



Update antithrombotische Therapie nach Revaskularisation

Prof. Dr. Rupert Bauersachs, Frankfurt; Dr. Markus Pfistner, Ulm

Zusammenfassung

Patienten mit einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) haben ein hohes Risiko für schwere kardiovaskuläre Ereignisse. Viele Betroffene wissen nichts von ihrer progredienten Erkrankung, weil diese lange Zeit symptomlos bleibt. Die COMPASS-Studie hat gezeigt, dass die kombinierte Anwendung von niedrig dosierter Xa-Inhibition und ASS auch bei pAVK-Patienten primäre kardiovaskuläre Ereignisse besser verhindert als eine ASS-Monotherapie.

Wenn die Gehstrecke stark eingeschränkt ist oder eine kritische Extremitätenischämie vorliegt, sind chirurgische oder interventionelle Maßnahmen zur Revaskularisation indiziert. Ultima Ratio ist die Amputation.

In der VOYAGER-PAD-Studie wurde die Fragestellung untersucht, ob bei Patienten mit einer pAVK im Anschluss an eine Revaskularisation mit der Kombination aus ASS und direkter oraler Antikoagulation das Risiko für primäre kardiovaskuläre Ereignisse gesenkt werden kann. Auch das Ergebnis dieser Studie war positiv: signifikante Reduktion von MACE und MALE ohne gleichzeitige signifikante Erhöhung des Risikos für schwere Blutungen.

LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie ...

- ✓ das thrombotische Risiko nach Revaskularisation,
- ✓ die Bedeutung der COMPASS-Studie für die Therapie der pAVK,
- ✓ die neuen Daten aus der VOYAGER-PAD-Studie zur Gesamtereignisrate,
- ✓ die praktische Relevanz der Studienergebnisse der VOYAGER-PAD-Studie zur Antikoagulation nach Revaskularisation bei Patienten mit pAVK,
- ✓ die aktuellen Leitlinienempfehlungen zur Antikoagulation nach Revaskularisation bei Patienten mit pAVK.

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als animierter Audiovortrag (E-Tutorial) bzw. zum Download in Textform zur Verfügung. Die Teilnahme ist kostenfrei. Die abschließende Lernerfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich dazu kostenlos auf: www.cme-kurs.de

Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit 4 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie D). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern. Die erworbenen CME-Punkte werden gemäß § 14 Abs. 4 Diplom-Fortbildungs-Programm der Österreichischen Ärztekammer (DFP) im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt.

Redaktionelle Leitung/Realisation

J.-H. Wiedemann
CME-Verlag
Siebengebirgsstr. 15
53572 Bruchhausen
E-Mail: info@cme-verlag.de



EPIDEMIOLOGIE DER pAVK

Die Atherosklerose ist eine chronisch progrediente Erkrankung, die über entzündliche Veränderungen der arteriellen Gefäßinnenwand zu Thrombose und Ischämie führt. Am Anfang dieses Prozesses steht die Aggregation von Schaumzellen, Fetteinlagerungen lösen entzündliche Veränderungen aus, und es folgt die Entwicklung von der fibrotischen Plaque zur atherosklerotischen Plaque. Diese kann über längere Zeit stabil bleiben, der Plaque kann aber auch rupturieren und dadurch eine Thrombose induzieren [1, 2]. Es ist wichtig, Patienten mit einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) als Gesamtgefäßpatienten wahrzunehmen. Mindestens 60 % der pAVK-Patienten sind polyvaskulär erkrankt. Auch jeder vierte Patient mit einer koronaren Herzerkrankung (KHK) leidet unter Begleiterkrankungen in anderen Gefäßen [3]. Die pAVK ist häufig: Aus der getABI-Studie geht hervor, dass ab dem 65. Lebensjahr jeder Fünfte eine pAVK hat, aber nur jeder Zehnte weiß davon auch, weil er die charakteristischen Beschwerden in Form einer Claudicatio intermittens hat. Es gibt demnach ein großes Potenzial an unerkannten gefäßkranken Patienten. In Deutschland sind etwa 6 % der Gesamtbevölkerung betroffen [4]. Patienten mit einer pAVK haben ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse, die in klinischen Studien als Endpunkte wie Major adverse cardiac Events (MACE) oder Major adverse Limb Events (MALE) definiert sind. Je ausgeprägter die Symptomatik ist, desto höher ist die Mortalität [5]. Der gleiche Zusammenhang gilt auch für den ABI (Ankle-Brachial-Index): Je kleiner dieser Index, desto höher die Sterblichkeit (● **Abb. 1**), und das trifft auch für die Patienten zu, die zwar eine schlechte Durchblutungssituation, aber noch keine Beschwerden haben [6]. Die Atherosklerose nimmt trotz medikamentöser oder chirurgischer Behandlung bei drei von vier Patienten zu, die Claudicatio verschlechtert sich, kardiale oder zerebrale Symptome kommen hinzu, die Patienten sind häufig multimorbide. Innerhalb von fünf Jahren versterben etwa 20 % an einem kardiovaskulären Ereignis [7, 8].

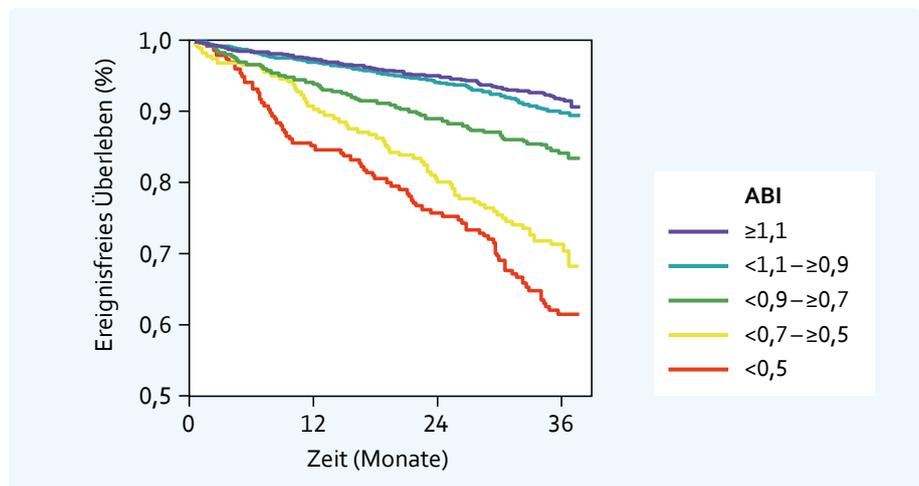


Abbildung 1
Darstellung der ereignisfreien Überlebensrate im Zeitverlauf abhängig vom Schweregrad der pAVK (modifiziert nach [4])

Abkürzungen
ABI = Ankle-Brachial-Index (Knöchel-Arm-Index)
pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit

DIE NIEDRIG DOSIERTE ANTIKOAGULATION HAT DIE THERAPIE DER pAVK VERÄNDERT

Bis Ende 2018 war die Strategie zur Reduzierung des atherothrombotischen Risikos bei Patienten mit pAVK übersichtlich (● **Abb. 2**). Im Mittelpunkt standen Veränderungen des Lebensstils und die wirksame Behandlung von Risikofaktoren, wie Hypercholesterinämie, Hypertonie und Diabetes mellitus. Die Thromboseprophylaxe bestand aus niedrig dosierter Acetylsalicylsäure (ASS) und/oder Clopidogrel [9, 10, 11]. Die Ergebnisse der COMPASS-Studie haben die antithrombotische Therapie verändert. Die Gabe von 2,5 mg Rivaroxaban zweimal täglich zusätzlich zu 100 mg ASS einmal täglich erwies sich als wirksamer als die alleinige Gabe von

Vaskuläre Protektion

Kontrolle von kardiovaskulären Risikofaktoren zur Eingrenzung der Progression der Atherosklerose und Stabilisierung bestehender Plaques

Veränderungen des Lebensstils

- Raucherentwöhnung
- regelmäßige Bewegung
- gesunde Ernährung
- Gewichtskontrolle
- psychologische Hilfe

Medizinische Therapien

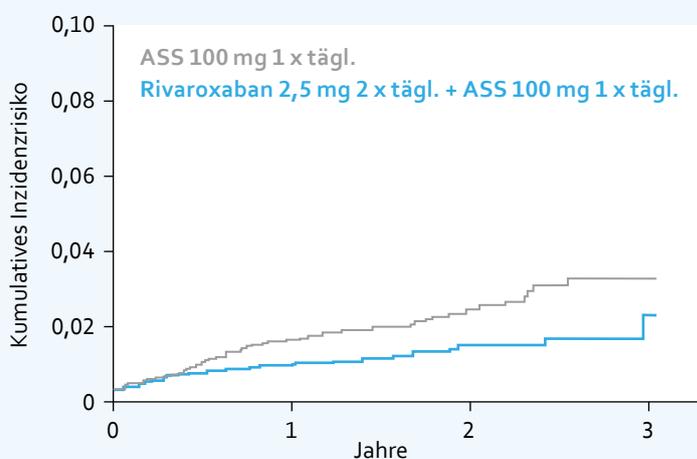
- Kontrolle der Lipidwerte – Statine
- Blutdruckkontrolle – ACE-Hemmer/ARB
- Diabeteskontrolle – Insulin/antiglykämische Medikamente

Prävention der Thrombusbildung durch rupturierte/erodierte atherosklerotische Plaques

Antithrombotische Therapie

Thrombozytenaggregationshemmung mit Clopidogrel oder ASS

100 mg ASS, ohne das Risiko von tödlichen oder nicht tödlichen intrazerebralen Blutungen zu erhöhen. Von den insgesamt 27.395 in die Studie eingeschlossenen Patienten hatte etwa jeder Vierte eine pAVK. Der kombinierte primäre Endpunkt setzte sich aus der Reduktion von Herzinfarkt, Schlaganfall und kardiovaskulärem Tod zusammen. Die COMPASS-Patienten waren zum Studienbeginn im Vergleich zu früheren Studien leitliniengerecht gut behandelt, so nahmen zum Beispiel 82 % der pAVK-Patienten ein Statin ein und etwa 70 % einen ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptorblocker. Das durchschnittliche Alter betrug 68 Jahre. Risikofaktoren und Begleittherapie waren zwischen beiden Studienarmen gleich verteilt. 46 % waren ehemalige Raucher, 27 % rauchten noch, 80 % hatten eine Hypertonie und 44 % einen Diabetes mellitus, also durchaus typisch für eine normale Klientel in der Gefäßpraxis. Die Kombination von 2,5 mg Rivaroxaban zweimal täglich plus 100 mg ASS einmal täglich senkte die Rate an kardiovaskulären Ereignissen in der gesamten Patientengruppe signifikant um etwa 30 %, bei den pAVK-Patienten wurde die Rate an schweren Beinereignissen einschließlich von Majoramputationen in etwa halbiert (■ **Abb. 3**). Durch die Kombination eines direkten Faktor-Xa-Inhibitors wie Rivaroxaban mit dem Thrombozytenaggregationshemmer ASS ist mit einem erhöhten Blutungsrisiko zu rechnen. Das hat sich in der COMPASS-Studie auch bestätigt. Die zusätzliche Gabe von Rivaroxaban führte aber nicht zu einem Anstieg der Rate an tödlichen oder intrakraniellen Blutungen, was auch den eigenen Erfahrungen im klinischen Alltag seit vielen Jahren entspricht [12, 13, 14].



Rivaroxaban 2,5 g 2 x tägl. plus ASS vs ASS:
HR = 0,54 (95 % KI 0,35–0,82), p = 0,004

Abbildung 2

Strategien zur Senkung des atherothrombotischen Risikos bei Patienten mit pAVK in den Therapieleitlinien bis 2018 (modifiziert nach [9, 10, 11])

Abkürzungen

ABB = Angiotensin Renin Blocker

Abbildung 3

COMPASS-Studie: Kaplan-Meier-Darstellung des kumulativen Inzidenzrisikos von MALE einschließlich Majoramputationen unter der Behandlung mit ASS 100 mg (n = 2.504) im Vergleich zu Rivaroxaban 2,5 mg zweimal täglich plus ASS 100 mg (n = 2.492) (modifiziert nach [14])

Abkürzungen

MALE = Major adverse Limb Events

ASS = Acetylsalicylsäure

HR = Hazard Ratio

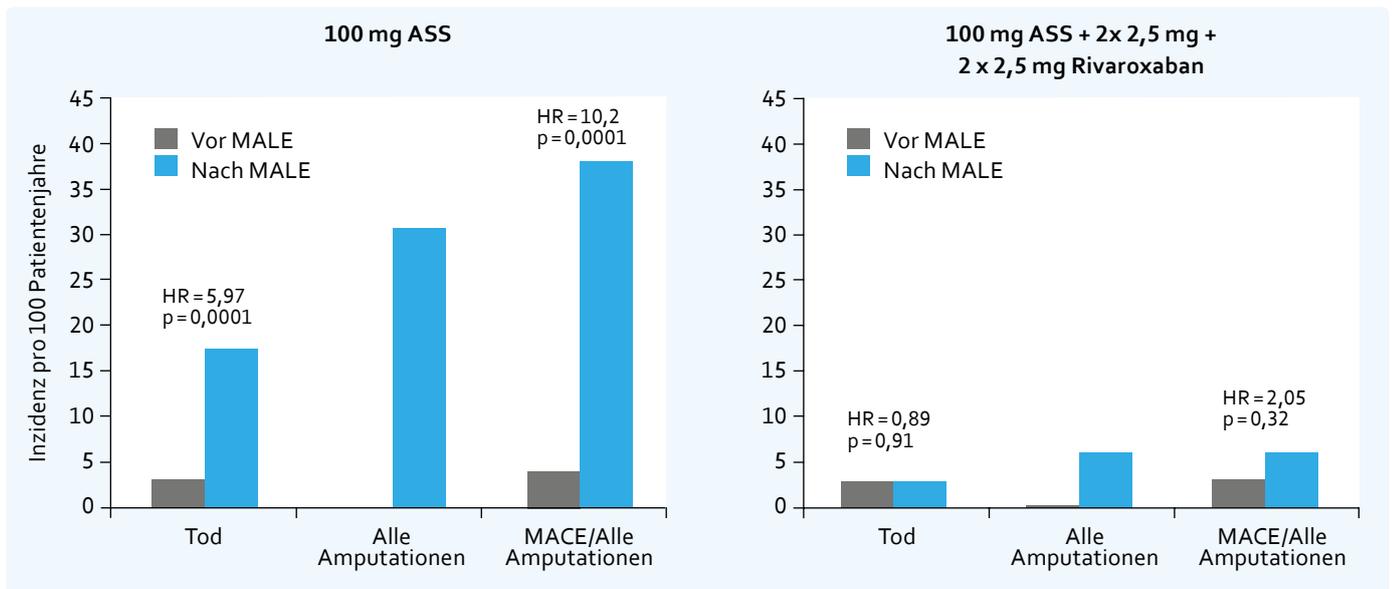
KI = Konfidenzintervall

**KASUISTIK:****Polyvaskulärer Patient mit interventioneller Therapie**

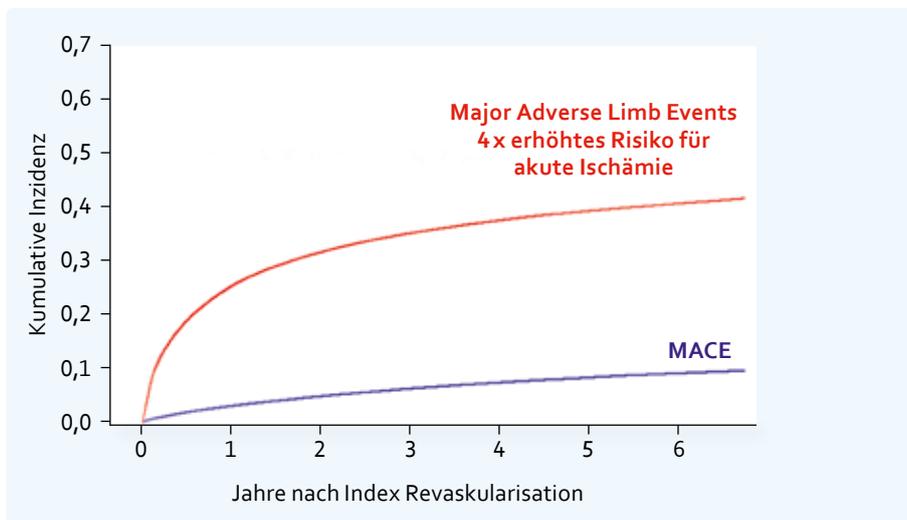
Patient D. B., geb. 1950, männlich. Erstvorstellung in der Praxis im November 2006. Gehstrecke 400 m, Wadenschmerzen rechts, hochgradige Stenose der Arteria femoralis superficialis (AFS) rechts. An Risikofaktoren bestand ein noch aktiver Nikotinabusus mit 35 pack-years (py) und eine Hypercholesterinämie. Eine interventionelle Therapie wurde abgelehnt, und es erfolgte eine konservative Behandlung mit 100 mg ASS und einem Wechsel von einem Fibrat zum Statin. Unter der Behandlung besserte sich die Gehstrecke geringfügig auf etwa 500 m, das Rauchen wurde etwas reduziert, und es ergab sich als Nebenbefund ein asymptomatischer Verschluss der rechten Arteria carotis interna. Im September 2009 stellte sich der Patient mit einer zunehmenden Claudicatio rechts vor, die AFS-Stenose war progredient. Nach einer PTA deutliche Besserung. Im März 2010 war die Gehstrecke nicht limitiert, der Patient rauchte noch fünf Zigaretten pro Tag. Es fand sich eine neue asymptomatische Stenose linksseitig an der Grenze zwischen Arteria iliaca externa (AIE) und Arteria femoralis communis (AFC). Nach dreieinhalb Jahren, im Oktober 2013, klagte der Patient über gluteale Schmerzen und eine Claudicatio. Es fanden sich beidseitige Beckenarterienstenosen, die erfolgreich dilatiert und mit Stents versorgt wurden. Die Gehstrecke war nicht mehr limitiert, aber im Februar 2014 berichtete der Patient über thorakale Beschwerden beim Treppensteigen und beim schnellen Gehen. Nach der Konsultation eines Kardiologen wurde der Patient noch im gleichen Monat mit einem Vierfachbypass versorgt. Er wurde daraufhin eindringlich mit der Frage konfrontiert, ob er jetzt lieber rauchen oder leben wolle; er stellte im Oktober 2014 das Rauchen ein. Etwa ein Jahr später, im September 2015, stellte er sich mit diffusen glutealen und femoralen Schmerzen wieder vor. Angiologisch war der Befund unverändert, dem Patienten wurden nach der Vorstellung beim Orthopäden beidseits Hüftgelenktotalendoprothesen implantiert. Im Juni 2017 war die Gehstrecke gut, eine neue 50 %ige Stenose der linken Arteria carotis interna bestätigte aber den Progress der Atherosklerose. Im Januar 2019 wurde wegen der progredienten atherosklerotischen Veränderungen die ergänzende Behandlung mit 2,5 mg Rivaroxaban zweimal täglich begonnen. Unter dieser Behandlung ergaben sich bislang keine weiteren Gefäßkomplikationen. Die aktuelle Therapie besteht aus 100 mg ASS, 2,5 mg Rivaroxaban zweimal täglich, 40 mg Atorvastatin und 10 mg Ezetimib. Die LDL-Cholesterinkonzentration liegt bei 75 mg/dl.

THROMBOSERISIKO NACH ERSTEREIGNIS UND REVASKULARISATION

Die COMPASS-Studie hat gezeigt, dass die niedrige Dosis von 2,5 mg Rivaroxaban zweimal täglich in Kombination mit 100 mg ASS das Risiko von schweren Beinereignissen einschließlich Majoramputationen deutlich verringert. Die Kombination von 100 mg ASS und einem Vitamin-K-Antagonisten oder Apixaban in der vollen Dosierung von 5 mg zweimal täglich konnte in der Vergangenheit nicht überzeugen [15]. Wie das Fallbeispiel eindrucksvoll zeigt, ist die Atherosklerose eine progrediente Erkrankung, die nicht mit dem ersten Ereignis endet. Welche Prognose haben die Patienten mit einer pAVK nach dem primären MALE, wenn sie weiterhin ASS oder die Kombination aus ASS und 2,5 mg Rivaroxaban zweimal täglich erhalten? Auch hierzu liefert die COMPASS-Studie eindrucksvolle Daten (● **Abb. 4**). Unter der alleinigen Therapie mit 100 mg ASS einmal täglich waren Mortalität, Amputationsrate und die Inzidenz für schwere kardiovaskuläre Ereignisse deutlich höher als unter der Kombinationstherapie mit ASS und Rivaroxaban [16]. In der „Premier-Healthcare“-Datenbank wurden bei 393.017 Patienten die Ereignisraten



für MALE und MACE im Anschluss an eine periphere Revaskularisation dokumentiert (● **Abb. 5**). Nach einer Revaskularisation ist die kumulative Inzidenz für Beinereignisse in den folgenden sechs Jahren um den Faktor 4 erhöht. Das Gleiche gilt auch für Major adverse cardiac Events, also Herzinfarkt und kardiovaskulären Tod [17]. Die Prognose nach einer akuten Extremitätenischämie ist schlecht: Etwa 4 % der Patienten versterben initial, bei 20 % ist eine Majoramputation notwendig, jeder Dritte benötigt längere Aufenthalte auf der Intensivstation, bei 75 % der Patienten sind größere Operationen erforderlich [17–20].



VOYAGER-PAD-STUDIE – PRIMÄRES EREIGNIS NACH INTERVENTIONELLER ODER GEFÄSSCHIRURGISCHER REVASKULARISATION

Das hohe Risiko der Patienten mit einer pAVK im Anschluss an eine Revaskularisation war der Hintergrund für die VOYAGER-PAD-Studie. Bei insgesamt 6.564 Patienten mit einer symptomatischen pAVK wurde spätestens zehn Tage nach Revaskularisation und bei erfolgter Hämostase die antithrombotische Behandlung mit entweder 2,5 mg Rivaroxaban zweimal täglich plus 100 mg ASS oder nur mit 100 mg ASS begonnen. Stratifiziert wurde nach Art des Eingriffes und der Anwendung von Clopidogrel, die außerhalb der Randomisierung bis zu einer Dauer von sechs Monaten erlaubt war. Der kombinierte primäre Wirksamkeitsendpunkt setzte sich aus fünf Komponenten zusammen: akute Beinischämie (ALI, Acute limb

Abbildung 4

COMPASS-Studie: Prognose vor und nach MALE nach randomisierter Behandlung (modifiziert nach [16])

Abkürzungen
 MALE = Major adverse Limb Events
 MACE = Major adverse cardiac Events
 ASS = Acetylsalicylsäure
 HR = Hazard Ratio

Abbildung 5

Premier-Healthcare-Datenbank: Darstellung der kumulativen MALE- und MACE-Inzidenz bei n = 393.017 Patienten nach peripherer Revaskularisation (modifiziert nach [17])

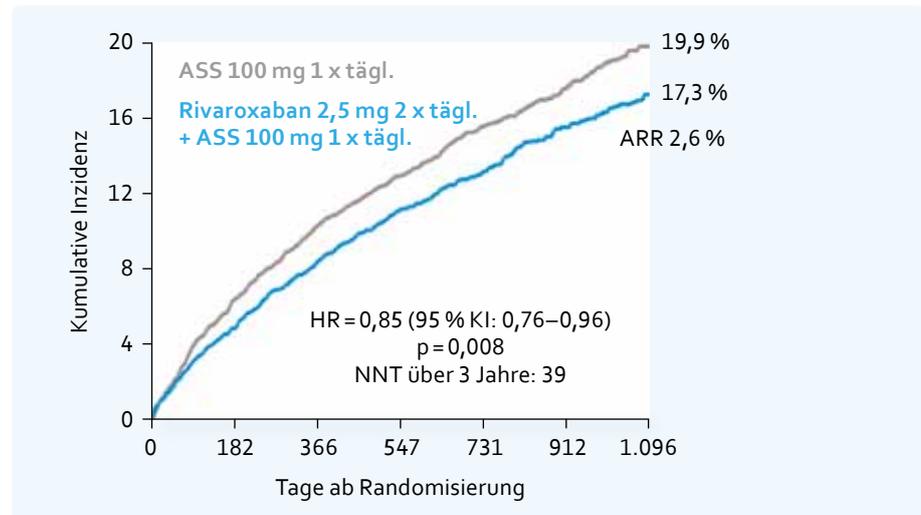
Abkürzungen
 MALE = Major adverse Limb Events
 MACE = Major adverse cardiac Events

ischemia), gefäßbedingte Majoramputation, Herzinfarkt, ischämischer Schlaganfall und kardiovaskulär bedingter Tod. Der primäre Sicherheitsendpunkt waren schwere Blutungen nach der TIMI-Klassifikation. Die demografischen Ausgangsmerkmale waren in beiden Behandlungsgruppen ausgeglichen und typisch für Patienten mit pAVK. Etwa ein Drittel der Patienten hat geraucht, 40 % hatten einen Diabetes mellitus, ein Fünftel der Patienten hatte eine eingeschränkte Nierenfunktion mit einer GFR von unter 60 ml/min, ein knappes Drittel der Patienten hatte zusätzlich noch eine KHK und 11 % hatten bereits einen Myokardinfarkt. Auch die klinischen Merkmale zu Studienbeginn waren in beiden Behandlungsgruppen ausgeglichen. Der mediane Knöchel-Arm-Index (ABI, Ankle-Brachial-Index) lag bei 0,56, was für eine schwere pAVK spricht, zwei Drittel der Patienten wurden endovaskulär und ein Drittel gefäßchirurgisch behandelt. Fast 30 % hatten eine kritische Extremitätenischämie. Die Basisbehandlung der Patienten war gut, 80 % erhielten ein Statin und über 60 % einen ACE-Hemmer oder einen Angiotensin-Rezeptorblocker. 50 % der Patienten hatten zusätzlich noch Clopidogrel. Für den praktischen Einsatz ist von Bedeutung, dass die antithrombotische Behandlung bei über 25 % der Patienten schon am Tag 2 oder früher begonnen wurde. Die Kombination aus Rivaroxaban in vaskulärer Dosierung plus ASS bewirkte im Vergleich zu ASS allein eine signifikante Reduktion des Risikos für den kombinierten primären Endpunkt um absolut 2,6 % (● **Abb. 6**). Bemerkenswert ist außerdem, dass die Ereignisrate im ASS-Behandlungsarm mit 19,9 % sehr hoch war, was das hohe kardiovaskuläre Risiko der Klientel unterstreicht. Der Effekt von Rivaroxaban setzte bereits sehr früh nach Randomisierung ein. Die NNT (Number needed to treat) über den Zeitraum von drei Jahren war mit 39 niedrig [21].

Abbildung 6

VOYAGER-PAD-Studie: Darstellung der kumulativen Inzidenz von ALI, gefäßbedingter Majoramputation, MI, ischämischem Schlaganfall und kardiovaskulär bedingtem Tod (kombinierter primärer Endpunkt) (modifiziert [21])

Abkürzungen
 HR = Hazard Ratio
 KI = Konfidenzintervall
 ARR = Absolute Risikoreduktion
 NNT = Number needed to treat
 ASS = Acetylsalicylsäure
 ALI = Acute limb ischemia



Die signifikante Reduktion des primären Endpunktes beruhte im Wesentlichen auf einer Reduktion des Risikos für ein Acute Limb Ischemia (ALI) um 33 % durch die kombinierte Therapie mit zweimal 2,5 mg Rivaroxaban und 100 mg ASS. Die kumulative Inzidenz einer akuten Extremitätenischämie konnte von 7,8 % bei den Patienten, die nur mit ASS und zur Hälfte auch mit Clopidogrel behandelt wurden, absolut um 2,6 % auf 5,2 % gesenkt werden. Die Wirksamkeit von Rivaroxaban und ASS erwies sich als konsistent für alle Arten der Revaskularisation und war unabhängig von einer Behandlung mit Clopidogrel [22].

Der primäre Sicherheitsendpunkt, die schweren Blutungen gemäß Thrombolysis in myocardial Infarction (TIMI), waren zwar mit 62 gegenüber 44 Patienten mit diesem Ereignis in der Rivaroxaban-plus-ASS-Gruppe numerisch höher, dieser Unterschied war aber mit einer Hazard Ratio von 1,43 (95%-KI 0,97 – 2,10; p = 0,07) nicht signifikant. Bei den sehr schweren, intrakraniellen oder tödlichen Blutungen zeigte sich kein Unterschied in den Behandlungsgruppen bei gleich-

zeitig niedrigen Ereignisraten in beiden Gruppen. Schwere Blutungen gemäß der International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH) sind ein sensitiverer Parameter und waren mit einer Hazard Ratio von 1,42 in der Rivaroxaban-plus-ASS-Gruppe signifikant häufiger. Aus der Darstellung des zeitlichen Verlaufes der verhinderten oder verursachten Ereignisse ergibt sich, dass das Risiko für schwere Blutungen gemäß TIMI initial nach dem Eingriff etwas erhöht war und dann annähernd gleich blieb, während der Benefit initial schon sehr groß war und sich über die Zeit weiter verbesserte. Dies spricht für eine klinisch relevante vaskuläre Protektion durch die Kombination von Rivaroxaban und ASS [21].

KASUISTIK:

Polyvaskulärer Patient mit gefäßchirurgischer Revaskularisation

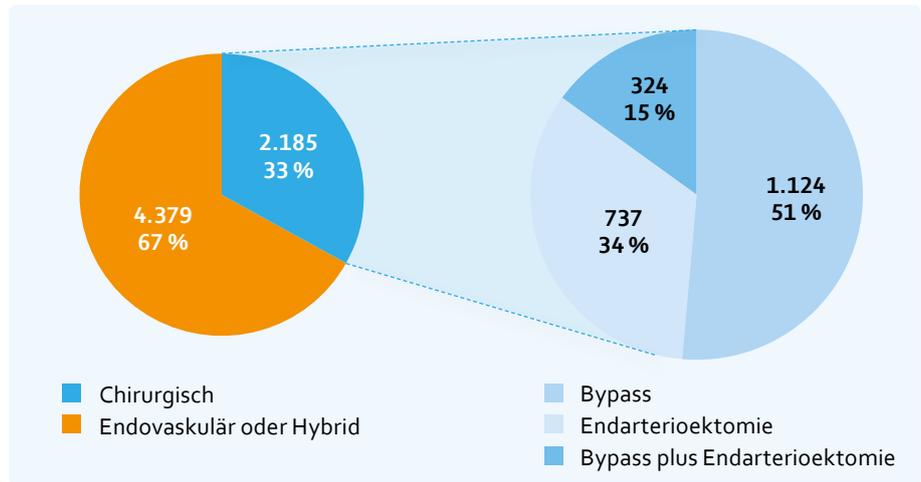
Patient D. H., geb. 1942, männlich. An Risikofaktoren bestanden eine Hypertonie, ein Typ-2-Diabetes und eine Exraucher-Anamnese mit 25 pack-years. Die gefäßrelevante Therapie bestand aus 100 mg ASS und 20 mg Simvastatin. Erstvorstellung in der Praxis im Oktober 2016 mit einer seit April bestehenden kleinen schlecht heilenden Ulzeration an der linken Großzehe und einem Ulkus an der rechten Ferse nach einem neuen Schuh. In der rechten Arteria femoralis superficialis und im P2-Segment der Arteria poplitea wurden Stenosen festgestellt. Beide Ulzerationen heilten unter konservativer Therapie ab. Im März 2017 war auf beiden Füßen alles verheilt. Zur nächsten Kontrolluntersuchung im April 2018 war der Patient asymptomatisch und die Gehstrecke war nicht limitiert. Es fand sich ein neuer distaler Verschluss der linken Arteria femoralis superficialis. Von Oktober 2018 bis zum April 2020 war der Befund stabil und die Gehstrecke variierte zwischen 500 m bis über 3 km. Im April 2021 kam es zu einer kritischen Ischämie rechts basierend auf einer Plaqueruptur in der rechten Gabel der Arteria femoralis, die umgehend chirurgisch mit Femoralis-Thrombendarteriektomie (TEA) und Profunda-Plastik versorgt wurde. Im Juli 2021 war der Patient beschwerdefrei, hatte keine Claudicatio, es fand sich aber linksseitig eine Progredienz mit einem Verschluss der Arteria femoralis superficialis distal und den Segmenten P1 bis P3 der Arteria poplitea. Die gefäßrelevante Therapie bestand unverändert aus 100 mg ASS und 20 mg Simvastatin. Die LDL-Cholesterinkonzentration lag bei 69 mg/dl. Es wurde eine Behandlung mit 2,5 mg Rivaroxaban zweimal täglich zusätzlich zum ASS begonnen und Simvastatin durch 10 mg Rosuvastatin ersetzt.



VOYAGER-PAD-STUDIE – PRIMÄRES EREIGNIS NACH GEFÄSSCHIRURGISCHER REVASKULARISATION

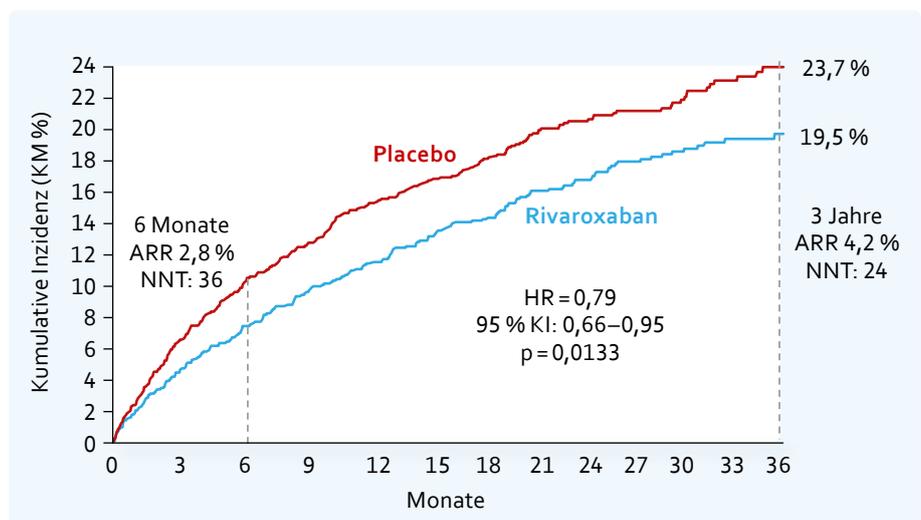
Von den insgesamt 6.564 Patienten der VOYAGER-PAD-Studie wurden 35 % gefäßchirurgisch revaskularisiert (■ **Abb. 7**). Etwa die Hälfte erhielt einen Bypass, ein Drittel eine TEA und 15 % wurden sowohl mit einem Bypass als auch mit einer TEA versorgt. Ein Vergleich der Patientencharakteristika zwischen den chirurgisch und den endovaskulär behandelten Patienten führt zu interessanten Unterschieden: In der Gruppe der endovaskulär behandelten Patienten erhielten mehr Patienten bereits vor Studienbeginn ASS (69 % vs. 58 %), und es waren deutlich mehr Patienten mit Clopidogrel vorbehandelt (69 % vs. 15 %) als in der Gruppe der chirurgisch behandelten Patienten. Etwas mehr als die Hälfte der Patienten in der endovaskulär behandelten Gruppe (53,6 %) erhielt vor Studienbeginn bereits eine duale Plättchenhemmung, bei den chirurgischen Patienten waren es nur 11,8 %. Bei der Statinbehandlung betrug die Quote 81,7 % bei den endovaskulären Patienten und 76,6 % bei den chirurgischen Patienten.

Abbildung 7
VOYAGER-PAD-Studie:
Darstellung der Verteilung der chirurgischen Revaskularisationen (modifiziert [23])



Zum Zeitpunkt des Screenings lag der mittlere ABI (Knöchel-Arm-Index) bei den chirurgischen Patienten unter 0,5; 31 % hatten eine kritische Extremitätenischämie (CLI) und 46 % der Verschlüsse waren länger als 15 cm. Die chirurgischen Patienten waren durchschnittlich schwerer erkrankt als die endovaskulär behandelten Patienten [23]. Die Auswertung des primären Endpunktes bei den chirurgisch behandelten Patienten in der VOYAGER-PAD-Studie führt deshalb nicht nur zu höheren Ereignisraten in der nur mit ASS behandelten Gruppe als in der Gesamtstudie (● **Abb. 8**), sondern auch zu einer größeren absoluten Risikoreduktion (ARR) durch die kombinierte Behandlung mit Rivaroxaban plus ASS von 4,2 %, was einer sehr niedrigen NNT von 24 über einen Zeitraum von drei Jahren entspricht. Auch hier beginnt der Effekt sehr früh, und die Kaplan-Meier-Kurven trennen sich bereits kurze Zeit nach Studienbeginn. Eine differenzierte Betrachtung der Komponenten des primären Endpunktes zeigt, dass die akute Extremitätenischämie mit 11 % in der ASS-Gruppe und 8 % in der Gruppe mit Rivaroxaban plus ASS am häufigsten war. Trotz des frühen Beginns der Antikoagulation wenige Tage nach dem chirurgischen Eingriff und nach dem Einsetzen der Hämostase ergab sich kein Unterschied bei den Blutungen zwischen beiden Behandlungsgruppen. Weder für schwere Blutungen gemäß TIMI-Klassifikation noch für tödliche oder intrakranielle Blutungen ergab sich ein signifikanter Unterschied. Auch die Häufigkeit von ungeplanten Eingriffen wegen postprozeduraler Nachblutungen war in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar niedrig unter 1 %. Die niedrigen Blutungsraten entsprechen den Erfahrungen in der täglichen Praxis [23].

Abbildung 8
VOYAGER-PAD-Studie: Kaplan-Meier-Darstellung des primären Endpunktes bei chirurgisch behandelten Patienten mit pAVK (modifiziert [23])



KASUISTIK:

Polyvaskulärer Patient mit pAVK, mehreren Revaskularisationen und mehreren Ereignissen

Patient W.-A. J., geb. 1947, männlich. Anamnestisch im November 1996 ein Myokardinfarkt, 1997 Femoralis-TEA rechts, April 2008 Implantation von Kissing-Stents in die Arteria iliaca communis. An Risikofaktoren bestanden eine Hypertonie, eine Hypercholesterinämie und eine Exraucher-Anamnese mit 30 pack-years. Die gefäßrelevante Therapie bestand aus 100 mg ASS und einem Statin. Erstvorstellung in der Praxis im November 2009 mit Wadenbeschwerden rechts beim Gehen nach 300 bis 500 m. Sonografisch zeigte sich ein Verschluss der rechten Arteria iliaca externa und der rechten Arteria femoralis communis. Der Patient lehnte eine Operation ab und wollte konservativ behandelt werden. Erneute Vorstellung im Februar 2010 mit einer deutlichen Befundverschlechterung mit einer Gehstrecke von etwa 200 m. Im März 2010 Versorgung mit einem iliaco-femoralem Cross-over-Bypass. Danach konnte der Patient gut laufen, war zwischenzeitlich in neurologischer Betreuung, die pAVK war stabil, aber die Versorgung mit einer Carotis-TEA rechts im April 2011 wies auf die Progredienz der Atherosklerose hin. Im August 2016 stellte sich der Patient wieder vor und klagte über seit zwei bis vier Monaten bestehende linksseitige femorale Schmerzen bei Steigungen und beim Treppensteigen. Die Sonografie zeigte eine Stentstenose links iliacal. Der Patient wollte nur konservativ behandelt werden. Nach einem Kontrolltermin im Dezember 2016 wurde dann doch eine Re-PTA links iliacal durchgeführt. Bis zum März 2018 war die pAVK mit nicht limitierter Gehstrecke stabil. Im Februar 2018 erfolgte eine radikale Prostatektomie mit Resektion der infiltrierten Harnblase. Im März 2018 während der Rehabilitation Wiedervorstellung mit einer seit einer Woche auf etwa 150 m verminderten Gehstrecke. Ursache war ein Verschluss des Cross-over-Bypasses, der umgehend erfolgreich revidiert werden konnte. Die pAVK war weiter progredient. Im Juli 2018 nach 500 bis 750 m Gehstrecke femorale und crurale Beschwerden basierend auf einer neuen zunehmenden Stenose der Arteria iliaca communis links, die im Januar 2019 mit einer PTA versorgt wurde. Danach wurde die zusätzliche Behandlung mit 2,5 mg Rivaroxaban zweimal täglich begonnen. Bis zum Februar 2020 war die Gehstrecke nicht limitiert und die pAVK stabil. Zwischenzeitlich im Juni 2019 entwickelte der Patient ein Colon-Karzinom. Im Juli 2020 wurde eine neu aufgetretene Abgangsstenose der Arteria femoralis superficialis links mit einer TEA versorgt. Danach blieb die pAVK bis zum Juni 2021 stabil. Die aktuelle gefäßrelevante Medikation besteht aus 100 mg ASS, 2,5 mg Rivaroxaban zweimal täglich, 80 mg Atorvastatin und 10 mg Ezetimib bei einem LDL-C von 60 bis 70 mg/dl. Das Beispiel ist typisch für den langjährigen progredienten Krankheitsverlauf einer pAVK mit mehreren aufeinanderfolgenden Gefäßereignissen bei einer gleichzeitig zunehmenden Multimorbidität.



VOYAGER-PAD-STUDIE – AUSWERTUNG DER GESAMTEREIGNISSE

Die bisher dargestellten Ergebnisse der VOYAGER-PAD-Studie beziehen sich immer nur auf das erste kardiale (MACE) oder Extremitätenereignis (MALE) nach Studienbeginn als festgelegten primären Endpunkt. Alle nach dem Erreichen des primären Endpunktes neu aufgetretenen Ereignisse standen bislang nicht im Fokus der wissenschaftlichen Auswertung, und damit wird die Progredienz der pAVK nicht berücksichtigt. Neue Daten zum 28-Monats-Outcome nach Revaskularisierung schließen diese wichtige und für die tägliche Praxis äußerst relevante Lücke

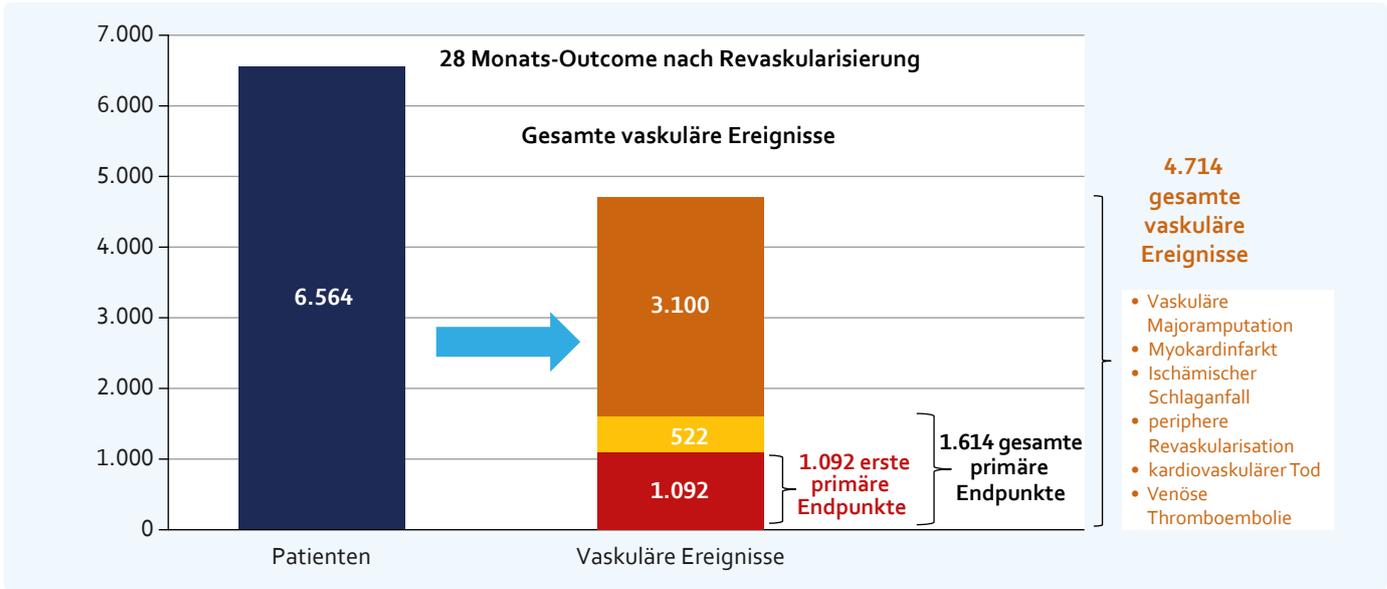
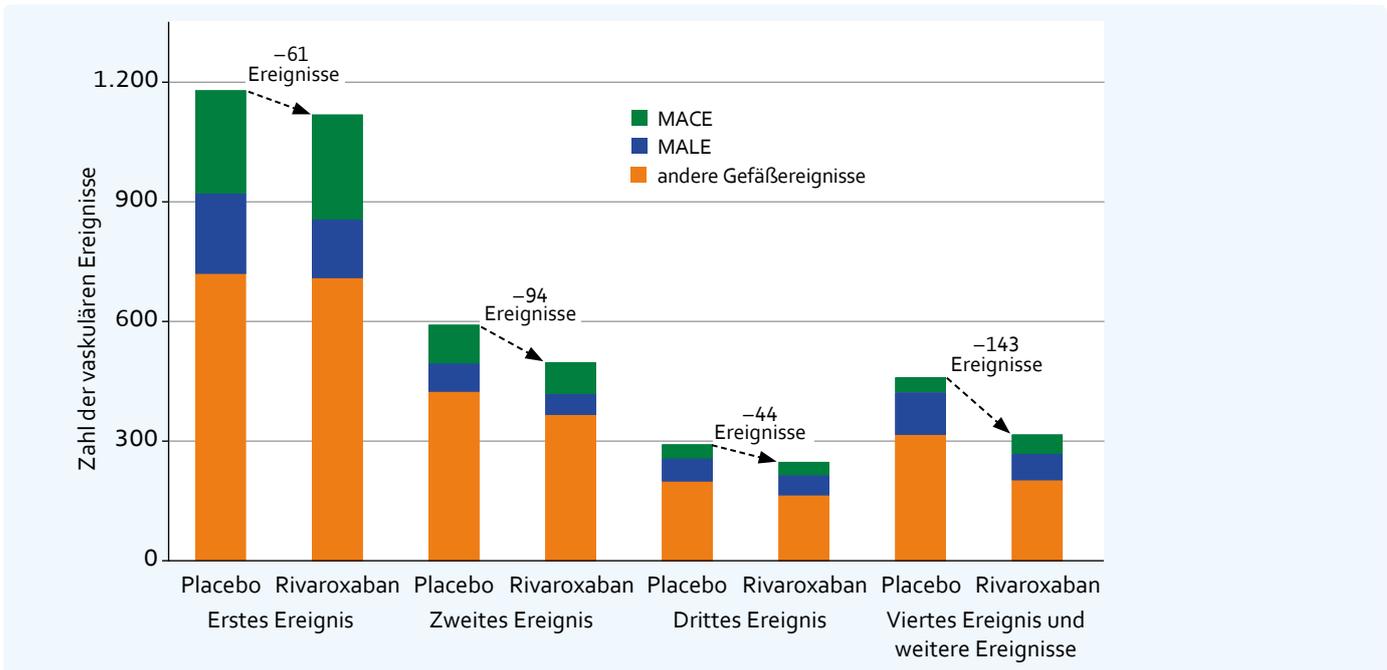


Abbildung 9
VOYAGER-PAD-Studie: Verlauf der pAVK nach Revaskularisierung. Darstellung der Erstereignisse und der gesamten vaskulären Ereignisse nach 28 Monaten (modifiziert nach [24])

(● **Abb. 9**). Bei den insgesamt 6.564 Patienten der VOYAGER-PAD-Studie, die chirurgisch oder endovaskulär behandelt wurden, wurden insgesamt 1.092 erste Endpunkte dokumentiert. Wenn nicht nur das erste Ereignis, sondern alle primären Endpunkte berücksichtigt werden, erhöht sich die Zahl auf insgesamt 1.614 primäre Endpunktereignisse, also Myokardinfarkte, vaskuläre Amputationen, akute Extremitätenischämien und kardiovaskuläre Todesfälle. Werden zusätzlich vaskuläre Ereignisse, wie erneute Revaskularisationen oder venöse Thromboembolien, berücksichtigt, erhöht sich die Anzahl auf insgesamt 4.714 Ereignisse bei den 6.564 Patienten in der Studie. Mit Blick auf die Verhinderung von vaskulären Ereignissen durch die kombinierte Anwendung von 100 mg ASS und 2,5 mg Rivaroxaban zweimal täglich ergibt sich ein additiver Effekt und dadurch ein größerer Gesamtbefit (● **Abb. 10**). Wenn nur das erste Ereignis gezählt wird, reduziert Rivaroxaban 61 Ereignisse. Mit jedem weiteren Ereignis bei einem Patienten erhöht sich die Zahl der verhinderten Ereignisse weiter bis zu einer Gesamtzahl von 342 durch ASS plus Rivaroxaban verhinderten Ereignissen. Der reine Blick auf das verhinderte Erstereignis lässt also 80 % der tatsächlich verhinderten Ereignisse unberücksichtigt, weil die Erkrankung ständig fortschreitet und die pAVK-Patienten fast immer

Abbildung 10
VOYAGER-PAD-Studie: Darstellung der Reduktion der Anzahl der ersten und nachfolgenden vaskulären Ereignisse durch zweimal 2,5 mg Rivaroxaban im Vergleich zu Placebo (modifiziert nach [24])
Abkürzungen
MACE = Major adverse cardiac Events
MALE = Major adverse Limb Events



mehrere Ereignisse im Krankheitsverlauf haben. Die Kaplan-Meier-Darstellung der vaskulären Ereignisse pro 100 Patienten (● **Abb. 11**) zeigt eindrucksvoll, dass sich die absolute Risikoreduktion (ARR) durch Rivaroxaban im Laufe von 36 Monaten von 4,4 % auf 12,5 % erhöht, wenn statt des primären Ereignisses alle in diesem Zeitraum aufgetretenen Ereignisse berücksichtigt werden [24].

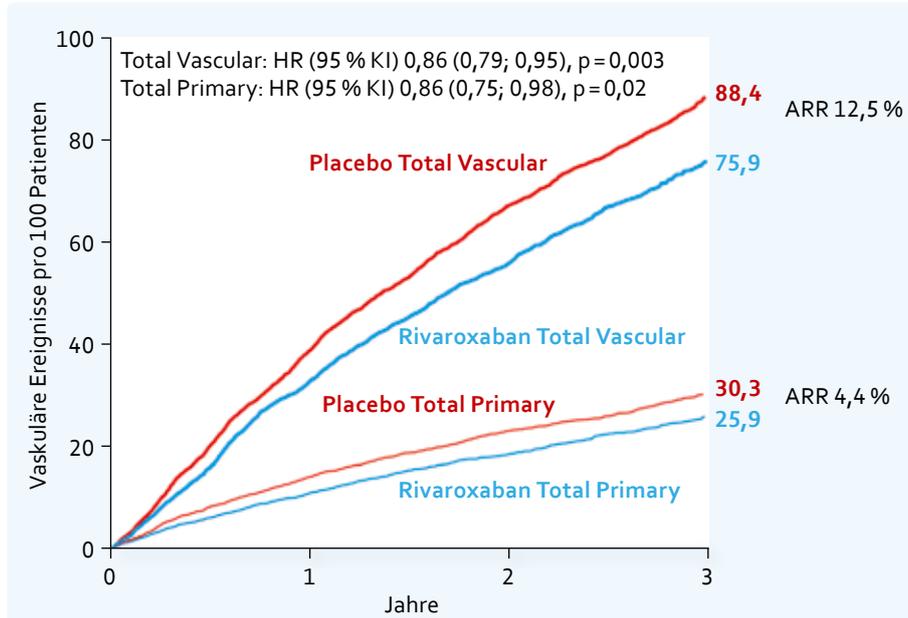


Abbildung 11

VOYAGER-PAD-Studie: Kaplan-Meier-Darstellung der Risiko-reduktion für vaskuläre Ereignisse durch Behandlung mit ASS plus Rivaroxaban im Vergleich zu ASS bei Betrachtung der Gesamtergebnisse (oben) im Vergleich zur Betrachtung der Erstereignisse (unten) (modifiziert nach [24])

Abkürzungen
ARR = Absolute Risikoreduktion
KI = Konfidenzintervall
ASS = Acetylsalicylsäure

LEITLINIE ZUR PAVK

Die neuen Ergebnisse der VOYAGER-PAD-Studie sind in den Leitlinienempfehlungen der European Society of Vascular Medicine (ESVM) noch nicht berücksichtigt. Asymptomatische Patienten sollten keine Thrombozytenaggregationshemmer erhalten (Klasse III, Level A). Symptomatische Patienten sollten mit einer Kombination aus 100 mg ASS einmal täglich und 2,5 mg Rivaroxaban zweimal täglich behandelt werden (Klasse IIa, Level B) [25].

In den alten Leitlinienempfehlungen zur Behandlung der pAVK der European Society of Cardiology (ESC) und der European Society for Vascular Surgery (ESVS) von 2017 wird nach einer PTA oder Stent-PTA eine einmonatige duale Plättchenhemmung und im Anschluss daran eine einfache Thrombozytenaggregationshemmung entweder mit ASS oder Clopidogrel empfohlen. Chirurgisch revascularisierte Patienten sollten eine einfache Plättchenhemmung erhalten. In Einzelfällen können diese Patienten auch antikoaguliert werden, wobei ein erhöhtes Blutungsrisiko berücksichtigt werden muss [26].

In einem neuen ESC-Konsensdokument zur antithrombotischen Therapie wurden alle verfügbaren Studien zu dieser Fragestellung ausgewertet. Für das Vorgehen nach Revaskularisation wurden die BOA-Studie mit Vitamin-K-Antagonisten, die CASPAR-Studie mit Clopidogrel und die VOYAGER-PAD-Studie berücksichtigt. Zur Indikation der Lower Extremity arterial Disease (LEAD), die der pAVK entspricht, wird zur Langzeitbehandlung von symptomatischen Patienten die Kombination aus Rivaroxaban und ASS oder Clopidogrel empfohlen. Für Patienten mit einer polyvaskulären Erkrankung, und das entspricht den COMPASS-Patienten, gilt auch in der asymptomatischen Krankheitsphase die Empfehlung von Rivaroxaban plus ASS. Der asymptomatische Patient bekommt keine Thrombozytenaggregationshemmer. Nach einer chirurgischen Revaskularisation gibt es die klare Empfehlung für Rivaroxaban plus ASS oder Clopidogrel; nach einer interventionellen Behandlung Rivaroxaban plus ASS und, falls erforderlich, auch zusätzlich noch Clopidogrel. Diese Dreifachkombination wird aber nicht bei den Patienten empfohlen, die ein erhöhtes Blutungsrisiko haben [27].

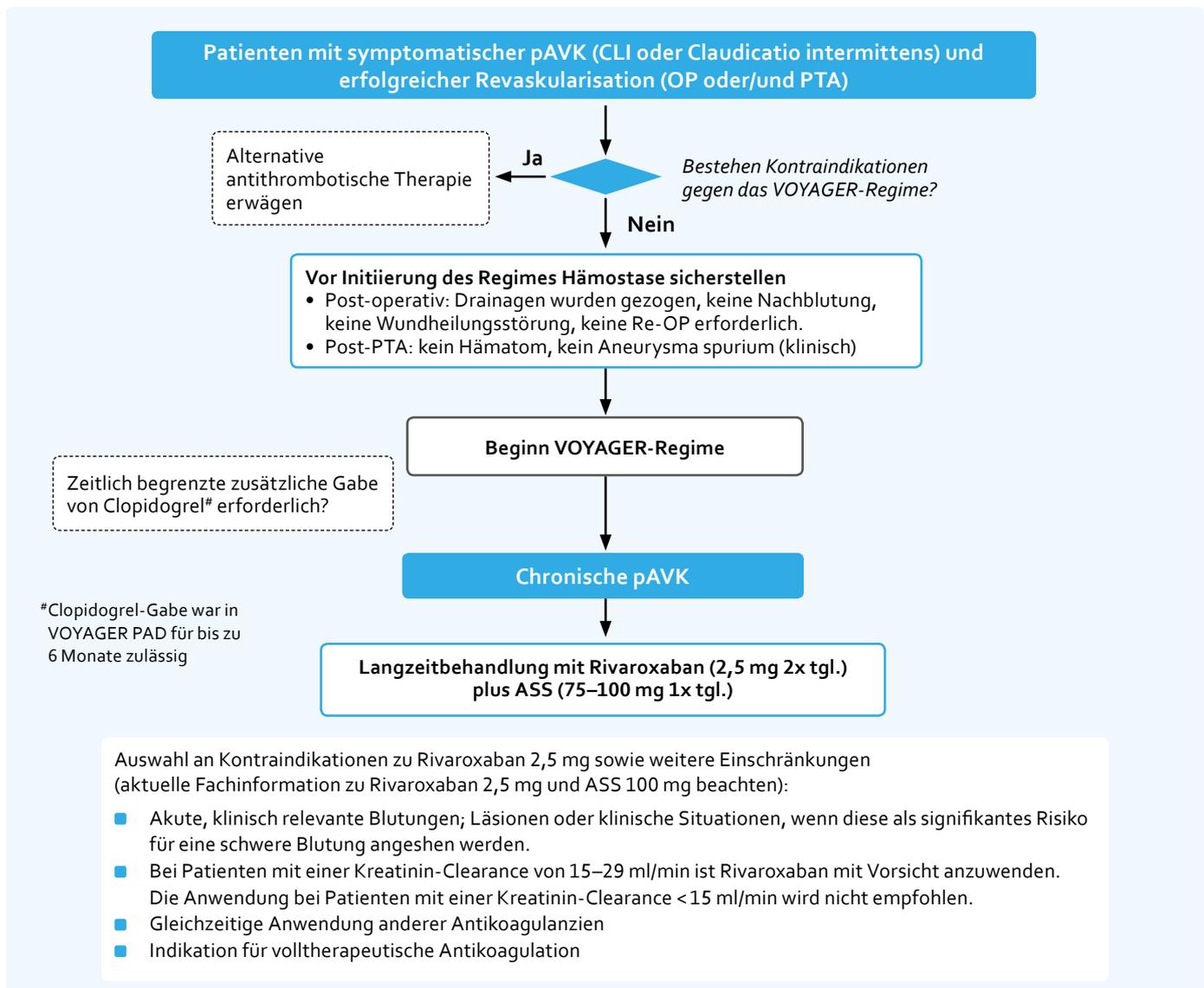
Abbildung 12

Algorithmus zur Behandlung von Patienten mit symptomatischer pAVK mit dem VOYAGER-Regime (2,5 mg Rivaroxaban zweimal täglich plus 100 mg ASS einmal täglich) nach erfolgreicher Revaskularisation (modifiziert nach [23])

Abkürzungen
 pAVK = Periphere arterielle Verschlusskrankheit
 ASS = Acetylsalicylsäure
 CLI = Critical Limb Ischemia
 PTA = Perkutane transluminale Angioplastie

UMSETZUNG DER THERAPIELEITLINIEN IN DER PRAXIS

Patienten mit symptomatischer pAVK, also mit kritischer Gefäßischämie (CLI) oder Claudicatio intermittens, können gemäß VOYAGER-PAD-Studie nach erfolgreicher chirurgischer und/oder interventioneller Revaskularisation mit der Kombination aus 100 mg ASS einmal täglich und 2,5 mg Rivaroxaban zweimal täglich behandelt werden, wenn keine Kontraindikationen bestehen (● Abb. 12). Vor Beginn der Behandlung ist die Hämostase sicherzustellen, das heißt, postoperativ müssen z. B. die Drainagen gezogen worden sein und es darf keine Nachblutungen geben. Wundheilungsstörungen sind auszuschließen, eine Re-Operation darf nicht erforderlich sein. Nach einer PTA dürfen kein Hämatom und kein klinisches Aneurysma spurium vorliegen. Bei Patienten mit einer chronischen pAVK kann eine Langzeitbehandlung mit ASS und Rivaroxaban in der vaskulären Dosis erfolgen, die sich in der COMPASS-Studie bewährt hat [27].



FAZIT

- Die pAVK ist eine chronisch progrediente Erkrankung mit einem hohen Risiko für schwere kardiovaskuläre Ereignisse.
- Die COMPASS-Studie zur antithrombotischen Therapie bei kardiovaskulären Risikopatienten, davon jeder Vierte mit einer pAVK, hat gezeigt, dass die kombinierte Behandlung mit 100 mg ASS einmal täglich und 2,5 mg Rivaroxaban zweimal täglich die Inzidenz von kardiovaskulären Ereignissen besser reduziert als eine Monotherapie mit ASS.
- Die VOYAGER-PAD-Studie hat gezeigt, dass die Kombination aus ASS und Rivaroxaban in der vaskulären Dosierung bei pAVK-Patienten nach einer Revaskularisation besser primäre MACE- und MALE-Ereignisse verhindert als eine Monotherapie mit ASS. Bei 50 % der Patienten wurde eine bestehende Vorbehandlung mit Clopidogrel (nicht randomisiert) bis zu maximal sechs Monaten fortgeführt.
- PAVK-Patienten, die chirurgisch revaskularisiert werden, sind im Durchschnitt schwerer krank als interventionell revaskularisierte Patienten und profitieren dabei noch deutlicher von einer kombinierten antithrombotischen Therapie mit ASS und Rivaroxaban, ohne dass das Blutungsrisiko steigt.
- Neue Daten der VOYAGER-PAD-Studie mit Blick auf die Verhinderung der Gesamtereignisrate in einem 3-Jahres-Zeitraum nach Revaskularisation bestätigen die wirksame Risikoreduktion durch die antithrombotische Kombinationstherapie.
- Wenn keine Kontraindikationen vorliegen und die Hämostase sichergestellt ist, können Patienten mit einer pAVK nach einer Revaskularisation mit 100 mg ASS einmal täglich und 2,5 mg Rivaroxaban zweimal täglich zulassungs- und leitlinienkonform behandelt werden.

LITERATUR

1. Insull W. The pathology of atherosclerosis: plaque development and plaque responses to medical treatment. *Am J Med* 2009;122(1Suppl):S3–S14
2. Bradberry JC. Peripheral arterial disease: pathophysiology, risk factors, and role of anti-thrombotic therapy. *J Am Pharm Assoc* 2004;44(2 Suppl 1):S37–S45
3. Bhatt DL et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2006;295(2):180–189
4. Diehm C et al. High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. *Atherosclerosis* 2004;172(1):95–105
5. Criqui MH et al. Mortality over a Period of 10 Years in Patients with Peripheral Arterial Disease. *N Engl J Med* 1992;326:381–386
6. Diehm C et al. Association of low ankle brachial index with high mortality in primary care. *Eur Heart J* 2006;27(14):1743–1749
7. Norgren L et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg* 2007;45:S5–S67
8. Korabathina R et al. Twenty-year analysis of trends in the incidence and in-hospital mortality for lower-extremity arterial thromboembolism. *Circulation* 2013;128(2):115–121
9. Tendera M et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery disease: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32(22):2851–2906
10. Gerhard-Herman MD et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Card* 2017;69(11):271–e126. doi:10.1016/j.jacc.2016.11.007

11. Cortés-Beringola A et al. Planning secondary prevention: Room for improvement. *Eur J Prev Cardiol* 2017;24(3_suppl):22–28
12. Bayer Studienprotokoll 15786 COMPASS. URL: www.clinicaltrials.gov/show/NCT01776424 [aufgerufen am 10. Oktober 2021]; Klinisches Studienprotokoll; BAY 59-7939/15786
13. Eikelboom JW et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017;377:1319–1330
14. Anand SS et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017; [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32409-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32409-1)
15. Alexander JH et al. Apixaban with Antiplatelet Therapy after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2011;365:699–708
16. Anand SS et al: Major Adverse Limb Events and Mortality in Patients With Peripheral Artery Disease: The COMPASS Trial. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:2306–2315
17. Hess CN et al. Long-Term Outcomes and Associations With Major Adverse Limb Events After Peripheral Artery Revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:498–508
18. Schuyler Jones W et al. Ticagrelor Compared With Clopidogrel in Patients With Prior Lower Extremity Revascularization for Peripheral Artery Disease. *Circulation* 2017;135(3):241–250
19. Bonaca MP et al. Efficacy and Safety of Ticagrelor Over Time in Patients With Prior MI in PEGASUS-TIMI 54. *JACC* 2017;70(11):1368–1375
20. Bonaca MP et al. Acute Limb Ischemia and Outcomes With Vorapaxar in Patients With Peripheral Artery Disease: Results From the Trial to Assess the Effects of Vorapaxar in Preventing Heart Attack and Stroke in Patients With Atherosclerosis-Thrombolysis in Myocardial Infarction 50 (TRA2oP-TIMI 50). *Circulation* 2016;133(10):997–1005
21. Bonaca MP et al. Rivaroxaban in Peripheral Artery Disease after Revascularization. *N Engl J Med* 2020;382:1994–2004
22. Hess CN et al. on behalf of the VOYAGER PAD Investigators. Vascular Outcomes Study of ASA Along With Rivaroxaban in Endovascular or Surgical Limb Revascularization for Peripheral Artery Disease – VOYAGER PAD. European Society of Cardiology Virtual Congress 2020, Late-Breaking Science, 1 September 2020
23. Debus ES et al. Vascular Outcomes Study of ASA Along With Rivaroxaban in Endovascular or Surgical Limb Revascularization for Peripheral Artery Disease – VOYAGER PAD. *Circulation* 2021 in press
24. Bauersachs RM et al. Total Ischemic Event Reduction With Rivaroxaban After Peripheral Arterial Revascularization in the VOYAGER PAD Trial. *J Am Coll Cardiol* 2021;78(4):317–326
25. Frank U et al. ESVM Guideline on peripheral arterial disease. *VASA* 2019;48(Suppl_102):1–79
26. Aboyans V 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(9):763–816
27. Aboyans V et al. Antithrombotic therapies in aortic and peripheral arterial diseases in 2021: a consensus document from the ESC working group on aorta and peripheral vascular diseases, the ESC working group on thrombosis, and the ESC working group on cardiovascular pharmacotherapy. *Eur Heart J* 2021; doi: 10.1093/eurheartj/ehab390. Online ahead of print

Autoren

Prof. Dr. med. Rupert Bauersachs
 Facharzt für Innere Medizin und
 Angiologie, Phlebologie, Diabetologie,
 Hämostaseologie
 CCB Gefäß Centrum
 Medizinisches Versorgungszentrum
 und privatärztliche Gemeinschaftspraxis
 Standort AGAPLESION
 Bethanien Krankenhaus
 Im Prüfling 23
 D-60389 Frankfurt

Dr. med. Markus Pfistner
 Facharzt für Innere Medizin und Angiologie
 Magirusstr. 35/4
 89077 Ulm

Veranstalter

CME-Verlag, Bruchhausen

Fortbildungspartner

Bayer Vital GmbH

Transparenzinformation

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

Bildnachweis

Titelbild: navee – stock.adobe.com

CME-Test

Die Teilnahme am CME-Test ist nur online
 möglich. Scannen Sie den untenstehenden
 QR-Code mit Ihrem Mobiltelefon/Tablet
 oder gehen Sie auf die Website:

www.cme-kurs.de



CME-Fragebogen



Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: www.cme-kurs.de
- Diese Fortbildung ist mit 4 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

? Welche Aussage zur Inzidenz der pAVK ist falsch?

- Eine von fünf Personen im Alter über 65 Jahre hat eine pAVK mit einem ABI <0,9.
- Alle Patienten mit einer pAVK haben die klassischen Symptome einer Claudicatio intermittens.
- In Deutschland sind etwa 6 % der Gesamtbevölkerung von einer pAVK betroffen.
- Mehr als drei von fünf Patienten mit einer pAVK leiden ebenfalls unter atherothrombotischen Läsionen anderer Gefäßprovinzen.
- Jeder vierte KHK-Patient leidet unter Begleiterkrankungen in anderen Gefäßen.

? Welche Aussage zur VOYAGER-PAD-Studie ist richtig?

- Nur etwa 50 % der Patienten in beiden Behandlungsarmen wurden mit einem Statin behandelt.
- Patienten mit Zustand nach Amputation wurden nicht eingeschlossen.
- Der primäre kombinierte Endpunkt der Studie bestand aus der kumulativen Inzidenz von ALI, gefäßbedingter Majoramputation, Myokardinfarkt, ischämischem Schlaganfall und kardiovaskulär bedingtem Tod.
- Intrakranielle Blutungen kamen in der Rivaroxaban-Gruppe signifikant häufiger vor.
- Fast alle eingeschlossenen Patienten hatten zusätzlich eine KHK und bereits einen Myokardinfarkt.

? Welche Medikation wird als VOYAGER-Regime zur Thromboseprophylaxe bezeichnet?

- Zweimal 5,0 mg Rivaroxaban und einmal 100 mg ASS pro Tag
- Zweimal 5,0 mg Rivaroxaban
- Zweimal 5,0 mg Rivaroxaban und zweimal 100 mg ASS pro Tag
- Zweimal 2,5 mg Rivaroxaban und einmal 100 mg ASS pro Tag
- Zweimal 2,5 mg Rivaroxaban und zweimal 100 mg ASS pro Tag

? Welche Aussage zur Verteilung der chirurgischen Eingriffe zur Revaskularisation in der VOYAGER-Studie ist richtig?

- Es wurden nur Patienten nach einer chirurgischen Revaskularisation in die Studie aufgenommen.
- Ein Drittel der Eingriffe wurde chirurgisch und zwei Drittel wurden endovaskulär oder hybrid vorgenommen.
- Es wurden nur Patienten nach einer endovaskulären Revaskularisation aufgenommen.
- Nur bei 10 % der chirurgisch revaskularisierten Patienten wurde ein Bypass gelegt.
- Jeweils die Hälfte der Patienten wurde chirurgisch oder endovaskulär/hybrid revaskularisiert.

? Welche Aussage zur Auswertung der chirurgisch revaskularisierten Patienten in der VOYAGER-Studie ist falsch?

- Nach sechs Monaten betrug die absolute Risikoreduktion durch 2,5 mg Rivaroxaban zweimal täglich plus 100 mg ASS einmal täglich 2,8 %.
- Bei den schweren Blutungen (TIMI) ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen.
- Wenn 2,5 mg Rivaroxaban zweimal täglich zusätzlich zu 100 mg ASS einmal täglich gegeben wird, muss nicht mit häufigeren ungeplanten Eingriffen wegen postprozeduralen Nachblutungen gerechnet werden.
- Die Kombination aus 2,5 mg Rivaroxaban zweimal täglich und 100 mg ASS einmal täglich war bei den chirurgisch revaskularisierten Patienten im Vergleich zu 100 mg ASS einmal täglich schlechter wirksam als bei den endovaskulär oder hybrid revaskularisierten Patienten.
- Nach einer chirurgischen Revaskularisation erleidet einer von vier Patienten innerhalb von drei Jahren eine schwere kardiovaskuläre Komplikation.

CME-Fragebogen (Fortsetzung)

? **Trotz medikamentöser oder chirurgischer Behandlung haben Patienten mit pAVK ein erhöhtes Risiko für MACE und MALE. Welche Aussage ist richtig?**

- Jeder zweite pAVK-Patient verstirbt innerhalb von fünf Jahren aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse.
- Bei 50 % der Patienten mit einer chronischen Extremitätenischämie besteht die Erstbehandlung aus einer Amputation.
- Je schwerer die pAVK-Symptome oder je kleiner der ABI, desto höher das Risiko.
- Bei durchschnittlich 10 % aller revaskularisierten Patienten mit einer pAVK ist nach einem Jahr eine Amputation notwendig.
- Die Hälfte der revaskularisierten Patienten mit einer pAVK ist nach einem Jahr verstorben.

? **Welche Empfehlung zur antithrombotischen Therapie bei Patienten mit pAVK (LEAD) im ESC-Konsensuddokument 2021 zur antithrombotischen Therapie bei aortalen und peripheren arteriellen Gefäßerkrankungen ist falsch?**

- Asymptomatische Patienten müssen mit Thrombozytenaggregationshemmern behandelt werden.
- Zur Langzeitbehandlung von symptomatischen Patienten wird die Kombination aus Rivaroxaban 2,5 mg zweimal täglich und ASS 100 mg einmal täglich empfohlen, wenn kein erhöhtes Blutungsrisiko vorliegt.
- Nach einer chirurgischen Revaskularisation sollen Patienten mit Rivaroxaban plus ASS behandelt werden, wenn kein erhöhtes Blutungsrisiko vorliegt.
- Nach einer interventionellen Behandlung kann eine Dreifachtherapie aus ASS, Rivaroxaban und Clopidogrel gegeben werden, wenn kein erhöhtes Blutungsrisiko vorliegt.
- Bei Patienten mit einer polyvaskulären Erkrankung wird auch in der asymptomatischen Krankheitsphase die Kombination aus ASS und Rivaroxaban empfohlen.

? **Mit welcher NNT über einen Zeitraum von drei Jahren nach chirurgischer Revaskularisation konnte die Inzidenz von schweren kardiovaskulären Ereignissen (kombinierter Endpunkt) durch die Kombination von zweimal 2,5 mg Rivaroxaban und einmal 100 mg ASS gegenüber einer ASS-Monotherapie gesenkt werden?**

- 7
- 12
- 15
- 24
- 45

? **Welche Voraussetzungen zur Hämostase müssen erfüllt sein, damit Patienten im Anschluss an eine Revaskularisation mit dem VOYAGER-Regime behandelt werden können?**

- Drainagen müssen gezogen worden sein.
- Es dürfen keine postoperativen Nachblutungen vorliegen.
- Wundheilungsstörungen müssen ausgeschlossen sein.
- Im Anschluss an eine PTA dürfen keine Hämatome vorliegen.
- Alle Aussagen sind richtig.

? **Wie hoch war die Anzahl der gesamten Gefäßereignisse im Zeitraum von 28 Monaten nach der Revaskularisation bei den insgesamt 6.564 Patienten der VOYAGER-PAD-Studie?**

- 1.092 Ereignisse
- 1.614 Ereignisse
- 2.500 Ereignisse
- 3.100 Ereignisse
- 4.714 Ereignisse