

ONLINE ERSCHIENEN AM 01.09.2018

# Antikoagulation bei Patienten mit stabiler KHK oder pAVK – Praxis und Studienlage

*Prof. Dr. med. Dr. h. c. Christoph Bode, Freiburg*

## Zusammenfassung

Bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung (KHK) wie auch bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) ist von einer deutlich eingeschränkten Lebenserwartung gegenüber gesunden Gleichaltrigen auszugehen. Die Reduktion der Lebenserwartung ist besonders hoch, wenn atherosklerotische Läsionen in verschiedenen Gefäßbereichen vorliegen. Die Patienten bedürfen daher gezielter präventiver Maßnahmen einschließlich einer präventiv wirksamen Medikation.

Goldstandard war lange Zeit die Plättchenhemmung mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure (ASS). Aktuelle Studiendaten belegen nun, dass sich die Ereignisrate durch eine zusätzliche, niedrig dosierte orale Antikoagulation signifikant senken lässt. Die durch ein solches Regime erreichte zusätzliche Schutzwirkung ist in ihrem Ausmaß vergleichbar mit der seinerzeit in Studien dokumentierten Risikominderung unter ASS.

Der neue Therapieansatz hat das Potenzial, die Prävention vaskulärer Komplikationen bei Patienten mit stabiler KHK und/oder pAVK grundlegend zu verändern.

## Lernziele

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie ...

- die Auswirkungen einer polyvaskulären Erkrankung auf die Lebenserwartung,
- den langjährigen Goldstandard bei der medikamentösen Prävention der KHK und pAVK,
- die limitierten Möglichkeiten der bisherigen Alternativen zur ASS-Monotherapie in dieser Indikation,
- die Empfehlungen in den internationalen Leitlinien,
- die Chancen der Prognosebesserung bei Patienten mit stabilen KHK und/oder pAVK unter der zusätzlichen Gabe der vaskulär wirksamen Dosierung eines NOAK.

## CME-Test

Diese Fortbildung ist mit 2 CME-Punkten zertifiziert. Die Teilnahme am CME-Test ist nur online möglich. Scannen Sie den nachfolgenden QR-Code mit Ihrem Mobiltelefon/Tablet oder klicken Sie den folgenden Link an: [www.cme-kurs.de](http://www.cme-kurs.de)



## Einleitung

Die koronare Herzkrankheit (KHK) stellt nach wie vor die häufigste Todesursache weltweit dar, trotz verbesserter Diagnose, moderner interventioneller Verfahren und umfassender medikamentöser Therapie (*Abbildung 1*) [1, 2].

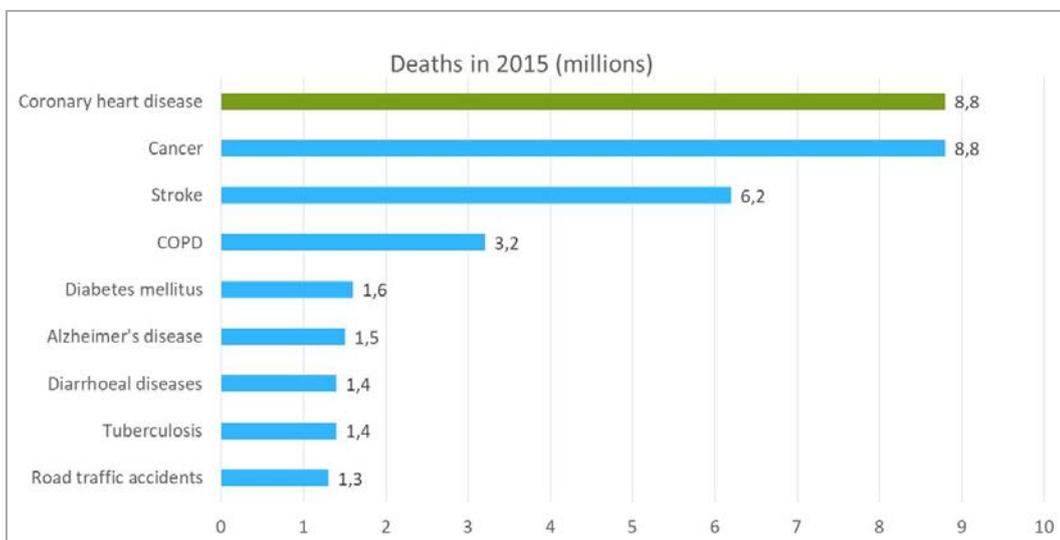


Abbildung 1: Vergleich der häufigsten Todesursachen weltweit (WHO 2015 [1, 2])

Der Begriff KHK beschreibt eine heterogene Gruppe, angefangen bei Patienten, die überhaupt keine Beschwerden haben. Andere Patienten haben bereits eine signifikante KHK, die zufällig entdeckt wird, z. B. im Rahmen einer Koronarangiographie. Daneben gibt es Patienten, die einen Ischämienachweis haben, aber beschwerdefrei sind. Es gibt die „klassischen Patienten“, die infolge ihrer Angina diagnostiziert werden, und wir haben es mit Patienten zu tun, die bereits eine Revaskularisation erfahren haben. Die Patienten mit dem höchsten Risiko sind jene, die schon einmal ein akutes Koronarsyndrom (ACS) hatten. Diese Gruppe hat die schlechteste Prognose im weiteren Verlauf.

Die Möglichkeiten, ein koronares Ereignis vorherzusagen, sind nach wie vor unzureichend. Dies zeigt eine Auswertung von Daten aus dem CLARIFY-Register. Von den dort erfassten 33.000 Teilnehmern mit stabiler KHK lag für zwei Drittel eine nicht invasive Ischämiediagnostik vor. In der Untersuchung zeigten wiederum zwei Drittel weder eine Angina noch einen Ischämienachweis. Einige hatten nur Angina, einige hatten nur eine Ischämie und einige hatten beides (*Abbildung 2*) [3].

70 Prozent der Patienten, die im weiteren Verlauf einen Infarkt hatten, zeigten in der Eingangsuntersuchung weder eine Ischämie noch Angina [3]. Ähnliche Prognosen liefern Koronarangiographien. Häufig sind Infarktlokalisationen im Vorfeld nicht zu identifizieren. Ischämieareale entstehen an Stellen, die in der Angiographie unauffällig waren.

## Atherosklerose

Bei der Atherosklerose handelt es sich um eine generalisierte Erkrankung. Atherosklerotische Veränderungen finden sich bei den betroffenen Patienten oftmals in verschiedenen Gefäßregionen. So weisen mehr als 60 Prozent der Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) auch in anderen Bereichen der Strombahn eine Atherosklerose auf. Außerdem hat rund ein Viertel der Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit (KHK) Begleiterkrankungen in anderen Gefäßregionen. Nicht selten gibt es ferner bei Patienten mit pAVK wie auch bei Patienten mit KHK entsprechende zerebrovaskuläre Läsionen (*Abbildung 3*) [4].

Zu differenzieren ist zwischen Patienten mit instabiler Erkrankung – und dadurch bedingt akut erhöhtem Infarktisiko – und solchen mit stabiler Erkrankung.

Das Vorliegen einer Atherosklerose hat Einfluss auf die Lebenserwartung, ein Effekt, der sich noch deutlicher verstärkt, wenn in mehreren Gefäßbereichen atherosklerotische Läsionen manifest sind [5]. So hat beispielsweise ein gesunder Mann im Alter von 60 Jahren heutzutage noch eine mittlere Lebenserwartung von 20 Jahren. Liegt eine kardiovaskuläre Erkrankung vor, mindert sich die Lebenserwartung im Durchschnitt um 7,7 Jahre.

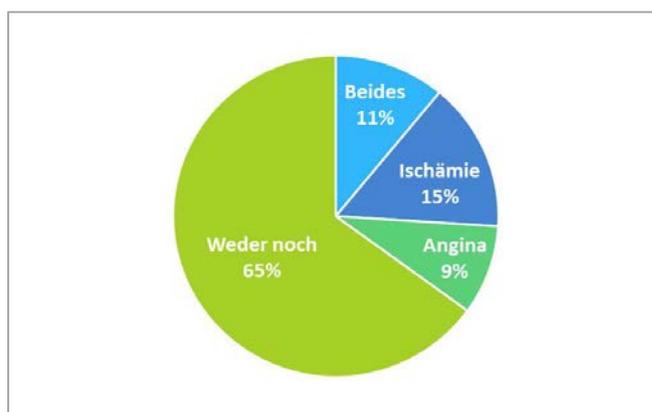


Abbildung 2: Zwei von drei KHK-Patienten zeigen weder eine Angina noch einen Ischämienachweis (Steg PG 2014 [3])

Bei einem Myokardinfarkt in der Anamnese reduziert sich die Lebenserwartung im Mittel um 9,2 Jahre und bei einem Schlaganfall um durchschnittlich 12 Jahre (*Abbildung 4*).

Ein zentrales Ziel der Betreuung der Patienten muss deshalb sein, die Auswirkungen der Atherosklerose zu minimieren und durch entsprechende präventive Maßnahmen die Prognose zu verbessern.

In der CHARISMA-Studie wurde die duale Plättchenhemmung im Vergleich zu einer ASS-Monotherapie untersucht. Insgesamt zeigte die Kombination aus Clopidogrel plus ASS keinen eindeutigen Vorteil gegen-

In der Sekundärprävention von Patienten mit stabiler KHK und/oder pAVK ist die Behandlung mit dem Plättchenhemmer ASS seit rund 25 Jahren Goldstandard. In einer Metaanalyse von 16 Studien zur primären und sekundären Prävention bei vaskulärer Erkrankung [6] führte ASS zu einer signifikanten Risikoreduktion für das Auftreten eines schweren kardiovaskulären Ereignisses (MACE, Major Cardiovascular Event, wie nicht tödlicher Schlaganfall oder Herzinfarkt, Tod aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse). Die Hazard Ratio (HR) für den primären Endpunkt MACE betrug dabei 0,81. Dies entspricht einer Senkung der Sterblichkeit um 19 Relativprozent.

In der Folge wurden weitere Anstrengungen unternommen, um die Ereignisrate weiter zu senken.

In der CAPRIE-Studie wurde ASS gegen Clopidogrel getestet [7]. Hier erwies sich der P2Y<sub>12</sub>-Hemmer vor allem bei Patienten mit einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit als überlegen gegenüber ASS. Koronarpatienten profitierten hingegen kaum.

Trotz der guten Wirksamkeit der Plättchenhemmer lag die Ereignisrate Ende der 1990er-Jahre noch bei ca. 5 Prozent pro Jahr. Daher bestand weiterhin ein hoher Handlungsbedarf hinsichtlich der Prävention kardiovaskulärer und zerebrovaskulärer Komplikationen bei Patienten mit KHK und/oder pAVK.

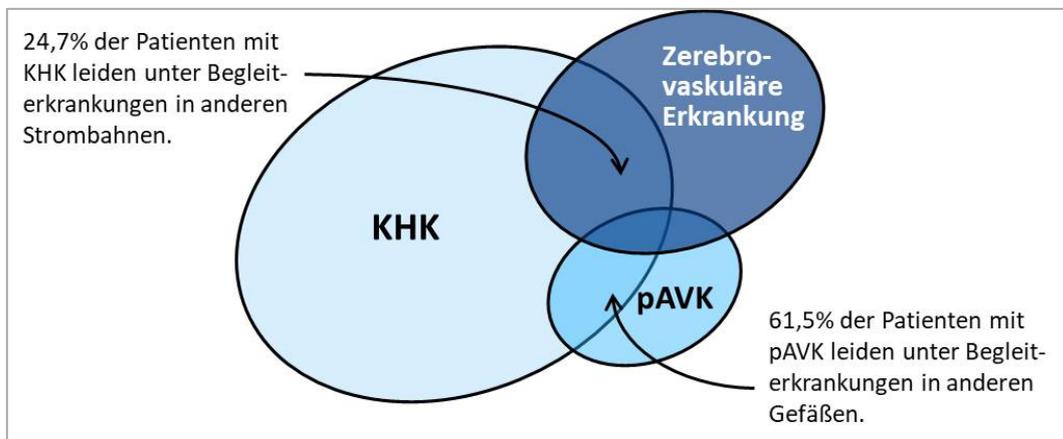


Abbildung 3: Atherosklerotische Veränderungen finden sich bei den betroffenen Patienten oftmals in verschiedenen Gefäßregionen (Bhatt DL 2006 [4])

über der Kontrolle aus ASS plus Placebo [8, 9]. Eine Subgruppenanalyse der pAVK-Patienten zeigte keinen Unterschied bezüglich des primären Endpunktes. Zwar ereigneten sich unter der dualen Plättchenhemmung weniger kardiovaskuläre Ereignisse, die Notwendigkeit erneuter pAVK-bedingter Intervention reduzierte sich hingegen nicht.

Allerdings wies die Studie erstmals eine Gesamtereignisrate in einer Größenordnung von etwa 3 Prozent aus, was im Wesentlichen auf die Begleitmedikation zurückzuführen ist. So erhielten die Patienten mittlerweile routinemäßig ACE-Hemmer sowie eine lipidsenkende Behandlung zur weiteren Risikoreduktion [9–11].

In der PEGASUS-Studie wurde der neuere P2Y<sub>12</sub>-Hemmer Ticagrelor untersucht. Zwar war der kombinierte Endpunkt aus Myokardinfarkt, Schlaganfall und kardiovaskulärem Tod positiv, es wurde jedoch keine Reduktion der Mortalität belegt [10].

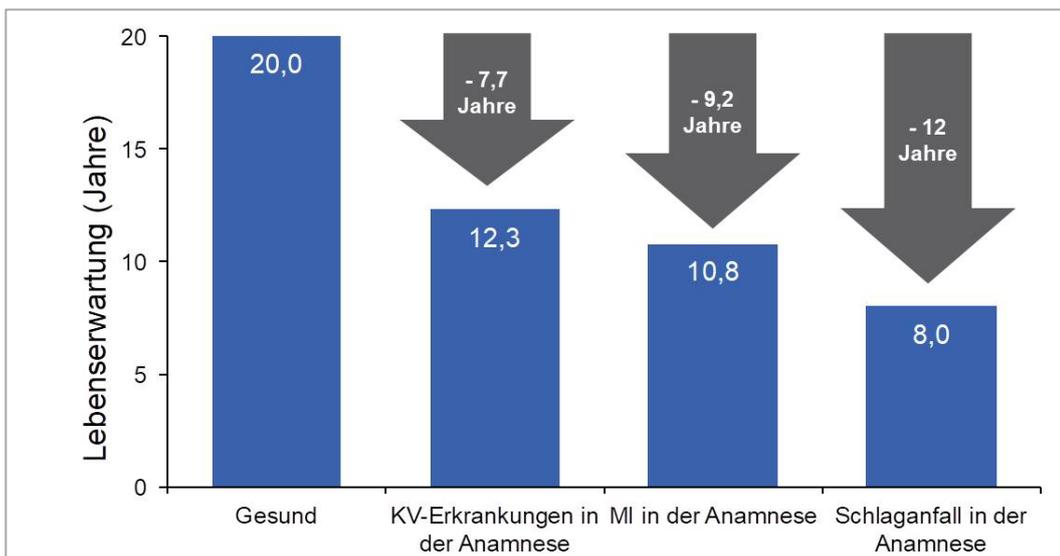


Abbildung 4: Einfluss einer Atherosklerose auf die Lebenserwartung eines 60-jährigen (Peeters A 2002 [5])

Auch die zusätzliche Gabe von Ticagrelor zu ASS hat somit keinen Durchbruch bei der Therapie erwirken können – ebenso wenig wie der Versuch einer Behandlung mit Vorapaxar zusätzlich zu ASS und Clopidogrel (TRA2P-Studie), ein Regime, das eine nicht unerhebliche Rate intrakranieller Blutungen zur Folge hatte [11].

Trotz zahlreicher Bemühungen liegt die Ereignisrate bei Patienten mit

stabiler koronarer Herzkrankheit bis heute noch immer bei etwa 3 Prozent.

### EUKLID-Studie

Ein hoher Handlungsbedarf besteht vor allem bei der pAVK, wie die EUKLID-Studie dokumentiert [12]. In dieser Studie wurde eine Antiplättchentherapie mittels Clopidogrel versus Ticagrelor bei pAVK-Patienten mit vorangegangenen Revaskularisierungsmaßnahmen geprüft. Es resultierte mit einer Ereignisrate von 10,6 versus 10,8 Prozent unter Ticagrelor gegenüber Clopidogrel keine signifikant stärkere Risikoreduktion vaskulärer Komplikationen (Schlaganfall, Myokardinfarkt, kardiovaskulärer Tod, Hospitalisation aufgrund einer akuten Ischämie im Bereich der unteren Extremitäten oder aufgrund von Revaskularisierungsmaßnahmen) bei zudem vergleichbarer Rate schwerer Blutungen. Auch bei der isolierten Betrachtung der einzelnen Komponenten des kombinierten Endpunktes wie etwa einem Schlaganfall oder kardiovaskulärem Tod war in der Studie kein signifikanter Unterschied festzustellen.

Eine Intensivierung der Antiplättchentherapie allein ist somit offenbar nicht zielführend zur weiteren Reduktion des vaskulären Risikos bei der pAVK.

### Was sagen die Leitlinien?

Die hier vorgestellten Studienergebnisse haben Niederschlag in den internationalen Leitlinien gefunden.

- Die Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) raten bei Patienten mit stabiler KHK zur täglichen Einnahme von ASS in niedriger Dosierung [13]. Üblich ist hierzulande eine Dosierung von 100 mg. In den USA wird üblicherweise mit 80 mg ASS behandelt, in anderen Ländern kommen auch 160 mg ASS zum Einsatz. Bei einer ASS-Intoleranz wird in der ESC-Leitlinie alternativ zu Clopidogrel geraten.
- Die AHA-/ACC-Leitlinien (American Heart Association/American College of Cardiology) empfehlen bei Patienten mit symptomatischer pAVK eine Thrombozytenaggregations-hemmung mit ASS als Monotherapie oder in Kombination mit Clopidogrel [14]. Die Empfehlung von Clopidogrel basiert auf Beobachtungen in Subgruppen der CAPRIE-Studie [4]. Für Ticagrelor wird in dieser Indikation in den Leitlinien derzeit keine Empfehlung ausgesprochen.

### Plättchenhemmung plus Antikoagulation

Ein neues Konzept zur effektiveren Risikoreduktion bei atherosklerotischen Erkrankungen wurde in der Studie ATLAS ACS 2 TIMI 51 bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom mit erhöhten kardialen Biomarkern und ohne Schlaganfall oder transitorischen ischämischen Attacken (TIA) in der Anamnese geprüft [15]. Die Patienten wurden leitliniengerecht mit ASS und Clopidogrel

behandelt und erhielten placebokontrolliert zusätzlich den Faktor-Xa-Inhibitor Rivaroxaban in niedriger Dosierung (zweimal 2,5 mg täglich).

Es resultierte eine signifikante Reduktion des kombinierten Endpunktes aus einem kardiovaskulär bedingten Tod, einem Myokardinfarkt oder Schlaganfall mit einer HR von 0,8 [15]. Zudem wurde die kardiovaskuläre Mortalität gebessert mit einem HR von 0,55 und einer Number needed to treat (NNT) von 50. Darüber hinaus ergab die Studie eine signifikante Reduktion der Gesamtmortalität um 42 Prozent (HR 0,58, NNT = 49).

### COMPASS-Studie

Die Langzeiteffekte der Gabe von niedrig dosiertem Faktor Xa wurden in der klinischen Phase-III-Studie COMPASS untersucht, in die mehr als 27.000 Patienten eingeschlossen wurden. 91 Prozent der Patienten wiesen eine stabile KHK auf, 27 Prozent eine pAVK. Es gab damit auch einen relevanten Anteil an Patienten mit beiden Krankheitsbildern. Die Studienteilnehmer wurden randomisiert drei Behandlungsarmen zugeordnet. Sie wurden mit einmal täglich 100 mg ASS oder Rivaroxaban in einer Dosierung von 5 mg täglich behandelt oder mit zweimal täglich 2,5 mg Rivaroxaban plus 100 mg/die ASS [16]. Die Studie wurde nach 23 Monaten vorzeitig beendet.

### Primärer Wirksamkeitsendpunkt

*Abbildung 5* zeigt die kumulierten Ereignisraten der drei Untersuchungsarme im Zeitverlauf als Kaplan-Meier-Kurve. Die schwarze, unterste Kurve stellt die Patienten dar, die mit Rivaroxaban zweimal 2,5 mg plus ASS 100 mg behandelt wurden. Die obere, rote Kurve bildet den ASS-100-mg-Arm ab. Die Patienten, die Rivaroxaban 5 mg zweimal täglich erhielten, werden in der mittleren, blauen Kurve abgebildet.

Konkret reduzierte das Behandlungsregime von zweimal täglich 2,5 mg Rivaroxaban und 100 mg ASS den primären Endpunkt aus Tod, Schlaganfall und Myokardinfarkt von 5,4 auf 4,1 Prozent im Vergleich zur alleinigen ASS-Einnahme. Die HR betrug 0,76, das Ergebnis war hochsignifikant.

Mit einer 22-prozentigen Reduktion der kardiovaskulären Mortalität und einer ebenfalls hochsignifikanten Reduktion der Schlaganfallrate um 42 Prozent und einer Senkung der Infarktrate um 14 Prozent wurden auch alle einzelnen Parameter eindeutig gebessert.

In einer Subanalyse wurde der klinische Nutzen auch bei pAVK-Patienten bestätigt [17]. Wird diese Patienten-Gruppe isoliert betrachtet, so resultiert eine Reduktion der kardiovaskulären Mortalität um 14 Prozent. Die Schlaganfallrate wurde um 46 Prozent gemindert, die Rate der Myokardinfarkte um 24 Prozent.

Insgesamt ging die Rate der MACE unter der Kombination von ASS und Rivaroxaban um 28 Prozent zurück.

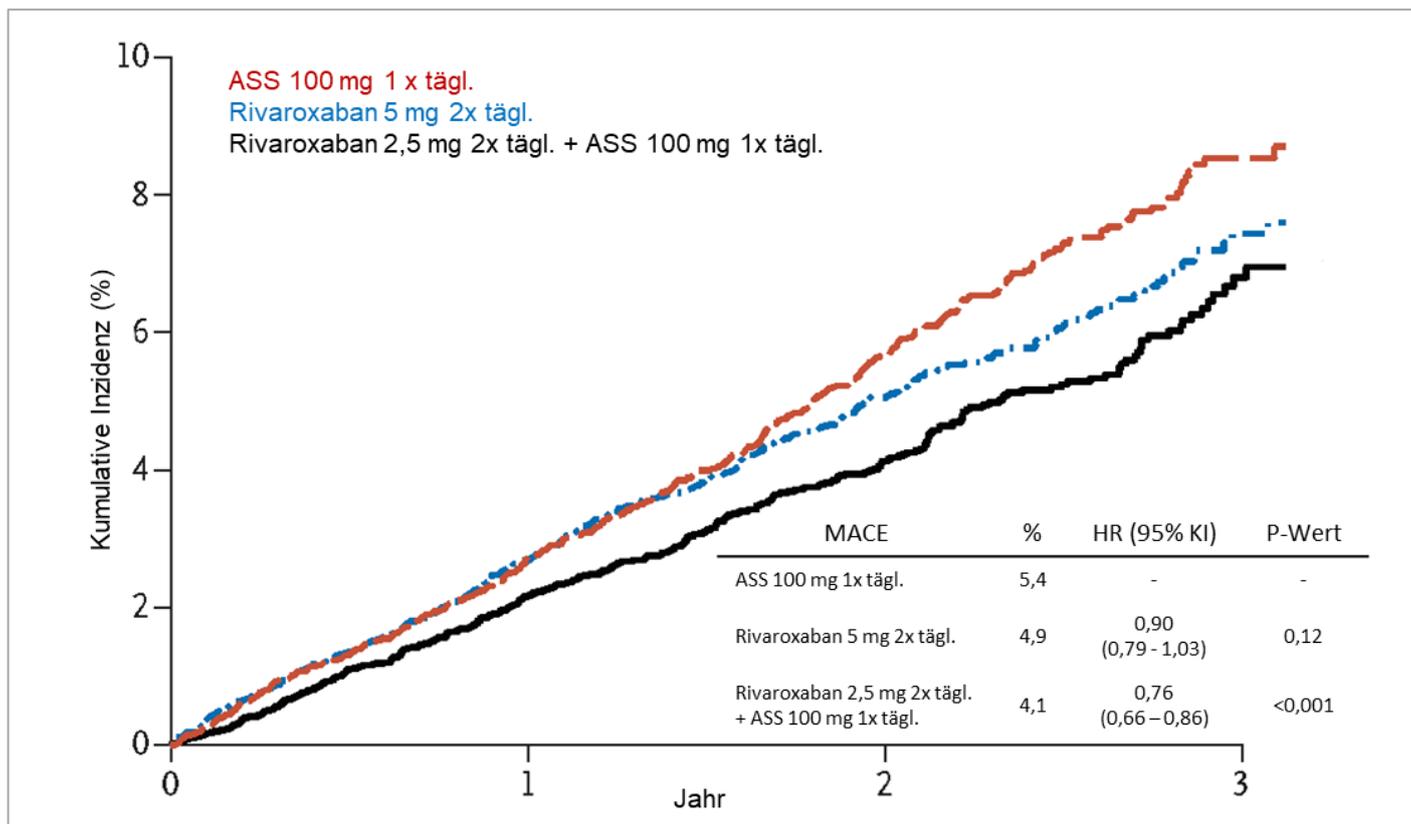


Abbildung 5: Kumulative Inzidenz des primären Wirksamkeitsendpunktes der drei Untersuchungsarme der COMPASS-Studie im Zeitverlauf (Eikelboom JW 2017 [16])

Die Rate der Majoramputationen nahm um 70 Prozent ab und die Häufigkeit der MALE (Major Adverse Limb Events) um 46 Prozent. Konkret bedeutet dies eine Minderung der Häufigkeit von Ulzera und Amputationen um etwa die Hälfte. Größere Amputationen kamen bei konsequenter Kompressionstherapie unter dem Prüfreime kaum mehr vor.

### Primärer Sicherheitsendpunkt

Unter der kombinierten Gabe von Rivaroxaban und ASS traten insgesamt häufiger als unter einer ASS-Monotherapie Blutungen auf und auch häufiger schwere Blutungen.

Die Rate tödlicher Blutungen und auch die Häufigkeit intrakranieller Blutungen waren jedoch nicht erhöht. So betrug die Rate tödlicher Blutungen unter ASS 0,1 Prozent und unter der Rivaroxaban-ASS-Kombination 0,2 Prozent. Die Rate nicht tödlicher intrakranieller Blutungen war mit 0,2 Prozent in beiden Gruppen gleich.

Von hoher Relevanz der Studie sind insbesondere die Ergebnisse zur Gesamtsterblichkeit: Diese wurde durch die zusätzliche Gabe der vaskulären Dosierung von Rivaroxaban zu ASS von 4,1 auf 3,4 Prozent gesenkt (HR 0,82,  $p = 0,01$ ).

Das entspricht einer relativen Minderung des Sterblichkeitsrisikos um 18 Prozent. Dies ist in etwa die gleiche Größenordnung, die seinerzeit auch im Vergleich der

Wirksamkeit von ASS gegenüber Placebo ermittelt wurde.

Der neue Therapieansatz hat somit das Potenzial, die Prävention vaskulärer Komplikationen bei Patienten mit stabiler KHK und/oder pAVK grundlegend zu verändern.

Zusammenfassend belegt die COMPASS-Studie signifikante Vorteile einer Kombination aus Plättchenhemmung und niedrig dosierter Antikoagulation gegenüber dem bisherigen Goldstandard einer alleinigen ASS-Behandlung.

Relevante Eckpunkte der Studie sind:

- Rivaroxaban bewirkte in Kombination mit ASS eine Verminderung des kombinierten Risikos für Schlaganfälle, Herzinfarkte und kardiovaskuläre Todesfälle um 24 Prozent.
- Die Kombination von Rivaroxaban und ASS führte außerdem zu einer signifikanten Reduktion des Schlaganfallrisikos um 42 Prozent und des Risikos für kardiovaskuläre Todesfälle um 22 Prozent, jeweils im Vergleich zu ASS allein.
- Der neue Behandlungsansatz ergab zudem einen klinischen Nettonutzen – ein Parameter, bei dem die niedrigere Zahl von Schlaganfällen, kardiovaskulären Todesfällen und Herzinfarkten gegen schwerwiegende Blutungen abgewogen wird – von etwa 20 Prozent.

- Die Blutungsraten waren insgesamt niedrig, und wengleich schwere Blutungskomplikationen häufiger auftraten, waren tödliche Blutungen oder intrakranielle Blutungen nicht signifikant häufiger.
- Bei Patienten mit pAVK wurde der kombinierte Wert von schweren Durchblutungsstörungen und dadurch bedingten Amputationen von Gliedmaßen erheblich reduziert.

### Literatur:

1. World Health Organization. Fact Sheet No. 317  
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>  
[Zugriff am 24.4.2018]
2. World Health Organization. Fact Sheet No. 297  
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>  
[Zugriff am 24.4.2018]
3. Steg PG et al., JAMA Intern Med 2014; 174: 1651–1659
4. Bhatt DL et al., JAMA 2006; 295: 180–189
5. Peeters A et al., Eur Heart J 2002; 23: 456–466
6. ATT Collaboration, Lancet 2009; 373: 1849–1860
7. Caprie Steering Committee, Lancet 1996; 348: 1329–1339
8. Cacoub PP et al., Eur Heart J 2009; 30: 192–201
9. Bhatt DL et al., J Am Coll Cardiol 2007; 49: 1982–1988
10. Bonaca MP et al., N Engl J Med 2015; 372: 1791–1800
11. Morrow DA et al., N Engl J Med 2012; 366: 1404–1413
12. Hiatt WR et al., N Engl J Med 2017; 376: 32–40
13. Montalescot et al., Eur Heart J 2013; 34: 2949–3003
14. Gerhard-Herman MD et al., J Am Coll Cardiol 2017; 69e71–e126
15. Mega JL et al., Eur Heart J 2014; 35 (suppl) 992
16. Eikelboom JW, Connolly SJ et al., New Engl J Med 2017; 377(14):1319–1330
17. Anand SS et al., Lancet 2017; pii: S0140-6736 (17) 32409-1, doi: 10.1016/S0140-6736 (17) 32409-1

### Bildnachweis:

© Kzenon – fotolia.com

### Autor:

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Christoph Bode  
Universitäts-Herzzentrum Freiburg / Bad Krozingen  
Klinik für Kardiologie und Angiologie I  
Hugstetter Straße 55  
79106 Freiburg

### Transparenzinformation:

Ausführliche Informationen zu Interessenkonflikten und Sponsoring sind online einsehbar unterhalb des jeweiligen Kursmoduls.

# Fragebogen

Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: [www.cme-kurs.de](http://www.cme-kurs.de)
- Diese Fortbildung ist mit 2 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

## ? Wie häufig sind mehrere Gefäßbereiche von der Atherosklerose betroffen?

- Mehr als 60 Prozent der Patienten mit pAVK weisen auch in anderen Gefäßbereichen atherosklerotische Läsionen auf.
- Bei praktisch jedem KHK-Patienten ist auch von einer pAVK auszugehen.
- Bei der KHK und der pAVK handelt es sich um zwei grundsätzlich voneinander unabhängige Krankheitsbilder.
- Es ist nicht mit Überschneidungen der pAVK und/oder der KHK mit zerebrovaskulären Erkrankungen zu rechnen.
- Nur in Einzelfällen manifestiert sich bei Patienten mit KHK auch eine pAVK.

## ? Welche Aussage ist FALSCH?

- Ein gesunder 60-jähriger Mann hat noch eine mittlere Lebenserwartung von 20 Jahren.
- Eine kardiovaskuläre Erkrankung reduziert die Lebenserwartung um mehr als sieben Jahre.
- Ein Myokardinfarkt in der Anamnese mindert die Lebenserwartung durchschnittlich um 9,2 Jahre.
- Ein Schlaganfall in der Anamnese senkt die Lebenserwartung im Mittel um zwölf Jahre.
- Bei einer kardiovaskulären Erkrankung reduziert sich die Lebenserwartung unabhängig von den vaskulären Ereignissen in der Anamnese.

## ? Welche Therapie war bislang der Goldstandard bei der stabilen KHK und/oder pAVK?

- Hoch dosierte ASS
- Niedrig dosierte ASS
- Niedrig dosierte ASS plus Clopidogrel plus Ticagrelor
- Vorapaxar als Monotherapie
- Clopidogrel plus Vorapaxar

## ? Welche Behandlung empfehlen die internationalen Leitlinien?

- ASS in niedriger Dosierung bei Patienten mit stabiler KHK
- Vorapaxar plus Ticagrelor bei stabiler KHK
- Ticagrelor-Monotherapie bei pAVK
- Triple-Therapie aus ASS, Clopidogrel und Ticagrelor bei pAVK
- Keine spezielle präventive medikamentöse Therapie

## ? Was bewirkte die zusätzliche Gabe von zweimal 2,5 mg Rivaroxaban gegenüber der alleinigen doppelten Antiplättchentherapie aus ASS plus Clopidogrel in der Studie ATLAS ACS 2 TIMI 51?

- Es gab einen Trend zu einer reduzierten Gesamtmortalität.
- Die kardiovaskuläre Mortalität wurde um 55 Prozent gemindert.
- Der kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall blieb unverändert.
- Die Gesamtmortalität wurde um 42 Prozent gemindert.
- Die Gesamtmortalität wurde nicht beeinflusst.

## ? Welche Aussage zum Ergebnis der COMPASS-Studie ist FALSCH?

- Die Studie wurde aufgrund von eindeutigen Vorteilen der Verumgruppe vorzeitig abgebrochen.
- Der primäre Endpunkt der Studie wurde nicht erreicht.
- In der Studie resultierte eine signifikante Reduktion des kombinierten Risikos für Schlaganfälle, Herzinfarkte und kardiovaskuläre Todesfälle um 24 Prozent.
- Die kardiovaskuläre Mortalität wurde um 22 Prozent gemindert.
- Das Schlaganfallrisiko wurde um 42 Prozent gemindert.

## ? Wie hoch ist der Nettonutzen der Kombination von Rivaroxaban und ASS?

- Die Risikoreduktion hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse wird durch eine erhöhte Blutungsrate kompensiert.
- Der klinische Nettonutzen ist gering.
- Es zeigt sich ein klinischer Nettonutzen von 20 Prozent.
- Ein klinischer Nutzen ergibt sich lediglich in den ersten eineinhalb Jahren der Behandlung.
- Da die Studie vorzeitig abgebrochen wurde, kann der klinische Nutzen nicht ermittelt werden.

- ? Wie wird die Rate von Majoramputationen bei pAVK-Patienten in der COMPASS-Studie beeinflusst?**
- Die Rate der Majoramputationen bleibt unverändert hoch.
  - Die Häufigkeit geht um 20 Prozent zurück.
  - Die Rate sinkt um 50 Prozent.
  - Majoramputationen gehen um 70 Prozent zurück.
  - Es kommt nicht mehr zur Notwendigkeit einer Majoramputation.
- ? Wie wirkte sich die Rivaroxaban-ASS-Kombination in der COMPASS-Studie auf die Blutungshäufigkeit auf? Welche Aussage ist FALSCH?**
- Das Blutungsrisiko war in beiden Gruppen vergleichbar.
  - Blutungen traten unter der Kombination häufiger als unter einer ASS-Monotherapie auf.
  - Die Rate schwerer Blutungen war erhöht.
  - Die Rate tödlicher Blutungen war in beiden Studienarmen vergleichbar.
  - Die Häufigkeit intrakranieller Blutungen war nicht höher als in der ASS-Vergleichsgruppe.
- ? Welche Aussage ist richtig?**
- Die CAPRIE-Studie hat Aspirin gegen Prasugrel getestet.
  - In der CHARISMA-Studie zeigte sich die duale Plättchenhemmung aus Clopidogrel plus ASS gegenüber der Kontrolle aus ASS plus Placebo hochsignifikant überlegen.
  - Die heutigen Ereignisraten bei Patienten mit stabiler KHK in einer Größenordnung von etwa 3 Prozent pro Jahr sind nicht zuletzt das Ergebnis einer leitliniengerechten Begleitmedikation mit Antihypertensiva und Statinen.
  - Koronarangiographien erlauben heute gute Prognosen künftiger Infarktlokalisationen.
  - Zur weiteren Reduktion des vaskulären Risikos bei der pAVK ist eine alleinige Intensivierung der Antiplättchentherapie ausreichend.