Lektüre wünschen
Marianne Brodmann und Thomas Gary

Herausgeber:

Marianne Brodmann, Graz
Thomas Gary, Graz

Chef-Editor:

Erich Minar, Wien

Editorial Board:

Afshin Assadian, Wien
Martin Banyai, Luzern
Iris Baumgartner, Bern
Barbara Binder, Graz
Robert Bucek, Wien
Sabine Eichinger-Hasenauer, Wien
Gustav Fraedrich, Innsbruck
Markus Haumer, Mödling
Mirko Hirschl, Wien

Rudolf Kirchmair, Innsbruck
Alexander Kyrle, Wien
Wilfried Lang, Wien
Erich Minar, Wien
Wolfgang Mlekusch, Wien
Reinhard Mörz, Wien
Martin Schillinger, Wien
Sabine Steiner, Leipzig
Christian Ure, Wolfsberg
Hubert Wallner, Schwarzach

Blutungskomplikationen unter DOAKs und deren Handling

P. Gressenberger

Kurzfassung: Die Verwendung von direkten oralen Antikoagulantien (DOAKs) zur Behandlung von Patienten mit venösen Thromboembolien (VTE) bzw. zur Behandlung von Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern ist mittlerweile Standard. Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit wurde in zahlreichen klinischen Studien demonstriert. In der Regel haben diese Substanzen eine geringere Gesamtmortalität und ein geringeres Risiko für Gehirnblutungen, aber je nach Substanz und Studie ein höheres Risiko für gastrointestinale Blutungen als Vitamin-K-Antagonisten (VKA), das Medikament zur Antikoagulation in den Jahrzehnten zuvor.

Da DOAKs im Vergleich zu VKA sehr kurze Plasma-Halbwertszeiten haben, ist laut Expertenmeinungen das Absetzen der Substanz für die meisten Blutungsereignisse ausreichend, um eine Blutung zu stoppen. Im Fall von lebensbedrohlichen Blutungen können jedoch Antagonisierungsmaßnahmen erforderlich sein. Bisher war der Faktor-IIa-Inhibitor Dabigatran das einzige DOAK, für das mit Idarucizumab ein spezifisches Antidot verfügbar war. Vor einem Jahr wurde von der US-Zulassungsbehörde FDA für die Anti-Xa-Hemmer Apixaban und Rivaroxaban das erste spezifische Gegenmittel namens Andexanet alfa (AndexXa®) in den USA zugelassen, die Zulassung in Europa wird erwartet.

Bisher kamen bei schwerwiegenden, lebensbedrohlichen Blutungen Prothrombin-komplex-Präparate (PPSB) zum Einsatz. Die Anwendung solcher Präparate zeigt bei einer Dosierung von 25–50 IE/kg Körpergewicht

meist ebenso eine suffiziente plasmatische Hämostase.

Derzeit werden auch noch andere Wirkstoffe zur Antagonisierung von DOAKs in klinischen Studien getestet. Erste Ergebnisse zu dem noch in Entwicklung befindlichen Wirkstoff Cirapantag zeigen bei Überdosierungen von Faktor-Xa-Hemmern (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban), Thrombinhemmern (Dabigatran) sowie Heparin eine rasche Aufhebung der Wirkung nach einer intravenösen Infusion. Speziell angesichts des extrem breiten Einsatzgebietes ist diese Substanz für die Zukunft womöglich eine sehr gute Option zur Antagonisierung beinahe aller Antikoagulantien. Die Zulassung wird jedoch noch einige Jahre auf sich warten lassen.

Schlüsselwörter: DOAKs, Blutungskomplikationen, Antidot

Abstract: Reversal strategies in patients treated with direct oral anticoagulants. Administration of direct oral anticoagulants (DOACs) for the treatment venous thrombotic events (VTE) or non-valvular atrial fibrillation (AF) is now standard of care and has demonstrated clinical efficacy and safety in numerous clinical studies. Usually these substances have lower overall mortality and less risk of cerebral hemorrhage, but depending on the substance and study, they are more likely to cause gastrointestinal bleeding than vitamin K antagonists (VKA), the medication that used to be standard for VTE and AF. Since DOACs have very short

plasma elimination half-lives compared to VKA, for most bleeding events, expert opinions suggest that withdrawal of DOACs and supportive care will likely suffice to stop a bleeding episode. Because there is a bleeding risk associated with DOACs, reversal strategies may be needed if a patient receiving DOAC therapy bleeds during surgery or an invasive procedure. So far, idarucizumab has been the only available antidote that binds specifically to dabigatran and safely and quickly reverses its anticoagulant effects. Idarucizumab has no effects on anti Xa inhibitors or other anticoagulants. To date, treatment of serious, life-threatening bleeds in patients with anti-Xa-inhibitor has involved 4 factor prothrombin complex concentrates (PCC). PCC restores normal hemostasis laboratory values in most patients with major bleeding events after anti Xa inhibitor intake. Recently, the US Food and Drug Administration (FDA) approved andexanet alfa as the first specific antidote for the anti-Xa inhibitors apixaban and rivaroxaban. So far clinical experience with this substance and data comparing it with PCC are lacking.

Currently cirapantag is under investigation as a universal reversal agent for all DOACs and low molecular weight heparin as well. Because it is so broadly applicable, cirapantag might be a good future option for the management of most bleeding complications under anticoagulant treatment. **Z Gefäßmed 2019; 16 (4): 5–8.**

Key words: DOACs, bleeding, reversal strategies

■ Einleitung

Die Verwendung von direkten oralen Antikoagulantien (DOAKs) zur Behandlung von Patienten mit venösen Thromboembolien (VTE) bzw. zur Behandlung von Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern ist mittlerweile Standard [1–4]. Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit wurde in zahlreichen klinischen Studien demonstriert. In der Regel haben diese Substanzen eine geringere Gesamtmortalität und ein geringeres Risiko für Gehirnblutungen, aber je nach Substanz und Studie ein höheres Risiko für gastrointestinale Blutungen als Vitamin-K-Antagonisten (VKA), das Medikament zur Antikoagulation in den Jahrzehnten zuvor [5–8].

Die pharmakologischen Profile von DOAKs unterscheiden sich erheblich von VKA. Da DOAKs einen raschen Wirkungseintritt haben und 1–3 Stunden nach der Einnahme ihren

Spitzenwert erreichen, ist bei Blutungskomplikationen der Zeitpunkt der letzten Einnahme sehr wichtig. DOAKs haben im Vergleich zu VKA eine sehr kurze Plasma-Eliminationshalbwertszeit [9–11]. Deshalb ist laut Expertenmeinungen das Absetzen der Substanz für die meisten Blutungsereignisse wahrscheinlich ausreichend, um eine Blutung zu stoppen [12].

Derzeit sind fünf DOAKs verfügbar: Dabigatran, Apixaban, Betrixaban (nur USA), Edoxaban und Rivaroxaban. Alle DOAKs werden teilweise über die Niere eliminiert. Patienten mit starken Blutungen haben häufig eine chronische Niereninsuffizienz mit verzögerter DOAK-Clearance [11].

Durch die Vielzahl an uns zur Verfügung stehenden DOAKs und der großen Dosierungs- und Indikationsvielfalt haben wir sehr viele Möglichkeiten, individuell für alle Patienten das am besten geeignete Medikament in Abhängigkeit der Pharmakokinetik zu verschreiben [9,10].

Das mit DOAKs verbundene Blutungsrisiko bleibt jedoch bestehen und eine Antagonisierung der gerinnungshemmenden Wirkung kann bei potentiell lebensbedrohlichen Blutungen erforderlich sein.

Eingelangt und angenommen am 15. Mai 2019; Pre-Publishing Online: 6. August 2019

Korrespondenzadresse: Dr. Paul Gressenberger, Klinische Abteilung für Angiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, 8036 Graz, Auenbruggerplatz 15; E-Mail: paul.gressenberger@medunigraz.at

■ Methoden

Idarucizumab

Idarucizumab ist ein humanisiertes monoklonales Antikörperfragment, das entwickelt wurde, um die gerinnungshemmende Wirkung von Dabigatran aufzuheben. Die Affinität von Idarucizumab ist für Dabigatran etwa 350× größer als für Thrombin und bindet spezifisch an Dabigatran. Idarucizumab hat keine bekannten Wirkungen auf Anti-Xa-Hemmer oder andere Antikoagulantien. Idarucizumab wird renal eliminiert und zeigte in den Zulassungsstudien keine prokoagulatorischen Wirkungen. In der REVERSE-AD-Studie kehrten in Notfallsituationen zwei intravenöse Idarucizumabdosen von 2,5 g, die über 5–10 Minuten verabreicht wurden, die gerinnungshemmende Wirkung von Dabigatran schnell und sicher um [13–15].

Idarucizumab wird seit einigen Jahren in der klinischen Praxis eingesetzt. In der Literatur wurden bisher mehrere Fälle beschrieben, in denen lebensbedrohliche Blutungen unter Dabigatran erfolgreich mit Idarucizumab behandelt wurden. So wurde beispielsweise ein Fall einer akuten biliären Pankreatitis mit Cholangitis, bei einem Patienten der wegen Vorhofflimmern mit Dabigatran antikoaguliert war, berichtet. Eine ERCP mit Papillotomie war dringlich indiziert. Die Labortests zeigten einen maximalen Wirkstoffspiegel von Dabigatran. Idarucizumab wurde vor der ERCP verabreicht und die Gerinnungszeiten normalisierten sich innerhalb weniger Minuten. Der Patient hatte eine erfolgreiche ERCP ohne Blutungskomplikationen [16].

Andexanet alfa

Im Mai 2018 genehmigte die US-amerikanische Gesundheitsbehörde FDA Andexanet alfa als erstes spezifisches Gegenmittel für die Faktor-Xa-Inhibitoren Apixaban und Rivaroxaban. Andexanet alfa ist ein modifiziertes Faktor-Xa-Protein, das intravenös verabreicht wird und so durch eine hohe Affinität zum Faktor-Xa-Inhibitor das Medikament bindet [18, 19].

Die Substanz wird mit einem intravenösen Anfangsbolus verabreicht, gefolgt von einer zweistündigen Infusion, was bei etwa 82 % der Patienten zu einer adäquaten Hämostase führte. Die Dosierung von Andexanet alfa hängt von dem verwendeten Faktor-Xa-Inhibitor und vom Zeitpunkt der letzten Einnahme ab. Um Rivaroxaban umzukehren, ist Andexanet alfa in höheren Dosen erforderlich als für die Umkehrung von Apixaban [20].

Für eine Rivaroxaban-Umkehrung beträgt der initiale Bolus 800 mg intravenös, gefolgt von einer Infusion von 8 mg/min für 120 Minuten. Für eine Apixaban-Umkehrung beträgt der Bolus 400 mg, gefolgt von einer Infusion von 4 mg/min für 120 Minuten [21] (Tab. 1).

Die häufigsten Nebenwirkungen von Andexanet alfa waren Harnwegsinfektionen und Pneumonien bei ≥ 5 % der Patienten sowie infusionsbedingte Reaktionen bei 3 %. Derzeit laufen Studien zur weiteren Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Andexanet alfa [22–25].

Tabelle 1: Dosierungsschema für Andexanet alfa. Erstellt nach [20, 21]. Nachdruck mit Genehmigung von Hogrefe AG.

Dosis	Initialer i.v.-Bolus	Follow-on i.v.-Infusion	
Low Dose	400 mg mit 30 mg/min	4 mg/min für 120 min	
High Dose	800 mg mit 30 mg/min	8 mg/min für 120 min	
FXa-Inhibitor	FXa-Inhibitor last Dose	< 8h/unknown	≥ 8 Stunden
Rivaroxaban	≤ 10 mg	Low Dose	Low Dose
Rivaroxaban	> 10 mg/unknown	High Dose	Low Dose
Apixaban	≤ 5 mg	Low Dose	Low Dose
Apixaban	> 5 mg/unknown	High Dose	Low Dose

Ciraparantag

Ciraparantag ist ein noch in Entwicklung befindlicher Arzneistoff, der als universelles Antidot bei Überdosierungen von allen Faktor-Xa-Hemmern (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban), Thrombinhemmern (Dabigatran) sowie Heparin wirken soll.

Die Substanz wird intravenös appliziert. Es handelt sich um ein kleines kationisches Molekül, das direkt an verschiedene Antikoagulantien bindet. Vorläufige Studienergebnisse zeigten, dass die Substanz Faktor-Xa-Inhibitoren und Heparin nach Überdosierungen schnell antagonisierte. Eine einmalige, parenteral verabreichte Ciraparantag-Dosis (100–300 mg) hebt die gerinnungshemmende Wirkung von Edoxaban nach 10–30 Minuten sicher und vollständig auf. Prothrombotische Wirkungen wurden nicht beobachtet [26, 27].

■ Unspezifische Antagonisierungsmöglichkeiten

Bisher wurden lebensbedrohliche Blutungen unter DOAKs überwiegend mit Prothrombin-Komplex-Konzentraten (PPSB) behandelt. PPSB werden aus Blutplasma gewonnen und enthalten die Faktoren II, VII, IX und X sowie unterschiedliche Mengen an Protein C und S. PPSB werden üblicherweise zur Umkehrung von VKAs verwendet. Bis dato sind PPSB in Abwesenheit spezifischer Umkehrmittel eine gute Option, um DOAK-assoziierte Blutungen umzukehren. PPSB zeigen bei einer Dosierung von 25–50 IE/kg Körpergewicht eine relativ gute plasmatische Hämostase [28, 29].

Nach der Verabreichung von PPSB können jedoch thrombotische Komplikationen auftreten, insbesondere bei Dosissteigerungen [30].

■ Mögliche Verwendung von FEIBA und Faktor VIIa

In der Literatur gibt es wenige Informationen zu Faktor-8-Inhibitor-Bypass-Aktivität (FEIBA) oder Faktor VIIa als Umkehrstrategie bei Blutungskomplikationen mit DOAKs. Sie finden als letzte Möglichkeit ihre Anwendung, wenn PPSB keine ausreichende Blutstillung zeigen [31, 32].

Bisher gibt es nur wenige Berichte, in denen FEIBA als Umkehrwirkstoff für lebensbedrohliche Blutungen im Zusammenhang mit DOAKs verwendet wurde. Rinehart et al. berichteten über einen Fall eines spontanen subduralen Hämatoms

Tabelle 2: Resorption und Metabolismus verschiedener DOAKs. Erstellt nach [33]. Nachdruck mit Genehmigung von Hogrefe AG.

	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Bioverfügbarkeit	3–7 %	50 %	62 %	66 % ohne Nahrung; 100 % mit Nahrung
Clearance renal/non renal	80 %/20 %	27 %/73 %	50 %/50 %	35 %/65 %
Plasmaproteinbindung	35 %	87 %	55 %	95 %
Dialysierbarkeit	50–60 %	14 %	n. a.	n. a.
Nahrungsabhängige Aufnahme	Kein Effekt	Kein Effekt	6–22 %	> 39 %
Eliminationshalbwertszeit	12–17h	12 h	10–14 h	5–9 h (jung) 11–13 h (alt)

unter Apixaban. Mit einer Einzeldosis FEIBA wurde hier eine ausreichende Blutstillung erreicht, was durch Gerinnungstests und einen anschließenden CT-Scan bestätigt wurde [32].

■ Diskussion

Sollte es unter Antikoagulation mit einem DOAK zu Blutungen kommen, ist es erforderlich herauszufinden, welche Substanz eingenommen wurde. Sofern möglich, sollten auch der genaue Zeitpunkt der letzten Einnahme sowie die genaue Dosierung evaluiert werden. Zusammen mit den Nieren- und Leberfunktionsparametern kann abgeschätzt werden, ob der Wirkstoffspiegel steigen oder fallen wird. Bei normaler Nieren- und Leberfunktion ist 12–24 Stunden nach der letzten DOAK-Einnahme mit einer normalen Blutstillung zu rechnen. Wichtig ist es auch, die genaue Blutungsquelle zu identifizieren, wobei gegebenenfalls mechanische oder chirurgische Maßnahmen erforderlich bzw. hilfreich sein können. Die Antikoagulation sollte bei Blutungskomplikationen jedenfalls unterbrochen werden. Die Aufhebung der Antikoagulation ist bei lebensbedrohlichen Blutungen obligatorisch.

Nach der Gabe eines Antidots im Rahmen von Blutungskomplikationen ist natürlich nach einer ausführlichen Risiko-Nutzen-Evaluierung an das Wiedereinleiten der Antikoagulation zu denken, da die Indikation dafür ja bestehen bleibt und sonst vaskuläre Endpunkte drohen [9, 10–12, 33] (Tab. 2). Die Substitution von Blutkonserven sollte je nach Hämoglobinwert im Labor und klinischem Bild in Betracht gezogen werden [33].

Wichtig vor jeder Verschreibung einer Antikoagulation ist jedenfalls eine ausführliche Krankheitsanamnese mit dem Patienten auch unter Berücksichtigung gewisser Lifestylefaktoren

wie z. B. Hobbys mit erhöhter Verletzungsgefahr. Zudem ist es empfehlenswert, vor jeder Verschreibung einer OAK mithilfe von Scores das Blutungsrisiko (HASBLED-Score) bzw. das Thromboembolierisiko (CHA₂DS₂-VASc-Score) abzuschätzen. Durch die Vielzahl an uns zur Verfügung stehender DOAKs und der großen Dosierungs- und Indikationsvielfalt haben wir sehr viele Möglichkeiten, individuell für alle Patienten das am besten geeignete Medikament in Abhängigkeit der Pharmakokinetik herauszufiltern und zu verschreiben. Blutungen unter DOAKs sind meist multifaktoriell; durch die Beachtung dieser Punkte kann man schon vorab die Gefahr von Blutungen gering halten. Speziell die Nierenfunktion sollte bei Patienten, die Dabigatran verordnet bekommen sollen, vorab beachtet werden, da diese Substanz zu 80 % renal eliminiert wird [9, 10–12, 33].

Da die Wirksamkeit von PPSB mit der Wirksamkeit von Andexanet alfa in Studien vergleichbar war, und Head-to-Head-Studien nicht in Planung sind, ist unklar, ob sich das Antidot Andexanet alfa speziell angesichts des sehr hohen Preises in der Praxis wirklich durchsetzen wird [21–23, 26, 27].

Ciraparantag könnte vor allem aufgrund seines breiten Indikationsspektrums eine sehr gute Option sein, um in ferner Zukunft fast alle Antikoagulantien zu antagonisieren [26, 27].

Abschließend bleibt zu sagen, dass auch spezifische Gegenmittel nicht alle Probleme bei Blutungskomplikationen unter DOAKs lösen werden, aber sie können insbesondere bei lebensbedrohlichen Blutungen helfen, diese zu stoppen.

■ Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363: 2499–510.
2. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369: 799–808.
3. The Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus Warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369: 406–15.
4. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, et al. RE-COVER II Trial Investigators. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* 2014; 129: 764–72.
5. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014; 383: 955–62.
6. Yeh CH, Gross PL, Weitz JI, et al. Evolving use of new oral anticoagulants for treatment of venous thromboembolism. *Blood* 2014; 124: 1020–8.
7. Chan NC, Eikelboom JW, Weitz JI, et al. Evolving treatments for arterial and venous thrombosis: Role of the direct oral anticoagulants. *Circ Res* 2016; 118: 1409–24.
8. Sherwood MW, Nessel CC, Hellkamp AS, et al. Gastrointestinal bleeding in patients with atrial fibrillation treated with Rivaroxaban or Warfarin: ROCKET AF Trial. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 2271–81.
9. Masahir I, Sumiyoshi N, Mika Y, et al. Profiles of direct oral anticoagulants and clinical usage –dosage and dose regimen differences. *J Intensive Care* 2016; 4: 19.
10. Schwab H, Tsakiris D, et al. New direct oral anticoagulants (DOAC) and their use today. *Dent J (Basel)* 2016; 4: 5.
11. Willet CK, Morril AM, et al. Use of direct oral anticoagulants for the prevention and treatment of thromboembolic disease in patients with reduced renal function: a short review of the clinical evidence. *Ther Clin Risk Manag* 2017; 13: 447–54.
12. Heidbuchel A, Verhamme P, Alings M, et al. European heart rhythm association practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013; 15: 625–51.
13. Glund S, Moschetti V, Norris S, et al. A randomised study in healthy volunteers to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of idarucizumab, a specific antidote to dabigatran. *Thromb Haemost* 2015; 113: 943–51.
14. Glund S, Stangier J, Schmohl M, et al. Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomised, placebo-con-

trolled, double-blind phase 1 trial. Lancet 2015; 386: 680–90.

15. Pollack CV, Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for Dabigatran reversal. NEJM 2015; 373: 511–20.

16. Baumann-Durschein F, Gary T, Raggam RB, et al. Case Report: Biliary pancreatitis with acute cholangitis in a patient under anticoagulant treatment with dabigatran. EJIFCC 2017; 28: 233–6.

17. Crowther M, Crowther MA, et al. Antidotes for novel oral anticoagulants: current status and future potential. Atheroscler Thromb Vasc Biol 2015; 35: 1736–45.

18. Ghadimi K, Dombrowski KE, Levy JH, et al. Andexanet alfa for the reversal of Factor Xa inhibitor related anticoagulation. Expert Rev Hematol 2016; 9: 115–22.

19. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, et al. Andexanet Alfa for the reversal of Factor Xa Inhibitor activity. N Engl J Med 2015; 373: 2413–24.

20. Connolly SJ, et al. for the ANNEXA-4 Investigators. Full study report of Andexanet alfa for bleeding associated with Factor Xa Inhibitors. N Engl J Med 2019; 380: 1326–35.

21. Connolly SJ, Milling TJ, Eikelboom JW, et al. Andexanet alfa for acute major bleeding associated with Factor Xa Inhibitors. N Engl J Med 2016; 375: 1131–41.

22. Levy JH, Douketis J, Weitz JI, et al. Reversal agents for non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. Nat Rev Cardiol 2018; 15: 273–81.

23. Kaatz S, Bhansali H, Gibbs J, et al. Reversing factor Xa inhibitors – clinical utility of Andexanet alfa. J Blood Med 2017; 8: 141–9.

24. Lu G, Pine P, Leeds JM, et al. Andexanet alfa effectively reverses edoxaban anticoagulation effects and associated bleeding in a rabbit acute hemorrhage model. PLoS One 2018; 13: e0195122.

25. Sullivan DW Jr, Gad SC, Laulich B, et al. Nonclinical safety assessment of

PER977: A small molecule reversal agent for new oral anticoagulants and heparins. Int J Toxicol 2015; 34: 208–17.

26. Ansell JE, Bakhrin SH, Laulich BE, et al. Single-dose ciraparantag safely and completely reverses anticoagulant effects of edoxaban. Thromb Haemost 2017; 117: 238–45.

27. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, et al. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. Circulation 2011; 124: 1573–9.

28. Nagalla S, Thomson L, Oppong Y, et al. Reversibility of apixaban anticoagulation with a four-factor pro-thrombin complex concentrate in healthy volunteers. Clin Transl Sci 2016; 9: 176–80.

29. Majeed A, Ågren A, Holmström M, et al. Management of rivaroxaban- or apixaban-associated major bleeding with prothrombin complex concentrates: a cohort study. Blood 2017; 130: 1706–12.

30. Varadi K, Tangada S, Loeschberger M, et al. Pro- and anticoagulant factors facilitate thrombin generation and balance the haemostatic response to FEIBA® in prophyllactic therapy. Haemophilia 2016; 22: 615–24.

31. Perzborn E, Heitmeier S, Laux V, et al. Reversal of rivaroxaban-induced anticoagulation with prothrombin complex concentrate, activated prothrombin complex concentrate and recombinant activated factor VII in vitro. Thromb Res 2014; 133: 671–81.

32. Rinehart D, Lockhart NR, Hamilton LA, et al. Management of apixaban-associated subdural hematoma: a case report on the use of factor eight inhibitor bypassing activity. Crit Care Med 2015; 43: e203–7.

33. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Eur Heart J 2018; 39: 1330–93.

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 13

LIXIANA 15 mg Filmtabletten, LIXIANA 30 mg Filmtabletten, LIXIANA 60 mg Filmtabletten.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen siehe Abschnitt 4.8.

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede 15 mg-Filmtablette enthält 15 mg Edoxaban (als Tosilat). Jede 30 mg-Filmtablette enthält 30 mg Edoxaban (als Tosilat). Jede 60 mg-Filmtablette enthält 60 mg Edoxaban (als Tosilat). **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: Mannitol (E 421), Vorverkleisterte Stärke, Crospovidon, Hypromellose, Magnesiumstearat (E 470b). **Filmüberzug:** Hypromellose (E 464), Macrogol 8000, Titandioxid (E 171), Talkum, Carnaubawachs; **15 mg- und 30 mg-Filmtabletten:** Eisen(III)-oxid x H₂O (E 172); **15 mg- und 30 mg-Filmtabletten:** Eisen(III)-oxid (E 172). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere antithrombotische Mittel, ATC-Code: B01AF03. Anwendungsgebiete: Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern (NVA) und einem oder mehreren Risikofaktoren wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ≥ 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA) in der Anamnese. Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen (siehe Abschnitt 4.4 für Hinweise zu hämodynamisch instabilen LE-Patienten). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Klinisch relevante akute Blutung; Lebererkrankungen, die mit Koagulopathie und klinisch relevantem Blutungsrisiko einhergehen. Läsionen oder klinische Situationen, wenn diese als signifikantes Risiko für eine schwere Blutung angesehen werden. Dies können unter anderem akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich durchgeführte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien sein. Nicht eingestellte schwere Hypertonie. Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen, z.B. unfraktionierte Heparine (UFH), niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzen (Warfarin, Dabigatranetexilat, Rivaroxaban, Apixaban etc.), außer in der speziellen Situation der Umstellung der oralen Antikoagulationstherapie (siehe Abschnitt 4.2) oder wenn UFH in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten (siehe Abschnitt 4.5). Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6). **Die Informationen zu den Abschnitten Dosierung und Art der Anwendung, besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen sowie Nebenwirkungen, Gewöhnungseffekte und Überdosierung sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Inhaber der Zulassung:** Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattstraße 48, 81379 München, Deutschland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information:** Mai 2019. Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung. Österreich: Daiichi Sankyo Austria GmbH; Tel: +43-(0) 1 485 86 42 0

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 4. Umschlagseite

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation. **Fachkurzinformation**

Repatha® 140 mg Injektionslösung im Fertigpen. Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Jeder Fertigpen enthält 140 mg Evolocumab in 1 ml Lösung. Repatha ist ein humaner monoklonaler IgG2-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters (CHO) hergestellt wird. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Prolin, Essigsäure 99 %, Polysorbat 80, Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie Repatha wird bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu diätetischer Therapie angewendet: in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, oder allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statin-Intoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist. **Homozygote familiäre Hypercholesterinämie** Repatha wird bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 Jahren und älter mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien angewendet. Bekannte atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung Repatha wird bei Erwachsenen mit bekannter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit) zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch Verringerung der LDL-C-Werte zusätzlich zur Korrektur anderer Risikofaktoren angewendet: in Kombination mit einer maximal tolerierbaren Statin-Dosis mit oder ohne andere lipidsenkende Therapien, oder allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statin-Intoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist. Zu Studienergebnissen bezüglich der Wirksamkeit auf LDL-C, kardiovaskuläre Ereignisse und die untersuchten Populationen siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** andere Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, ATC-Code: C10AX13. **Inhaber der Zulassung:** Amgen Europe B.V., 4817 ZK Breda, NL, Vertreter in Österreich: Amgen GmbH, Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information:** September 2019. **Weitere Angaben zu Dosierung und Art der Anwendung, besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie zu Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**

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

P. Marschang¹, T. Gremmel²

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 ($2 \times 2,5$ 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 $2 \times 2,5$ 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 End-

punkte 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, ¹Abteilung für Innere Medizin, Zentralkrankenhaus Bozen, I-39100 Bozen, Lorenz-Böhler-Straße 5, E-Mail: Peter.Marschang@sabes.it
Assoc. Prof. PD Dr. Thomas Gremmel, ²Universitätsklinik 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.

¹kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall; ²lebensgefährliche Blutungen; ³kardiovaskulärer Tod; Myokardinfarkt oder ischämischer Schlaganfall; ⁴schwere Blutungen (TIMI-Definition); ⁵schwere Blutungen (TIMI-Definition, nicht in Zusammenhang mit einer koronaren Bypassoperation); ⁶schwere Blutungen (Modifikation der ISTH-Definition); ⁷Dosisreduktion in den in der Fachinformation vorgesehenen Fällen; ⁸Restenose oder Reokklusion; ⁹Blutungen (TIMI- und ISTH-Kriterien); ¹⁰kurzzeitige zusätzlich Gabe eines P2Y₁₂-Inhibitors ist möglich; ¹¹Die 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 2x tägliche Gabe von Rivaroxaban in sehr niedriger Dosis ausgewählt wurde. Mittlerweile wird diese Dosis (2,5 mg 2x 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 P2Y₁₂-Inhibitoren Prasugrel und Ticagrelor nicht getestet wurden. Daher wurden in einer weiteren Studie (GEMINI-ACS-1) über 3000 Patienten mit akutem Koronarsyndrom, welche einen P2Y₁₂-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.

¹schwere Blutungen (Modifikation der ISTH-Definition); ²Auftreten 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 $2 \times 2,5$ 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 ($2 \times$ 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 ($2 \times 2,5$ 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 $2 \times 2,5$ 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 $2 \times 2,5$ 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 randomised, 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 gastro-duodenal events in patients receiving Rivaroxaban and/or Aspirin in a randomised, 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.



DEVELOPED WITH THE ELDERLY IN MIND

Vorhofflimmern hat viele Gesichter. LIXIANA® wurde gezielt für die individuellen Bedürfnisse Ihrer älteren nVHF-Patienten entwickelt.¹ Sagen Sie ja zu LIXIANA®: Patientenkomplexität und Schlaganfallprophylaxe* im Fokus.



Meine Wahl für ältere nVHF-Patienten



*LIXIANA® 1 x tgl. zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (nVHF) und einem oder mehreren Risikofaktoren wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ≥ 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA) in der Anamnese.

¹ Kato ET et al.: Efficacy and Safety of Edoxaban in Elderly Patients With Atrial Fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial; *J Am Heart Assoc* 2016;5(5): pii: e003432

■ Bleeding and New Cancer Diagnosis in Patients with Atherosclerosis

Eikelboom JW, et al. *Circulation* 2019; 140: 1451–9.

Abstract

Background: Patients treated with antithrombotic drugs are at risk of bleeding. Bleeding may be the first manifestation of underlying cancer.

Methods: We examined new cancers diagnosed in relation to gastrointestinal or genitourinary bleeding among patients enrolled in the Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies (COMPASS) trial, and determined the hazard of new cancer diagnosis after bleeding at these sites.

Results: Of 27,395 patients enrolled (mean age 68, women 21%), 2,678 (9.8%) experienced any (major or minor) bleeding, 713 (2.6%) experienced major bleeding, and 1,084 (4.0%) were diagnosed with cancer, during a mean

follow-up of 23 months. Among 2,678 who experienced bleeding, 257 (9.9%) were subsequently diagnosed with cancer. Gastrointestinal bleeding was associated with a 20-fold higher hazard of new gastrointestinal cancer diagnosis (7.4% versus 0.5%, hazard ratio [HR] 20.6, 95% confidence interval [CI]: 15.2–27.8), and 1.7-fold higher hazard of new non-gastrointestinal cancer diagnosis (3.8% versus 3.1%, HR 1.70, 95% CI: 1.20–2.40). Genitourinary bleeding was associated with a 32-fold higher hazard of new genitourinary cancer diagnosis (15.8% versus 0.8%, HR 32.5, 95% CI: 24.7–42.9) and urinary bleeding was associated with a 98-fold higher hazard of new urinary can-

cer diagnosis (14.2% versus 0.2%, HR 98.5, 95% CI: 68.0–142.7). Non-gastrointestinal, non-genitourinary bleeding was associated with a 3-fold higher hazard of non-gastrointestinal, non-genitourinary cancers (4.4% versus 1.9%, HR 3.02, 95% CI: 2.32–3.91).

Conclusions: In patients with atherosclerosis treated with antithrombotic drugs, any gastrointestinal or genitourinary bleeding was associated with higher rates of new cancer diagnosis. Any gastrointestinal or genitourinary bleeding should prompt investigation for cancers at these sites.

Clinical Trial Registration:

URL: <https://www.clinicaltrials.gov>.

Unique Identifier: [NCT01776424](https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=NCT01776424).

■ Praxisrelevanz

Bei Patienten, die eine antithrombotische Therapie einnehmen, sollte bei jeder Blutung, insbesondere im Gastrointestinal- bzw. Urogenitaltrakt, zeitnah eine Abklärung in Hinblick auf eine Karzinomerkkrankung erfolgen. Unklar ist allerdings, ob durch die Diagnosestellung auch die Prognose verbessert werden kann.

■ Mortality after use of paclitaxel-based devices in peripheral arteries: a real-world safety analysis

Freisinger E, et al. *Eur Heart J* 2019; [Epub ahead of print].

Abstract

Aims: Drug-eluting devices (DED) represent a well-established therapy being widely used for endovascular revascularization (EVR) of peripheral vessels. Recent data indicate a two-fold increased long-term mortality in patients treated with paclitaxel-based DED. The subsequent safety concerns affected international regulatory authorities to enunciate several alerts for further application of DED.

Methods and Results: In 9.2 million insurants of the German BARMER Health Insurance, data on the application of paclitaxel-based drug-eluting

stents (DES) and drug-coated balloons (DCB) were retrieved from their introduction on the market in 2007 until present. All patients with first EVR between 2007 and 2015 were indexed and followed until 31 December 2017. Each subsequently applied DES, DCB, bare-metal stent, and uncoated balloon was included in further analyses. Multi-variable Cox regression analysis considered potential non-linear time-dependent hazard ratios (HRs) of DES and DCB over 11 years. We identified 64,771 patients who underwent 107,112 EVR procedures using 23,137 DED. Multi-

variable Cox regression analysis showed paclitaxel-based DES not to be associated with increased long-term mortality for over 11 years past application (all $P > 0.057$). DCB was associated with decreased long-term mortality for the first year past application (HR 0.92; $P < 0.001$), and indifferent correlation in the years thereafter (all $P > 0.202$).

Conclusion: Our real-world analysis showed no evidence for increased mortality associated with paclitaxel-based DED for over 11 years.

Kommentar

Seit Publikation der Meta-Analyse von Katsanos K, et al. vor bald einem Jahr ist es immer noch unklar, ob die Verwendung von Paclitaxel-freisetzenden Ballons oder Stents im Rahmen peripherer endovaskulärer Interventionen mit einer erhöhten Mortalität im Langzeit-Follow-up vergesellschaftet ist. Inzwischen wurden mehrere Kohortenstudien aus großen Registern publiziert, die dieses Ergebnis aus randomisierten Studien nicht bestätigen konnten. Die hier vorgestellte große Beobach-

tungsstudie aus Deutschland konnte ebenfalls kein Mortalitätssignal über einen langen Zeitrahmen hinweg identifizieren.

Praxisrelevanz

Die Verwendung Paclitaxel-freisetzender Devices sollte weiterhin nach ausführlicher Information und Zustimmung des Patienten und entsprechender Nutzen-Risiko-Bewertung erfolgen.

■ Retrograde Tibioperoneal access for complex infrainguinal occlusions: Short- and long-term outcomes of 554 endovascular interventions

Schmidt A, et al. *JACC Cardiovasc Interv* 2019; 12: 1714–26.

Abstract

Objectives: This study sought to report short- and long-term efficacy and safety outcomes of retrograde tibioperoneal access for endovascular treatment of chronic total occlusions (CTOs).

Background: Antegrade recanalization of peripheral CTO is associated with a high failure rate and retrograde puncture of tibioperoneal arteries has been adopted to overcome this limitation.

Methods: Within a retrospective single center cohort study, data of 554 infrainguinal occlusions were acquired in which a retrograde puncture of at least 1 infrapopliteal artery became necessary. Techniques used for access, retrograde lesion crossing, and antegrade

treatment modalities were recorded. Next to short-term outcomes, long-term results through 4 years were described using survival analysis.

Results: The majority of patients (71.5%) had critical limb ischemia (CLI) and occlusion locations were the femoropopliteal segment (35.9%), infrapopliteal segment (42.6%), or both segments (21.5%). Retrograde access was most commonly performed via the proximal (28%) or distal (34%) anterior tibial artery. Retrograde access could be established in 98.6% and subsequent lesion crossing was successful in 95.1%. Complications due to distal puncture were rare (3.3%). At 1 year,

freedom from target lesion revascularization and restenosis were $74.6 \pm 3.7\%$ and $67.5 \pm 4.4\%$ in claudicants and $62.2 \pm 2.8\%$ and $36.0 \pm 4.4\%$ in CLI patients, respectively. Late complications at the distal puncture site after a median follow-up time of 234 days comprised 1 stenosis, 7 occlusions, and 3 clinically nonrelevant arteriovenous fistula occurring only in CLI patients.

Conclusions: Retrograde tibioperoneal access is a safe option for recanalization of complex CTOs after a failed antegrade approach. Complications at the puncture site were rare.

Kommentar

Die Erfolgsrate von Rekanalisationen von infrainguinalen Verschlüssen konnte deutlich durch die Etablierung des retrograden Zugangs bei Versagen einer antegraden Verschlusspassage verbessert werden. Verschiedene Fallserien konnten die Vorteile und Sicherheit dieses Zugangs in Hinblick auf Akutergebnisse beschreiben. In der hier vorgestellten Arbeit wurde nun auch im Langzeit-Follow-up gezeigt, dass Komplikationen an

der distalen Punktionsstelle sehr selten sind und keine Limitation der Technik darstellen.

Praxisrelevanz

Der retrograde Zugang zur Rekanalisation von infrainguinalen chronischen Gefäßverschlüssen ist eine hilfreiche Technik, die auch im Langzeit-Follow-up sicher erscheint.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. Sabine Steiner

Klinik und Poliklinik für Angiologie

Universitätsklinikum Leipzig

D-04103 Leipzig, Liebigstraße 20

E-Mail: sabine.steiner@medizin.uni-leipzig.de

THE LOWER THE BETTER:
Jetzt Repatha®
und wirksam LDL-C senken!¹

Effektiver Gefäßschutz
mit Repatha®, um weitere
kardiovaskuläre Ereignisse
zu verhindern^{2,3}



AMGEN®
Cardiovascular

1. Giugliano RP et al. Lancet. 2017; 390: 1962–71
2. Veröffentlichte Repatha® Fachinformation. Fachkurzinformation siehe Seite 8
3. Nicholls et al. JAMA. 2014; 311: 1870–882
AT-P-145-0618-065818(2)

 **Repatha®**
(evolocumab)