

Diplomarbeit

**Antithrombotische Therapie bei peripherer  
arterieller Verschlusskrankheit  
Primäre und sekundäre Prävention**

eingereicht von

**Florian Knaller**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Otto-Loewi-Forschungszentrum, Lehrstuhl für Pharmakologie**

unter der Anleitung von

Priv.-Doz.<sup>in</sup> Mag.<sup>a</sup> Dr.<sup>in</sup> rer.nat. Petra Luschnig

Graz, am 28.02.2021

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 28.02.2021*

*Florian Knaller eh.*

## Danksagungen

Es ist ein Privileg, Medizin studieren zu dürfen und dabei spielt nicht nur die eigene Leistung, sondern auch die Unterstützung durch andere eine große Rolle. Ich möchte mich herzlich bei meiner Familie und meinen Freunden für den ständigen Rückhalt und die Motivation, die ich durch sie erfahren durfte, bedanken. Besonderer Dank gilt auch Frau Priv.-Doz.<sup>in</sup> Mag.<sup>a</sup> Dr.<sup>in</sup> rer.nat. Petra Luschnig, die mich mit ihrer Expertise auf engagierte und empathische Weise bei dieser Arbeit betreut hat.

# Inhaltsverzeichnis

Danksagungen .....	iii
Abkürzungen und deren Erklärung.....	vi
Zusammenfassung.....	vii
Abstract.....	viii
1 EINLEITUNG.....	1
1.1 Definition .....	1
1.2 Ätiologie .....	1
1.2.1 Pathogenese der Atherosklerose.....	1
1.2.2 Plaqueruptur .....	2
1.2.3 Risikofaktoren .....	2
1.2.4 Weitere Ursachen .....	3
1.3 Kreuzrisiko, Multiside artery disease.....	4
1.4 Epidemiologie.....	4
1.5 Symptome, Klinik .....	5
1.5.1 Untere Extremität.....	5
1.5.2 Obere Extremität.....	6
1.5.3 Stadieneinteilung .....	7
1.6 Diagnostik .....	7
1.6.1 Körperliche Untersuchung .....	7
1.6.2 Knöchel-Arm-Index, Ankle brachial index (ABI).....	8
1.6.3 Bildgebende Verfahren .....	10
1.7 Therapie .....	10
1.7.1 Konservative Therapie.....	10
1.7.2 Lumeneröffnende Interventionen .....	20
2 METHODEN.....	21

2.1	Literatursuche in medizinischen Datenbanken .....	21
2.2	Primärprävention .....	21
2.3	Sekundärprävention .....	22
3	ERGEBNISSE .....	23
3.1	Primärprävention .....	23
3.1.1	ASS zur Primärprävention kardiovaskulärer Ereignisse .....	23
3.1.2	ASS zur Primärprävention der PAVK.....	28
3.2	Sekundärprävention .....	30
3.2.1	Thrombozytenaggregationshemmer .....	30
3.2.2	Duale Thrombozytenaggregationshemmung.....	36
3.2.3	Antikoagulanzen .....	40
4	DISKUSSION .....	43
4.1	Primärprävention .....	43
4.2	Sekundärprävention .....	48
4.2.1	Monotherapie mit einem TAH .....	48
4.2.2	Duale Thrombozytenaggregationshemmung.....	49
4.2.3	Antikoagulanzen .....	50
5	LITERATURVERZEICHNIS.....	51

## Abkürzungen und deren Erklärung

ABI .....	ankle brachial index
ACS .....	Akutes Koronarsyndrom
ALI .....	acute limb ischemia
ASS .....	Acetylsalicylsäure
BOT .....	basalinsulinunterstützte orale Therapie
COX .....	Cyclooxygenase
CT .....	Computertomografie
DAPT .....	dual antiplatelet therapy
DSA .....	digitale Subtraktionsangiografie
ESC .....	European Society of Cardiology
HDL .....	high density lipoprotein
KHK .....	Koronare Herzkrankheit
LDL .....	low density lipoprotein
MACE .....	major adverse cardiac events
MALE .....	major adverse limb events
MI .....	Myokardinfarkt
MR .....	Magnetresonanztomografie
MSAD .....	multiside artery disease
NO .....	Stickstoffmonoxid
PAVK .....	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PPI .....	Protonenpumpeninhibitor
PTA .....	perkutane transluminale Angioplastie
RAAS .....	Renin Angiotensin Aldosteron System
RCT .....	randomized controlled trial
TAH .....	Thrombozytenaggregationshemmer
TBI .....	toe brachial index
TIA .....	transitorische ischämische Attacke

## Zusammenfassung

**Einleitung:** Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) ist durch einen eingeschränkten Blutfluss in peripheren Arterien charakterisiert. Betroffen sind vorwiegend die unteren Extremitäten, wobei sich u.a. Symptome wie ischämische Muskelschmerzen (*Claudicatio intermittens*) oder Gewebsdefekte (Nekrose, Gangrän) entwickeln. In etwa 95 % der Fälle bildet Atherosklerose die Ursache für den verminderten Blutfluss, deshalb ist neben einem entsprechenden Risikofaktorenmanagement die antithrombotische Therapie ein wichtiger Bestandteil der Behandlung.

**Methoden:** Folgende Fragestellungen werden in dieser Diplomarbeit behandelt: i) Weist eine antithrombotische Primärprophylaxe durch Acetylsalicylsäure (ASS) einen Nutzen auf? ii) Welche ist die bestmögliche Form einer antithrombotischen Sekundärprophylaxe bei Patienten mit manifester PAVK? Hierfür wurde eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken Pubmed und Embase durchgeführt.

**Ergebnisse:** In der Primärprävention zeigt ASS nur begrenzte Effekte, wie z.B. eine reduzierte Rate an Myokardinfarkten, ischämischen Insulten und transitorisch ischämischen Attacken. Diese Ergebnisse basieren allerdings auf älteren Studien und konnten in aktuellen Untersuchungen nicht im gleichen Maße nachgewiesen werden. Durchwegs wird aber von erhöhten Blutungsraten und unveränderter Gesamtmortalität berichtet, weshalb der Einsatz von ASS zur Primärprävention kardiovaskulärer Ereignisse keineswegs generell zu empfehlen ist. Im Bereich der Sekundärprävention kann zu einer Monotherapie mittels ASS oder Clopidogrel geraten werden. Eine duale Thrombozytenaggregationshemmung bietet nur geringe zusätzliche Vorteile, erhöht aber das Blutungsrisiko. Die Kombination aus Rivaroxaban und ASS zeigt eine deutlich verringerte Rate an kardiovaskulären Ereignissen verglichen mit der ASS-Monotherapie, durch das erhöhte Blutungsrisiko bei Kombinationstherapie sind jedoch weitere Untersuchungen nötig.

**Diskussion:** Zur Primärprävention bestehen sehr unterschiedliche Empfehlungen der Fachgesellschaften, was den bestehenden Forschungsbedarf hervorhebt. Rivaroxaban + ASS könnte in Zukunft für Patienten mit moderatem Blutungsrisiko zur Sekundärprophylaxe kardiovaskulärer Ereignisse empfohlen werden.

## Abstract

**Introduction:** Peripheral arterial disease is a vascular disease where narrowed arteries lead to reduced blood flow and which mainly affects the lower extremities. This insufficient blood supply results in leg pain while walking (claudication) and can further lead to severe tissue defects such as necrosis or gangrene. In about 95% of the cases, atherosclerosis is the cause of peripheral arterial disease. Therefore, it is important to reduce modifiable risk factors and to find the best possible antithrombotic treatment strategy.

**Methods:** This thesis addresses the following questions: i) Is there an advantage by the use of acetylsalicylic acid (ASS) in the primary prevention of peripheral arterial disease? ii) What is the best possible antithrombotic treatment in patients with pre-existing peripheral arterial disease? To answer these questions, a systematic literature research in the databases Pubmed and Embase was conducted.

**Results:** ASS shows only little benefit in the primary prevention of major adverse cardiac events. Some older trials demonstrated a reduction in the number of myocardial infarctions, ischemic strokes, and transient ischemic attacks while recent investigations do not support these findings. However, increased bleeding rates and unchanged all-cause mortality are consistently reported, therefore the use of ASS for primary prevention of cardiovascular events should be limited to a small number of patients with low risk of bleeding. For secondary prevention ASS or clopidogrel can be recommended. Whereas dual antiplatelet therapy showed little or no further advantages over monotherapy while increasing the risk of bleeding. The combination of Rivaroxaban and ASS, though, demonstrated a significant reduction of adverse cardiovascular events compared to ASS-monotherapy. Due to the increased risk of bleeding with combination therapy further research has to be done.

**Discussion:** Recommendations concerning primary prevention differ widely among various professional societies which highlights the great need of further research. Rivaroxaban + ASS is a promising approach for future treatment strategies in selected high-risk patients with a moderate risk of bleeding.



# 1 EINLEITUNG

## 1.1 Definition

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) bezeichnet ein Krankheitsbild, bei welchem der arterielle Blutfluss in den peripheren Arterien eingeschränkt ist. Es bestehen Stenosen bzw. Okklusionen des Gefäßlumens, welche in 95% der Fälle auf dem Prozess der Atherosklerose beruhen. Atherosklerose tritt grundsätzlich in verschiedensten arteriellen Stromgebieten des Körpers auf und kann sich neben der PAVK auch als koronare Herzkrankheit (KHK) oder als zerebrovaskuläre Gefäßerkrankung präsentieren [1,2]. Von der PAVK sind vor allem die Arterien der unteren Extremitäten betroffen, wobei neben den großen peripheren Gefäßen auch kleinere Arterien beteiligt sein können [1,3]. Je nach Ausprägungsgrad leiden die betroffenen Patienten unter „*Claudicatio intermittens*“, das als „unterbrochenes Hinken“ übersetzt werden kann und auch zur Bezeichnung „Schaufensterkrankheit“ geführt hat. Schwere Formen der PAVK werden als kritische Extremitätenischämie bezeichnet und zeigen Symptome wie z.B. ischämische Ruheschmerzen, Ulcera oder Gangrän [1].

## 1.2 Ätiologie

### 1.2.1 Pathogenese der Atherosklerose

Das Endothel bildet die innerste Schicht der Arterien und stellt eine wichtige Abgrenzung zum thrombogenen, subendothelialen Gewebe dar, es schützt die Gefäßwand vor Entzündung und Thrombose und ist außerdem für die Regulation des Gefäßtonus verantwortlich. Wesentlich für die Entstehung von atherosklerotischen Läsionen ist das Zustandekommen einer endothelialen Dysfunktion und der Akkumulation von cholesterinreichen Low-Density-Lipoproteinen (LDL) im subendothelialen Gewebe. Im weiteren Verlauf steht ein Entzündungsprozess im Mittelpunkt der Atheroskleroseentstehung. Als bekannte Risikofaktoren gelten Dyslipidämie, arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, genetische Prädisposition und Rauchen [4–7].

Der initiale Schritt der Atherosklerosebildung erstreckt sich über viele Jahre und besteht in der Einlagerung von LDL in die Intima. Die Low-Density-Lipoproteine werden dort oxidiert und enzymatisch verändert, oxidierte LDL-Partikel stellen einen

Reiz für die Adhäsion und Infiltration durch Leukozyten dar. Es beginnt ein Entzündungsprozess, wobei die durch Chemokine herbeigeführten Monozyten das oxidierte LDL phagozytieren. Aufgrund des speziellen Rezeptors (Scavenger-Rezeptor A), der die Aufnahme in die Makrophagen vermittelt, findet keine negative Rückkoppelung statt und es kommt zur Überladung der Makrophagen. Die mit LDL überfüllten Makrophagen entwickeln sich zu Schaumzellen (foam cells), die ihrerseits, durch Chemokinfreisetzung, glatte Muskelzellen aus der Media einwandern lassen und diese zur Proliferation und Bildung von extrazellulärer Matrix anregen. Dadurch bildet sich eine Plaque, die im Kern reich an Lipiden ist und als Deckschicht eine Bindegewebsschicht aus den Proteoglykanen und Kollagenen der Myozyten aufweist (fibrous cap). Diese Plaque kann unterschiedlich stark kalzifizieren und führt bei Größenzunahme zur Obstruktion des Gefäßlumens [7].

### **1.2.2 Plaqueruptur**

Die vorhandenen Makrophagen und T-Lymphozyten unterhalten den Entzündungsprozess in der Läsion. T-Lymphozyten produzieren dabei Interferon- $\gamma$ , das die Bindegewebssynthese der Myozyten hemmt. Aufgrund des verringerten Bindegewebsanteils entsteht eine Instabilität der Plaque. Instabile Plaques mit dünner Deckschicht sind besonders rupturgefährdet und werden häufig als Auslöser für akute kardiovaskuläre Ereignisse (Myokardinfarkt etc.) beobachtet, wobei das thrombogene Innere der Plaque mit dem Blut in Kontakt kommt und es zur Thrombosierung des arteriellen Gefäßlumens kommen kann. Beim Vorgang der Erosion beobachtet man, dass die Plaqueoberfläche ein fehlendes Endothel aufweist und somit, wie bei der Plaqueruptur, die glatten Muskelzellen, Proteoglykane und Kollagene exponiert sind. Das kann die Aktivierung von Thrombozyten bewirken und somit ebenfalls zum abrupten Verschluss des Lumens führen. Ruptur und Erosion können auch klinisch inapparent verlaufen, wiederkehrend führen sie im Sinne eines „negativen arteriellen remodeling“ zum Wachstum der Plaques [5,7–9].

### **1.2.3 Risikofaktoren**

Eine hohe Konzentration von LDL-Cholesterin stellt einen wesentlichen Risikofaktor für die Entstehung von Atherosklerose dar. Ebenso soll eine hohe Triglyzeridkonzentration durch Apolipoprotein C3 hältige Lipoproteine (z.B. VLDL)

eine ursächliche Rolle spielen. High-Density Lipoproteine (HDL) zeigen dagegen einen schützenden Effekt, sie organisieren den reversen Cholesterintransport [5].

Einen weiteren wichtigen Risikofaktor stellt der arterielle Hypertonus dar, dieser führt zu einer erhöhten Gefäßwandspannung und kann Reparaturmechanismen beeinträchtigen. Das geschädigte Endothel produziert weniger Stickstoffmonoxid (NO), welches jedoch wesentliche vasodilatatorische, antiinflammatorische und antithrombotische Wirkungen auf die Gefäßwand hat. Weiters kann Angiotensin II als Effektor des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) die endotheliale Funktion verändern, was die Adhäsion von Leukozyten begünstigt und somit den Entzündungsprozess unterstützt [5,7,10].

Das Vorhandensein eines Diabetes mellitus wird meist von einem metabolischen Syndrom bzw. einer Dyslipidämie begleitet und führt daher zu den oben beschriebenen Prozessen. Zusätzlich wirkt sich Insulin bzw. der Hyperinsulinismus auf Makrophagen aus, welche sich dann rascher zu Schaumzellen umwandeln. Ein Diabetes mellitus beschleunigt dadurch die Weiterentwicklung vorhandener Atheroskleroseherde und erhöht damit das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse [5,11].

Zigarettenkonsum bewirkt eine zusätzliche Entzündungsreaktion durch die der Anstieg mehrerer Entzündungsmarker (CRP, IL-6, TN $\alpha$ ) beobachtet werden kann. Weiters wird die Vasodilatation herabgesetzt, was vermutlich auf einer verminderten Stickstoffmonoxid Verfügbarkeit beruht. Außerdem bewirkt Rauchen erhöhte Fibrinogenspiegel, reduziert die Fibrinolyseaktivität und verstärkt die Oxidation von LDL. Rauchen begünstigt die Entstehung von Atherosklerose somit auf verschiedenste Weise [5,12–19].

#### **1.2.4 Weitere Ursachen**

Seltene Ursachen für den verminderten Blutfluss in den Arterien müssen grundsätzlich auch bedacht werden. Sie sind für etwa 5% der Fälle verantwortlich. Dazu zählen u.a. Vaskulitiden (Thrombangiitis obliterans, Risenzellerarteriitis, Takayasu-Arteriitis etc.), kongenitale oder erworbene Gefäßmissbildungen, Kompressionssyndrome, fibromuskuläre Dysplasie, zystische Adventia-degeneration, Gefäßtumore, Traumata und Strahlenschäden [1,11].

### **1.3 Kreuzrisiko, Multiside artery disease**

Rund 10-15% der an KHK erkrankten Patienten haben mit weiteren Atherosklerosemanifestationen zu rechnen. PAVK-Patienten hingegen leiden in 60-70% der Fälle an weiteren Läsionen. Unter Kreuzrisiko versteht man die deutlich erhöhte Wahrscheinlichkeit, ein kardiovaskuläres Ereignis in einem weiteren Gefäßsystem aufzuweisen, wenn bereits eine entsprechende Gefäßerkrankung besteht. Im Vergleich mit der Gesamtpopulation haben Patienten mit einer diagnostizierten PAVK ein 4-fach erhöhtes Risiko, einen Myokardinfarkt und ein 2-3-fach erhöhtes Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden [1,20]. Trotz des deutlich erhöhten Risikos, dem Patienten mit multiplen Atheroskleroseläsionen (Multiside artery disease) ausgesetzt sind, scheinen diese von einer intensivierten Therapie nicht zu profitieren [20,21]. Deshalb sollte kein generelles Screening auf weitere Gefäßerkrankungen an PAVK-Patienten durchgeführt werden. Jedoch empfiehlt es sich, besonders auf Symptome und klinische Zeichen zu achten und bei begründetem Verdacht weitere Untersuchungen anzuschließen. Große Bedeutung kommt auch einem konsequenten Risikofaktoren-Management zu [1]. Außerdem sollten bei Patienten, die vor einer vaskulären Intervention stehen, entsprechende Untersuchungen durchgeführt werden, um verborgene weitere vaskuläre Erkrankungen zu erkennen und gegebenenfalls zu therapieren [20].

### **1.4 Epidemiologie**

Die PAVK ist die häufigste arterielle Gefäßkrankheit, ihre Prävalenz variiert je nach Region und Alter der untersuchten Population. Grundsätzlich steigt die Prävalenz mit zunehmendem Alter stark an. In jüngeren Populationen erkranken Männer häufiger als Frauen, bei den über 75-Jährigen sind jedoch mehr Frauen als Männer betroffen [22,23]. In einer in Deutschland durchgeführten epidemiologischen Studie an > 65-Jährigen fand sich eine Prävalenz von rund 18% (definiert als ankle-brachial-index < 0,9) [24]. Weltweit ist ein starker Anstieg an PAVK-Patienten zu beobachten, was durch das allgemeine Bevölkerungswachstum, die steigende Anzahl an Diabetikern, die höhere Lebenserwartung und den Zuwachs an Rauchern in Entwicklungsländern erklärt wird [22]. Die Morbidität, basierend auf internationalen Untersuchungen, wird mit 2,4 %/Jahr (vgl. KHK: 1,8 %/Jahr) angegeben [23].

## 1.5 Symptome, Klinik

Das Vorhandensein einer PAVK, diagnostiziert über einen reduzierten ABI (siehe 1.6), führt nicht zwangsläufig zu Symptomen. Das liegt daran, dass Kollateralkreisläufe die Blutversorgung übernehmen können und grundsätzlich erst hochgradige Obstruktionen Symptome herbeiführen. Ein großer Teil der PAVK-Patienten verspürt daher keine typischen Krankheitszeichen, jedoch korreliert ein pathologischer ABI mit einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität [1,23,25,26].

Bei symptomatischen Patienten finden sich an der betroffenen Extremität belastungsabhängige, ischämische Muskelschmerzen bis hin zu Ruheschmerzen, Kälte- und Schwächegefühl sowie unter Umständen Gewebsdefekte wie Nekrosen und Gangrän [23].

Das Leitsymptom ist ein typischer Schmerz in den betroffenen Extremitäten, welcher unter Belastung auftritt und sich auf eine bestimmte Muskelgruppe distal der Stenose projiziert. In Ruhe verschwindet der Schmerz rasch wieder, kann aber durch erneute Belastung, wie durch das Gehen einer bestimmten Strecke, reproduziert werden. Dieser reproduzierbare, belastungsabhängige, ischämische Muskelschmerz, welcher die Betroffenen zur Unterbrechung ihres Ganges zwingt, wird als *Claudicatio intermittens* bezeichnet [11].

In fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung finden sich trophische Störungen und Wundheilungsstörungen. Oft sind es nur kleine Verletzungen im Fußbereich, welche durch die reduzierte Blutzufuhr nicht abheilen können, es bilden sich ischämische Ulzerationen. Ebenfalls kommt es bei ausgeprägten Formen der PAVK zur fokalen Hautblässe, die minderdurchblutete Haut kann in weiterer Folge nekrotisieren und sich zum Gangrän entwickeln. Besonders gefährdet Nekrose oder Gangrän zu entwickeln, sind druckexponierte Stellen, was besonders bettlägerige Patienten betrifft [11,27,28].

### 1.5.1 Untere Extremität

Patienten mit Läsionen im Bereich der Aorta oder den *Aa. iliacaes* empfinden die besagten Beschwerden in Gesäß, Hüfte und/oder den Oberschenkeln. Es liegt ein Pulsdefizit in den Leistenarterien und distal davon vor, bei ausgeprägten bilateralen

Stenosen bzw. Stenosen der Aortenbifurkation kann es zum Leriche-Syndrom kommen, welches die Trias aus erektiler Dysfunktion, beschriebenen Pulsdefiziten und ischialgiformen Schmerzen darstellt. Bei Einengungen in der *A. femoralis* oder *A. poplitea* ist v.a. die Wadenmuskulatur betroffen und es findet sich ein Pulsdefizit ab der Kniekehle (*A. poplitea*). Dies ist die häufigste Lokalisationsform der PAVK. Sind die Unterschenkel- oder Fußarterien betroffen, verspüren die Patienten die Schmerzen an der Fußsohle und die Fußpulse sind nicht oder nur stark reduziert tastbar. Die anatomische Einteilung erfolgt also in 3 Etagen (aortoiliakaler Typ, Oberschenkeltyp, peripher Typ), wobei nicht nur eine, sondern auch mehrere Etagen betroffen sein können [11,27].

Weiters kann es in schweren Fällen zum ischämischen Ruheschmerz kommen. Patienten verspüren dabei belastungsunabhängige Schmerzen, meist im Vorfußbereich, welche durch das Hochlagern der Beine verstärkt werden. Besserung stellt sich in Positionen ein, in welchen die Durchblutung durch die Schwerkraft unterstützt wird, so lassen Patienten die Beine gerne aus dem Bett hängen und gehen paradoxerweise (vgl. *Claudicatio intermittens*) gerne ein paar Schritte. Besteht eine chronisch starke Einschränkung der Durchblutung, kann es zur Überlagerung durch ischämisch neuropathische Schmerzen kommen (brennend, pochend, einschießend). In diesen Fällen sollte eine Abgrenzung zur diabetischen Polyneuropathie erfolgen [27,29].

### **1.5.2 Obere Extremität**

Weitaus seltener ist die Manifestation der PAVK an der oberen Extremität, nur rund 10% der PAVK-Patienten zeigen Symptome in diesem Bereich, hier muss verstärkt an alternative Ursachen (siehe Kapitel 1.2.4) gedacht werden. Sind die Fingerarterien betroffen, spricht man vom digitalen Typ, dabei finden sich extreme Kälteempfindlichkeit sowie Rhagaden, Nekrosen, Paronychien und Wachstumsstörungen der Fingernägel. Als Alternativursachen kommen Vibrationstraumen und Erkrankungen, die auch ein sekundäres Raynaud-Phänomen auslösen, können in Frage (Systemische Sklerose, Thrombangitis obliterans etc.). Der digitale Typ ist die häufigste Lokalisationsform an der oberen Extremität. Zeigt die Armmuskulatur nach längerer Belastung oder Überkopfarbeiten übermäßige Ermüdung, so kann es sich um eine PAVK der Arterien im Schulterbereich handeln (Schultertyp). Als

Ursache für den Schultertyp kommt eine Obstruktion der *A. subclavia* oder *axillaris* in Frage, diese zeigt sich weiters durch fehlende Armpulse und eine Blutdruckseitendifferenz ( $\geq 30\text{mmHg}$ ). Eine Sonderform stellt hierbei das Subclavian-Steal-Syndrom dar, bei einem Verschluss der *A. subclavia*, proximal des Abgangs der *A. vertebralis*, kommt es bei vermehrtem Blutbedarf im Arm (muskuläre Tätigkeit) zur retrograden Perfusion der *A. vertebralis* und somit zu neurologischen Symptomen wie Schwindel und Sehstörungen. In seltenen Fällen kann es auch zu einem Aortenbogensyndrom kommen, wobei die Verengung direkt am Abgang der Gefäße aus dem Aortenbogen lokalisiert ist. Hier ist die Ursache meist Atherosklerose, seltener ist dies syphilitisch oder vaskulitisch bedingt. Die Symptome ähneln jenen des Schultertyps, können jedoch auch beidseitig vorkommen [23].

### 1.5.3 Stadieneinteilung

Anhand des Schweregrads der Erkrankung wird die PAVK in 4 klinische Stadien eingeteilt. Die etablierte Gliederung nach Fontaine-Ratschow orientiert sich dabei an den beschriebenen Symptomen:

- I. Keine Symptome (lediglich pathologischer ABI)
- II. *Claudicatio intermittens* ab einer Gehstrecke von:
  - a.  $> 200\text{ m}$
  - b.  $< 200\text{ m}$
- III. Ischämischer Ruheschmerz
- IV. Zusätzlich Nekrose/Gangrän/Ulkus

Stadium III und IV werden auch als kritische Extremitätenischämie bezeichnet [11].

## 1.6 Diagnostik

### 1.6.1 Körperliche Untersuchung

Nach einer zielgerichteten Anamnese, welche die oben beschriebenen Risikofaktoren und Symptome berücksichtigen sollte, steht am Beginn der Diagnostik die klinische Untersuchung. Bei der Inspektion sollte auf die Hautfarbe, -temperatur, trophische Störungen sowie auf Nekrosen und Gangrän geachtet werden. Bereits in diesem ersten Schritt soll auf Symptome wichtiger Differentialdiagnosen Rücksicht genommen werden. So finden sich bei einer

Neuropathie Hautveränderungen im Sinne einer warmen, trockenen, rosigen Haut, während PAVK-Patienten typischerweise atroph, blasse, livide, kühle Haut und wenig behaarte Zehen aufweisen. Die Fußsohle weist bei Neuropathie typischerweise ausgeprägte Hyperkeratose, Ulzerationen und Druckstellen auf, bei PAVK ist diese oft in Falten abhebbar. Eine allgemeine muskuläre Atrophie spricht eher für das Vorliegen einer PAVK, von einer Neuropathie Betroffene zeigen typischerweise atrophe *Mm. interossei* und Krallenzehen [1,11].

Im nächsten Schritt soll eine Palpation der Pulse seitenvergleichend von der Leiste bis zur Fußregion stattfinden (*A. femoralis*, *A. poplitea*, *A. dorsalis pedis* und *tibialis posterior*). Ein Pulsverlust findet sich erst ab einem Stenosegrad  $> 90\%$ . Zusätzlich soll eine Auskultation (systolisches Strömungsgeräusch ab einer Lumeneinengung  $> 60-70\%$ ) der besagten Regionen stattfinden. Erst dadurch erreicht die klinische Untersuchung eine Sensitivität von rund  $70\%$  sowie eine Spezifität von  $40\%$  [1,11].

### **1.6.2 Knöchel-Arm-Index, Ankle brachial index (ABI)**

Der ABI gibt das Verhältnis des arteriellen Druckes am Knöchel zu jenem am Oberarm an. Er stellt den Quotienten aus dem niedrigsten am Knöchel gemessenen Blutdruck und dem mittleren an den Armen gemessenen Blutdruck dar. Die Messung an den Knöcheln erfolgt dabei mit einer herkömmlichen Blutdruckmanschette sowie einer Doppler-Sonde und wird für jedes Bein separat durchgeführt. Gemessen wird der systolische Blutdruck an der *A. tibialis posterior* sowie an der *A. dorsalis pedis*, wobei der niedrigere Wert in die Berechnung einfließt. Die Messung an den Oberarmen erfolgt in klassischer Form nach Riva Rocci. Die beiden Messergebnisse werden gemittelt, es sei denn, die Blutdruckdifferenz beträgt mehr als  $10\text{ mmHg}$ , dann wird der höhere Wert in die Formel eingetragen. Es ergibt sich ein dimensionsloser Wert und die Messung sollte nach 15 Minuten Ruhe in liegender Position durchgeführt werden [1,11].

Ein  $\text{ABI} < 0,9$  kann als Beweis für das Vorliegen einer PAVK angesehen werden. Zusammen mit der Anamnese und klinischen Untersuchung erreicht die Messung des ABI eine Sensitivität von über  $90\%$  und eine Spezifität von fast  $100\%$  zur Erkennung einer PAVK [1,30,31].



Auch anhand des ABI kann die Erkrankung in Schweregrade eingeteilt werden:

- > 1,3 falsch hohe Werte (Verdacht auf Mediasklerose)
- > 0,9 Normalbefund
- 0,75 - 0,9 leichte PAVK
- 0,5 – 0,75 mittelschwere PAVK
- < 0,5 schwere PAVK (kritische Ischämie) [1]

Rund 90 % der Typ-2-Diabetiker leiden an einer Mönckeberg-Mediasklerose, dabei sind die Arterien nicht ausreichend komprimierbar, weshalb falsch hohe Werte gemessen werden. Weiters sind auch bei peripheren Ödemen oder einem Fibularisbein, falsch erhöhte Werte zu messen. Letzteres bezeichnet eine anatomische Variation, wobei die *A. tibialis anterior* und *posterior* hypoplastisch ausgebildet sind und der gesamte Blutfluss durch die *A. fibularis* verläuft [1,32]. Als Alternativen bei falsch hohen Werten stehen dann die Messung des Großzehen-Arm-Index (toe-brachial-index, TBI) oder der Pulsatilitätsindex nach Gosling zur Verfügung. Der Großzehen-Blutdruck wird an den Digitalarterien mittels Photoplethysmografie oder Laserdoppler gemessen, die Digitalarterien sind weniger anfällig für eine Mediasklerose. Als pathologisch werden TBI-Werte < 0,7 angesehen (vgl. 0,9 ABI). Der Pulsatilitätsindex nach Gosling berechnet sich aus den Dopplerfrequenzparametern (max. – min. Fluss/mittleren Fluss), ab einem Wert < 1,2 spricht man hierbei von kritischer Extremitätenischämie [1,11,33].

Weiters sollte eine erneute Bestimmung des ABI nach körperlicher Belastung stattfinden, dadurch werden zusätzlich die Claudicatio-Symptome objektiv erfasst und auch der Therapieerfolg kann gemessen werden. Wenn möglich, sollen die Patienten auf einem Laufband bzw. einer geraden Fläche gehen (Alternative: wiederholte Plantarflexion/Zehenspitzenstand), dabei werden die schmerzfreie und maximale Gehstrecke ermittelt. Anschließend soll der ABI gemessen werden, ist dieser um mehr als 20 % reduziert, im Vergleich zum in Ruhe gemessenen ABI, so gilt dies als beweisend für eine PAVK. Der Belastungstest ist außerdem bei der Abgrenzung von Differentialdiagnosen hilfreich. Typischerweise klingen die Schmerzen bei PAVK sehr rasch nach Beendigung der Belastung wieder ab, hingegen kommt es bei arthrotischen Ursachen oder neurologischen Erkrankungen, wie einer Spinalkanalstenose oder Nervenwurzelkompression, venöser Claudicatio

oder einem Kompartmentsyndrom, nur langsam zur Besserung bzw. sind die Schmerzen hier auch oft noch in Ruhe vorhanden [1,11].

### **1.6.3 Bildgebende Verfahren**

Die farbkodierte Duplexsonografie dient dem Einblick in die individuelle Anatomie der Patienten sowie der Lokalisierung der Stenose und der Vorbereitung auf operative oder endovaskuläre Rekanalisationen. Sie stellt das Mittel der Wahl zur Bildgebung der Aorta und der Beinarterien dar, wobei die Qualität der Untersuchung stark vom Gerät und den Fähigkeiten der Untersuchenden abhängig ist. Die Farbduplexsonografie ist außerdem hilfreich beim Ausschluss von weiteren Differentialdiagnosen, so können Vaskulitiden, Kompressionssyndrome, Aneurysmen oder eine zystische Adventitiadegeneration erkannt werden. Nicht zuletzt können hämodynamische Messungen hilfreich sein, wenn beispielsweise das Vorliegen einer Mediasklerose, die ABI-Messung verhindert (siehe Kapitel 1.6.2). Sind die Ergebnisse der Duplexsonografie nicht ausreichend, stehen im Weiteren noch Untersuchungen mittels CT (Computertomografie), MR (Magnetresonanztomografie) oder DSA (digitaler Subtraktionsangiografie) zur Verfügung [1,11].

## **1.7 Therapie**

Grundsätzlich stehen die konservative Therapie, welche v.a. auf einer Risikofaktorenmodifikation beruht, sowie in weiterer Folge Revaskularisationen zur Verfügung. Die Therapie soll stadiengerecht erfolgen, für alle Stadien ist eine Reduktion der Risikofaktoren anzustreben, im Stadium II stehen eine Verbesserung der Gehleistung und der Lebensqualität im Vordergrund, bei PAVK-Patienten im Stadium III und IV soll der Erhalt der Extremitäten, die Reduktion der Schmerzen und der Aufbau einer gewissen Lebensqualität angestrebt werden [1].

### **1.7.1 Konservative Therapie**

Raucherentwöhnung, gesunde Ernährung, regelmäßiges physisches Training, Gewichtsreduktion, pharmakologische Blutdruck- und Lipidsenkung, ggf. eine antithrombotische Therapie und optimales Management eines möglichen Diabetes mellitus sollen angestrebt werden [20].

### **1.7.1.1 Nichtmedikamentöse Maßnahmen**

Diätische Maßnahmen sind für Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko von Nutzen, allgemein kann die Empfehlung für eine mediterrane Kost ausgesprochen werden. Konkret bedeutet dies die Reduktion von gesättigten Fettsäuren, Transfetten, rotem Fleisch und zuckerhaltigen Nahrungsmitteln. Hingegen sollte sich der Speiseplan auf Fisch, fettarme Milchprodukte, pflanzliche Öle, Gemüse und Vollkorngetreide konzentrieren. Für Hypertoniker wird außerdem eine maximale Natriummenge von 2,4 g/Tag empfohlen [34–36]. Die ESC (European Society of Cardiology) empfiehlt: gesättigte Fettsäuren sollen maximal 10 % der täglich zugeführten Energiemenge ausmachen, es sollen möglichst wenig gesättigte Transfette konsumiert werden, sowie 30-45 g Ballaststoffe/Tag, 200 g Obst/Tag, 200 g Gemüse/Tag, und 2-mal pro Woche Fisch (einer davon fettreich) gegessen werden. Die Salzzufuhr sollte auf 5 g/Tag beschränkt werden, was einer Natriummenge von weniger als 2 g/Tag entspricht [36–38].

Ergotherapie bzw. regelmäßiges körperliches Training bewirkt eine Gewichtsreduktion, Lipidsenkung, Blutdruckreduktion, verbessert eine mögliche diabetische Stoffwechsellage und fördert die Kollateralenbildung [11,36]. Empfohlen werden hierzu 3-4 Trainingseinheiten pro Woche zu je 40 Minuten, von moderater bis erhöhter Intensität. Grundsätzlich sollten alle erwachsenen Personen rund 2,5 Stunden pro Woche mäßig anstrengenden Sport betreiben. Alternativ können auch 75 Minuten intensives Training in mehreren mindestens 10 Minuten dauernden Einheiten absolviert werden [35,36]. Indiziert ist körperliches Training bei PAVK-Patienten im Stadium I und II, nicht durchgeführt werden soll es bei Patienten im Stadium II, welche die Belastung schlecht kompensieren können, sowie in den Stadien III und IV [11].

Rauchen gilt als etablierter Risikofaktor für die Entstehung von Atherosklerose (siehe Kapitel 1.2.1). Gelingt es den Patienten aufzuhören, erreichen diese bereits nach einigen Monaten Verbesserungen ihrer vaskulären Situation und nach 3-5 Jahren sind sie hinsichtlich ihres kardiovaskulären Risikos mit Nichtrauchern gleichzusetzen [36]. Die Raucherentwöhnung kann über das 5A-System umgesetzt werden: „ask about tobacco use, advise quitting, assess readiness to quit, assist smokers ready to quit, arrange follow-up“ [39,40]. Konkrete Hilfe (assist smokers) kann den Rauchern durch entsprechende Gespräche sowie pharmakologische

Therapie geboten werden. Im Gespräch sollen zu erwartende Schwierigkeiten direkt angesprochen werden, Nikotinentzugssyndrome haben ihren Höhepunkt rund 3 Tage nach dem Beginn der Nikotinkarenz und flachen im Laufe der folgenden Wochen ab. Typisch sind u.a. gesteigerter Appetit, Gewichtszunahme, Stimmungsschwankungen, Unruhe, Ängstlichkeit, Konzentrationsschwäche und Schlaflosigkeit. Weiters empfiehlt es sich, ein bestimmtes Datum für den Rauchstopp mit den Patienten zu vereinbaren. Als pharmakologische Therapie wird entweder Vareniclin oder eine kombinierte Nikotinersatztherapie (langwirksames Pflaster + kurzwirksamer Kaugummi) empfohlen [40,41].

#### **1.7.1.2 HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statine)**

Die aktuellen ESC-Guidelines empfehlen eine Statintherapie für alle PAVK-Patienten. Dabei sollen alle Patienten auf einen LDL-Cholesterin Zielwert von < 70 mg/dl eingestellt werden bzw. soll bei jenen, deren Ausgangswert zwischen 70 und 135 mg/dl liegt, eine Senkung auf 50 % des Ausgangswertes angestrebt werden [20]. Auch die deutsche S3-Leitlinie unterstützt die Empfehlung einer generellen Statintherapie bei PAVK [1]. Weiters wird ein Cochrane Review zitiert, wonach eine Statintherapie auch in der Primärprophylaxe einen Nutzen aufweist. Dabei wurde bei Patienten ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen, jedoch mit erhöhtem Risikoprofil, eine Statintherapie gegen Placebo/Standardtherapie getestet. Diese Studie ergab eine Reduktion der Gesamtmortalität sowie eine verminderte Rate an schweren kardiovaskulären Ereignissen und Revaskularisationen ohne wesentliches Auftreten von Nebenwirkungen [1,42].

Die Wirkung der Statine beruht auf einer Hemmung der zellulären Cholesterinbiosynthese, es wird der geschwindigkeitsbestimmende Schritt, die Umwandlung von 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym A in Mevalonat kompetitiv gehemmt. Dadurch wird der intrazelluläre Cholesteringehalt gesenkt, was die Aufnahme von LDL-Cholesterin aus dem Blutplasma steigert. Es resultiert eine Senkung des LDL-Cholesterins sowie des Gesamtcholesterins im Plasma, ferner eine leichte Reduktion der Triglyceridspiegel und eine geringe Steigerung des HDL-Anteils [43]. Als wichtigste Nebenwirkung der Statine sind Myalgien bis hin zu Myopathien mit Rhabdomyolyse, stark erhöhten Creatinkinase-Werten und möglichem akuten Nierenversagen zu nennen. Diese sind bei einer Monotherapie mit Statinen sehr selten (0,025%), die Wahrscheinlichkeit steigt jedoch bei

Kombinationstherapie mit Arzneimitteln, die denselben metabolischen Weg aufweisen wie z.B. Gemfibrozil (Rhabdomyolyse in 1-5% der Fälle), Clarithromycin, Erythromycin, HIV-Protease-Inhibitoren u.a. Letzteren kommt besondere Bedeutung zu, da HIV-Patienten ein erhöhtes Aufkommen von Atherosklerose zeigen, Simva- und Lovastatin sind allerdings bei Einnahme von Protease-Inhibitoren kontraindiziert [43].

### **1.7.1.3 Antihypertensiva**

Die deutsche S3-Leitlinie und die Empfehlungen der ESC stimmen diesbezüglich überein, eine Blutdrucksenkung reduziert die kardiovaskuläre Mortalität bei hypertonen PAVK-Patienten wesentlich [1,20,44]. Der Zielblutdruckwert wird mit < 140/90 mmHg angegeben, dabei kommen verschiedene Substanzgruppen in Frage, wobei sich keine eindeutig bevorzugen lässt [1]. ACE-Inhibitoren/Sartane scheinen durch ihren vasodilatatorischen Effekt zusätzlich die maximale und schmerzfreie Gehstrecke zu verlängern, dazu ist die Studienlage jedoch nicht völlig eindeutig [20,45,46]. Der Kalziumkanalblocker Verapamil zeigte in einer kleinen Studie ebenfalls Verbesserungen der maximalen und schmerzfreien Gehstrecke [20,47]. Unter den Beta-Blockern erzielten Metoprolol und besonders Nebivolol neben einer Blutdrucksenkung ebenfalls eine Verlängerung der schmerzfreien Gehstrecke [20,48].

Praktisch sollte bei PAVK-Patienten auch bereits ab einer Hypertonie Grad I mit einer pharmakologischen Blutdrucksenkung begonnen werden [49]. Es empfiehlt sich, mit einer Kombination aus ACE-Hemmer/AT1-Antagonist und Kalziumkanalblocker/Diuretikum in Form einer Tablette zu beginnen. Sollte dies nicht ausreichen, wird zur Tripeltherapie aus ACE-Hemmer/AT1-Antagonist, Kalziumkanalblocker und Diuretikum übergegangen. Als dritte Steigerungsstufe kann Spironolacton hinzugefügt werden. Die Verwendung eines Beta-Blockers in Kombination mit den genannten Substanzen ist indiziert, wenn der Bedarf für einen Beta-Blocker vorhanden ist, wie bei Herzinsuffizienz, Angina pectoris, Nachbehandlung eines Myokardinfarkts etc. Bleibt trotz Therapieeskalation eine Blutdrucknormalisierung aus, muss an Ursachen wie mangelnde Therapieadhärenz, Weißkittelhypertonie, fehlerbehaftete Messtechniken, Mediasklerose der Arterien oder an das Vorhandensein eines sekundären Hypertonus gedacht werden. Ein sekundärer Hypertonus wird bei rund 5 -15 % aller

Hypertoniker beobachtet [49,50]. Bei PAVK-Patienten kommen v.a. Erkrankungen der Nierengefäße aufgrund von Atherosklerose in Frage [49].

Die Wirkung der ACE-Hemmer beruht auf der Inhibition des Angiotensin Konversionsenzym, wodurch die Umwandlung von Angiotensin I zu Angiotensin II verringert wird. Dies führt schlussendlich zu einer Reduktion des arteriellen Druckes. Zusätzlich wird auch der Abbau von Bradykinin reduziert, woraus die häufige Nebenwirkung (10-15 %) des Reizhustens entstehen kann. Es kann durch die Anwendung zu einer leichten Anämie, angioneurotischen Ödemen, Hyperkaliämie und einem Anstieg des Serumkreatinins kommen, bei Dehydratation oder beidseitiger Nierenarterienstenose ist ein akutes Nierenversagen möglich. AT1-Blocker wirken am Angiotensin II Rezeptor vom Typ1 und unterscheiden sich von den ACE-Hemmern durch ein günstigeres Nebenwirkungsprofil, es kommt weitaus seltener zu Reizhusten und angioneurotischen Ödemen [51].

Kalziumkanalantagonisten blockieren den Einstrom von Kalziumionen an den L- (long lasting) Kalziumkanälen und erreichen durch den verminderten Tonus der Gefäßmuskulatur eine Blutdrucksenkung. Es ist zwischen Kalziumkanalblockern vom Non-Dihydropyridin-Typ und Dihydropyridin-Typ (=Nifedipin-Typ) zu unterscheiden, erstere wirken neben den Gefäßen auch am Herzen (negativ ino-, chrono-, dromo- und bathmotrop) und zählen zu den Klasse-IV-Antiarrhythmikern, jene vom Nifedipin-Typ (z.B. Amlodipin) wirken gefäßselektiv. An Nebenwirkungen ist u.a. mit Flush, Kopfschmerz oder Knöchelödemen zu rechnen. Kalziumkanalblocker dürfen nicht bei höhergradiger Herzinsuffizienz (NYHA III-IV), akutem Koronarsyndrom oder in Kombination mit Betablockern angewendet werden, da es durch Summation der negativ chrono- und dromotropen Wirkungen zu einem höhergradigen AV-Block kommen kann [11].

Betablocker werden in unselektive (z.B. Propanolol),  $\beta_1$ -selektive (z.B. Bisoprolol) und Betablocker mit intrinsischer sympathomimetischer Aktivität (z.B. Acebutol) eingeteilt. Für die Therapie der Hypertonie werden  $\beta_1$ -selektive Betablocker verwendet, um die gewünschte kompetitive Hemmung der  $\beta_1$  Rezeptoren am Herzen zu erreichen. Da diese jedoch nicht ausschließlich am Herzen wirken, kann es zu verschiedenen Nebenwirkungen kommen: Bronchokonstriktion (Kontraindikation: Asthma bronchiale, Vorsicht auch bei COPD), Hemmung der

Glykolyse (erhöhte Gefahr einer Hypoglykämie bei Diabetikern, zusätzlich werden typische sympathisch vermittelte Warnsymptome wie Tachykardie, Tremor, Schwitzen etc. unterdrückt), erhöhte Natrium- und Wasserretention durch die Wirkung an den Nieren. Neben Asthma bronchiale stellen ein höhergradiger AV-Block, Bradykardie, Diabetes mellitus und eine Hypothyreose die Kontraindikationen für die Einnahme von Betablockern dar. Aufgrund der Konstriktion peripherer Gefäße ist Vorsicht bei der Anwendung an PAVK-Patienten geboten, jedoch sprechen die ESC-Empfehlungen nicht gegen eine Anwendung bei PAVK. [11,20,51].

Als blutdrucksenkende Diuretika werden meist Thiaziddiuretika, wie Hydrochlorothiazid oder Chlortalidon verwendet. Diese hemmen den Natrium/Chlorid-Kotransporter im fröhdistalen Tubulussystem und führen dadurch zu einer verminderten Natrium-, Chlorid- und Wasserrückresorption. Zusätzlich ist die Ausscheidung von Kalium und Magnesium erhöht, weshalb es zu einer Hypokaliämie und Hypomagnesiämie als Nebenwirkungen kommen kann. Durch die verminderte Natriumrückresorption wird kompensatorisch mehr Kalzium rückresorbiert, dadurch kann zusätzlich eine Hyperkalziämie entstehen. Als allgemeine Kontraindikationen der Diuretika gelten Exsikkose, Elektrolytstörungen, Präkoma und Koma hepaticum, Alkalose (der K-Verlust bewirkt auch einen Wasserstoffionen-Verlust), Cor pulmonale und erhöhte Thromboseneigung [52,53].

#### **1.7.1.4 Therapie des Diabetes mellitus**

Diabetes mellitus stellt einen wesentlichen Risikofaktor für die Entstehung und Progression der Atherosklerose dar (siehe Kapitel 1.2.3). PAVK-Patienten mit Typ-1 oder Typ-2-Diabetes profitieren von einer optimalen Blutzuckereinstellung [1]. Auch wenn keine Diabetes Symptome vorhanden sind, sollte bei Patienten mit vaskulären Erkrankungen ein Diabetesscreening durchgeführt werden. Liegt an 2 verschiedenen Tagen der Nüchtern glukosewert bei  $\geq 126$  mg/dl, der 2-h-Wert des oralen Glukosetoleranztest  $\geq 200$  mg/dl oder der HbA1c-Wert  $\geq 6,5$  %, ist die Diagnose Diabetes mellitus gegeben. Ergibt eine spontane Glukosemessung Werte  $\geq 200$  mg/dl und sind zusätzlich typische Symptome vorhanden, ist die Diagnose ebenfalls gesichert. Bei HbA1c-Werten  $\geq 5,7$  % besteht bereits ein erhöhtes Diabetes Risiko. Wird ein Typ-2-Diabetes festgestellt, bildet der HbA1c-Wert die Grundlage für die Art des Therapiebeginns [54]:

- HbA1c < 6,5 %: Lebensstiltherapie → Reevaluierung nach 3-6 Monaten, wenn nicht im Zielbereich → Metformin
- HbA1c 6,5 – 9,0 %: Lebensstiltherapie + Metformin → Reevaluierung nach 3-6 Monaten, wenn nicht im Zielbereich → zusätzlich DPP4-Hemmer/GLP1-Analoga/SGLT2-Hemmer/Pioglitazon
- HbA1c > 9,0 %: Lebensstiltherapie + Metformin + DPP4-Hemmer/GLP1-Analoga/SGLT2-Hemmer/Pioglitazon → Reevaluierung nach 3-6 Monaten, wenn nicht im Zielbereich → weiteres orales Antidiabetikum und/oder Insulin [54]

Der HbA1c-Zielwert sollte generell < 7 % liegen. Bei kurzer Diabetesdauer, hoher Lebenserwartung und dem Nichtvorhandensein kardiovaskulärer Komorbiditäten ist ein Wert < 6,5 % sinnvoll. Haben bereits schwere Hypoglykämien stattgefunden, besteht eine eingeschränkte Lebenserwartung oder multiple diabetische Spätkomplikationen, reicht ein Wert < 8 % aus [54].

Metformin stellt das zentrale orale Antidiabetikum dar, es verzögert die Glukoseresorption aus dem Darm, führt zur verstärkten Glukoseaufnahme in die Zellen (v.a. Myozyten) und hemmt die Glukoneogenese in den Hepatozyten. Dadurch können makrovaskuläre Ereignisse reduziert werden, ohne dass es vermehrt zu Hypoglykämien kommt. Es gilt einige Kontraindikationen zu beachten: Nierenfunktionsstörungen mit einer GFR < 30 ml/min (bei GFR < 45-60 ml/min maximal 1000 mg/Tag, bei GFR 30-45 ml/min maximal 500 mg/Tag), Leberfunktionsstörungen, Alkoholabusus, reduzierte tägliche Kalorienmenge von < 1000 kcal/Tag, respiratorische oder kardiale Insuffizienz, Gravidität. Gelegentlich wird auch eine PAVK ab dem Stadium IIa als Kontraindikation angeführt. Die Kontraindikationen beruhen Großteils auf der Gefahr, eine Laktatazidose zu entwickeln [54,55].

SGLT-2-Hemmer erzeugen durch ihre Wirkung im proximalen Tubulus eine Glukosurie, dadurch kommt es zur Senkung der Blutglukosekonzentration bzw. des HbA1c-Wertes und in weiterer Folge zu einer Reduktion kardiovaskulärer Komplikationen sowie zu einer Gewichtsabnahme und Blutdrucksenkung. Es ist nicht vermehrt mit Hypoglykämien zu rechnen. SGLT-2-Hemmer sind besonders bei Herzinsuffizienz und progredienter chronischer Niereninsuffizienz zu empfehlen.



Gelegentlich entstehen durch die Glukosurie Harnwegsinfekte. Als Kontraindikationen sind eine GFR < 60 ml/min (Abnahme unter Therapie auf bis zu 45 ml/min jedoch akzeptabel), ein Typ-1-Diabetes und Gravidität zu nennen. Für Canagliflozin gibt es Hinweise für ein erhöhtes Amputationsrisiko [54,55].

GLP-1-Rezeptoragonisten sind ebenfalls bei kardiovaskulärer Komorbidität zu empfehlen und steigern das Hypoglykämierisiko nicht. Als Inkretin-Mimetika steigern diese die Insulinsekretion, hemmen die postprandiale Glukagonsekretion und verlangsamen die Magenentleerung. Zu beachten sind die subkutane Applikationsform, das vermehrte Auftreten von Nausea und die Kontraindikationen Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min), Gravidität und ein Alter von unter 18 Jahren [54,55]. Grundsätzlich stehen als weitere orale Antidiabetika DPP-4-Hemmer, Pioglitazon, Sulfonylharnstoffe, Glinide und Alpha-Glukosidase-Inhibitoren zur Verfügung [54].

Reichen diätische Maßnahmen und orale Antidiabetika nicht aus oder liegen Kontraindikationen gegen die entsprechenden Wirkstoffe vor, sollte mit einer Insulintherapie begonnen werden. Als initiale Maßnahme empfiehlt sich die basalinsulinunterstützte orale Therapie (BOT), dabei wird ein langwirksames Basalinsulin mit 0,1 E/kg-Körpergewicht/Tag zusätzlich zu Metformin bzw. einem weiteren oralen Antidiabetikum verabreicht. Wird der angestrebte Zielwert nicht erreicht, kann zu einer konventionellen Insulintherapie, Basis-Bolus- oder der BOT-plus-Therapie übergegangen werden. Bei der konventionellen Therapie sind konstante Insulindosen, fixe Essenszeiten und Kalorienmengen notwendig. Dabei wird 2-3-mal täglich Mischinsulin mit einer Tagesdosis von 0,5 bis 1 E/kg-Körpergewicht/Tag verabreicht. Bei der Basis-Bolus Variante wird zusätzlich zum langwirksamen Basalinsulin postprandial ein kurzwirksames Insulin(-analogon) verabreicht. BOT-plus stellt einen Zwischenform dar, wobei die Basalinsulintherapie vorerst durch 1-mal täglich verabreichtes kurzwirksames Insulin unterstützt wird. Eine weitere Form der Insulinzufuhr stellt die funktionelle Insulintherapie dar, bei welcher basales und prandiales Insulin getrennt zugeführt werden, die Dosis wird dabei von den geschulten Patienten selbst je nach Nahrungsmenge und Blutglukose bestimmt. Die funktionelle Therapie kann auch mit Hilfe einer Insulinpumpe durchgeführt werden. Dabei gibt die Pumpe kontinuierlich Insulin für den basalen Bedarf ab, zusätzlich kann per Knopfdruck ein Bolus appliziert werden

z.B. nach den Mahlzeiten. Ein Vorteil dieser Variante ist unter anderem, dass bei drohender Hypo- oder Hyperglykämie eine automatische Korrektur durch das Gerät stattfinden kann [54].

#### **1.7.1.5 Antithrombotische Therapie**

Die Frage nach dem Nutzen bzw. der bestmöglichen Form einer antithrombotischen Therapie zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit PAVK ist Gegenstand dieser Diplomarbeit. Die entsprechenden Ergebnisse finden sich in den Kapiteln 2 - 4. An dieser Stelle werden daher nur die Grundlagen zu diesem Thema zusammengefasst.

Bei einer Endothelverletzung wird Kollagen frei, Thrombozyten binden dann einerseits über Glykoprotein Ib und den Von-Willebrand-Faktor sowie andererseits über Glykoprotein VI an das exponierte Kollagen. Die angelagerten Thrombozyten setzen eine Reihe von Mediatoren, darunter Thrombin, Adenosindiphosphat und Thromboxan A<sub>2</sub>, frei, was zur Aktivierung von Glykoprotein IIb/IIIa führt. Letzteres ist an der Thrombozytenoberfläche lokalisiert und führt mit Hilfe der Brückenmoleküle Fibrinogen und dem Von-Willebrand-Faktor zur Aggregation weiterer Thrombozyten. In weiterer Folge wird der Thrombus durch Fibrin stabilisiert. Im umliegenden intakten Endothel werden Stickstoffmonoxid und Prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) freigesetzt, welche das Wachstum des Gerinnsels begrenzen. Die Lokalisation bzw. die Fließgeschwindigkeit am Ort der Läsion bestimmen die Art des entstehenden Thrombus. Venöse Thromben sind thrombozytenarm, daher werden zur Prävention venöser Thrombosen vor allem Antikoagulanzen eingesetzt, arterielle Thromben sind hingegen thrombozytenreich, weshalb hier in erster Linie Thrombozytenaggregationshemmer zum Einsatz kommen. Zur dauerhaften Thrombozytenaggregationshemmung stehen COX-Inhibitoren und ADP(P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>)-Rezeptorantagonisten zur Verfügung [56].

Acetylsalicylsäure (ASS) führt über eine irreversible Hemmung der Cyclooxygenase (COX) -1 zu einer starken Reduktion der Thromboxan-A<sub>2</sub> Bildung, was die gewünschte antithrombotische Wirkung erzielt. Weiters wird durch die Hemmung der COX-1 auch die Synthese protektiver Prostaglandine in der Magenschleimhaut reduziert. In höheren Dosen (> 300 mg/Tag) wirkt ASS zusätzlich analgetisch, antipyretisch und antiphlogistisch. Bei einer Standarddosierung zur

Thrombozytenaggregationshemmung von 100 mg/Tag kommt es bereits zu einem erhöhten Blutungsrisiko, besonders betroffen ist der GI-Trakt, es kann zu okkulten Blutungen sowie Magen- und Darmulzerationen kommen. Deshalb stellen GI-Ulzerationen neben einer Thrombozytopenie und Graviddität im letzten Trimenon Kontraindikationen zur ASS-Einnahme dar [57–59].

In der Gruppe der P2Y<sub>12</sub>-ADP-Rezeptor-Antagonisten wird zwischen irreversiblen und reversiblen Wirkstoffen unterschieden. Die Thienopyridine Clopidogrel, Prasugrel und Ticlopidin führen zu einer irreversiblen Hemmung des ADP-Rezeptors an den Thrombozyten. Die Wirkung von Ticagrelor und Cangrelor ist hingegen reversibel. P2Y<sub>12</sub>-ADP-Rezeptor-Antagonisten erhöhen in ähnlicher Weise wie ASS das Blutungsrisiko (siehe Kapitel 3.2). Als weitere Nebenwirkungen sind Dyspnoe durch Ticagrelor und in seltenen Fällen Leukopenie, Agranulozytose und eine thrombotisch-thrombozytopenische Purpura bei der Einnahme von Ticlopidin zu beobachten [56].

#### **1.7.1.6 Weitere Arzneimittel zur Behandlung der PAVK**

Als ergänzende symptomatische Therapie bei *Claudicatio intermittens* können Cilostazol oder Naftidrofuryl zum Einsatz kommen. Cilostazol (Phosphodiesterase-III-Inhibitor) und Naftidrofuryl (Vasodilatator) verbessern die schmerzfreie und maximale Gehstrecke der Patienten [1,60–64]. Die Substanzen werden für Patienten mit eingeschränkter Lebensqualität im Stadium IIb empfohlen, bei welchen das Gehtraining nicht oder nur beschränkt möglich und eine Revaskularisation besonders risikobehaftet wäre [1].

## 1.7.2 Lumeneröffnende Interventionen

Es stehen chirurgische und endovaskuläre Methoden zur Verfügung, diese stellen jedoch eine symptomatische Therapieform dar und beeinflussen das Fortschreiten der Grunderkrankung nicht. Sind vergleichbare Ergebnisse zu erwarten, soll die endovaskuläre der offen chirurgischen Intervention vorgezogen werden. Grundsätzlich kommen arterielle Rekonstruktionen ab dem Stadium II zur Anwendung, es gilt eine individuelle Entscheidung mit entsprechender Nutzen-Risiko-Abwägung zu treffen [1].

Bei der endovaskulären Form (Katheterintervention) kommt die perkutane transluminale Angioplastie (PTA) mit möglicher zusätzlicher Stent-Angioplastie zur Anwendung. Dabei wird intraarteriell ein aufblasbarer Ballon am Ort der Stenose platziert und anschließend dilatiert, wodurch das atherosklerotische Material an die Gefäßwände gepresst und das Lumen so freigemacht wird. Im Anschluss kann ein Stent an dieser Stelle platziert werden, um das Gefäßlumen langfristig offen zu halten. Diese Form der Intervention ist v.a. bei kurzstreckigen (< 15-20 cm) Stenosen indiziert, sollen längere Abschnitte eröffnet werden dann möglichst in bewegungsarmen Segmenten. Handelt es sich um akute bzw. erst wenige Wochen alte Verschlüsse, kann eine Thrombolyse über spezielle Kathetersysteme appliziert werden. Urokinase-Typ- oder rekombinante Plasminogenaktivatoren sorgen für die Wiedereröffnung von Gefäßabschnitten mit bis zu 50 cm Länge [23].

Bei komplexen, längeren (> 15-20 cm) Läsionen sowie bei Stenosen in besonders stark bewegten Abschnitten wie der Leiste oder der Kniekehle kommen operative Verfahren zum Einsatz. Bei der Thrombendariektomie wird die Arterie freigelegt und der Thrombus mittels Ringstripper entfernt, anschließend wird das Gefäß eventuell durch eine Patchplastik erweitert. Bei einer Bypassoperation kann durch eine körpereigene Vene wie der *Vena saphena magna* oder eine Kunststoffprothese ein langstreckiger Gefäßverschluss umgangen werden [23].

## **2 METHODEN**

### **2.1 Literatursuche in medizinischen Datenbanken**

Die Qualität einer Literaturrecherche kann durch die Genauigkeit (Precision) und die Vollständigkeit (Recall) dieser beschrieben werden. In der Regel verhalten sich die beiden Parameter gegengleich, dieses Umstands muss man sich zu Beginn der Suche bewusst werden. Eine weitere wichtige Voraussetzung stellt die Formulierung der exakten Fragestellung dar. Die beiden Fragestellungen dieser Arbeit sind nach dem PICO-Schema (population, intervention, control, outcome) definiert. Für die Auswahl von geeigneten Schlagwörtern dienen die „MeSH-terms“ relevanter Publikationen, diese wurden dann wie unten angeführt verknüpft [65].

Anschließend wurden anhand der gewählten Schlagwörter die medizinischen Datenbanken Pubmed und EMBASE durchsucht und die gefundenen Publikationen einer Vorauswahl unterzogen, sämtliche Duplikate aussortiert sowie anhand des Titels und anschließend anhand des Abstracts jene Werke entfernt, die nicht der Fragestellung entsprachen (die Vorgehensweise orientiert sich dabei zum Teil am PRISMA-Statement) [66].

### **2.2 Primärprävention**

Dieser erste Teil beschäftigt sich mit der Frage, ob die Gabe von Acetylsalicylsäure zur antithrombotischen Primärprophylaxe der PAVK einen Nutzen aufweist. Dafür werden Publikationen analysiert, die ein adultes Patientenkollektiv bestehend aus Männern und Frauen ohne evidente kardiovaskuläre Vorerkrankungen untersuchen, welchem als Intervention eine antithrombotische Therapie (ASS) verabreicht wird. Zur Kontrolle dienen Vergleichsgruppen, die keine antithrombotische Therapie bzw. ein Placebo-Präparat erhalten. Als primäre Zielgröße wird der Therapieerfolg herangezogen, wobei dieser über die Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen (Myokardinfarkt, Insult etc.), die Reduktion der Gesamtmortalität oder ähnlichem definiert wird. Die Beurteilung der Sicherheit der jeweiligen Prophylaxe beinhaltet die Erfassung von Blutungen und anderen therapieassoziierten Nebenwirkungen.

Für die PubMed-Suche (MeSH) wurden folgende Schlagwörter verwendet: „vascular diseases/prevention and control“ AND „Aspirin“; sowie „primary

prevention“ AND „Aspirin“. Bei der Recherche in der EMBASE-Datenbank kamen folgende Stichwörter zum Einsatz: „Aspirin“ AND „primary prevention“ AND „cardiovascular disease“. Die Suche wurde dabei auf Publikationen der letzten fünf Jahre begrenzt (2015-2020). Teilweise beziehen sich die untersuchten Arbeiten auf Studien, die vor mehr als fünf Jahren erschienen sind, trotzdem sind diese in der Auswertung enthalten, dies gilt auch für den Teil der Sekundärprophylaxe.

## **2.3 Sekundärprevention**

Die Fragestellung für diesen Teil lautet: Welcher Arzneistoff bzw. welche Arzneistoffkombination stellt die bestmögliche Form der antithrombotischen Sekundärprophylaxe bei Patienten mit manifester PAVK dar? Das untersuchte Patientenkollektiv weist daher eine diagnostizierte PAVK auf und besteht aus adulten Männern und Frauen. Die Intervention stellt die Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern (TAH) oder Antikoagulanzen dar, welche als sekundär präventive Maßnahme angewendet werden. Es wird nicht die antithrombotische Therapie im Rahmen von vaskulären Interventionen analysiert. Als Kontrolle wird einer Vergleichsgruppe entweder ein alternativer Arzneistoff oder ein Placebo-Präparat verabreicht. Als Zielgröße soll einerseits die Effektivität der getesteten Therapie herangezogen werden, welche meist als Rate an MACE (major adverse cardiac events) oder MALE (major adverse limb events) angegeben wird. Die Definitionen dieser Endpunkte sind jedoch nicht immer identisch und werden deshalb für jede Studie explizit angeführt. Andererseits wird das Auftreten von Blutungen und Nebenwirkungen erhoben, um die Sicherheit der getesteten Therapien zu überprüfen.

Folgende Schlagwörter wurden bei der PubMed-Suche (MeSH) verwendet: „peripheral arterial disease“ AND „agents, anticoagulant“; sowie „peripheral arterial disease“ AND „platelet aggregation inhibitors“. Bei der Suche in der EMBASE-Datenbank, mittels Ovid-Maske, kamen die nachfolgenden Schlagwörter zur Anwendung: „peripheral occlusive artery disease“ (subheadings: Disease Management, Drug Therapy, Prevention) AND „antithrombotic agents“ (Fokus der Suche); sowie „peripheral occlusive artery disease“ AND „anticoagulant agent“.

## **3 ERGEBNISSE**

### **3.1 Primärprävention**

#### **3.1.1 ASS zur Primärprävention kardiovaskulärer Ereignisse**

Der Einsatz von ASS zur Primärprävention wird kontrovers diskutiert, die ARRIVE-Studie analysiert die Sinnhaftigkeit einer präventiven ASS-Gabe an Patienten ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen [67]. Über eine mittlere follow-up Periode von 60 Monaten untersuchte man 12546 Patienten. Aufgenommen wurden Patienten, die ein „mittleres“ kardiovaskuläres Risiko aufwiesen, das über Alter und Risikofaktoren definiert war. Männliche Patienten waren mindestens 55 Jahre alt und wiesen 2-4 Risikofaktoren auf, weibliche waren mindestens 60 Jahre alt und mussten 3 oder mehr Risikofaktoren aufweisen. Risikofaktoren waren erhöhtes Cholesterin (Männer: total > 200 mg/dl oder LDL > 130 mg/dl; Frauen: total > 240 mg/dl oder LDL > 160 mg/dl), Rauchen (jede Art von Zigarettenkonsum im letzten Jahr), erniedrigtes HDL (< 40 mg/dl), erhöhter Blutdruck (> 140 mmHg systolisch), Einnahme von antihypertensiven Medikamenten und eine positive Familienanamnese für koronare Herzkrankheit (KHK). Von der Studie ausgeschlossen waren Patienten mit vorbekannten kardiovaskulären Erkrankungen (Myokardinfarkt, Insult, vaskuläre Interventionen etc.), sowie jene, die bereits Thrombozytenaggregationshemmer einnahmen oder ein erhöhtes Blutungsrisiko aufwiesen. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Patienten mit Diabetes mellitus. Nach einer 1:1 Randomisierung erhielten die Patienten 1-mal täglich 100 mg ASS bzw. ein Placebo-Präparat. Primär untersuchte man die Zeit, die bis zum Auftreten folgender Endpunkte verging: Myokardinfarkt (MI), Insult, kardiovaskulärer Tod, instabile Angina pectoris oder transiente ischämische Attacke (TIA). Dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der ASS- und der Placebo-Gruppe. Ebenso unterschieden sich die beiden Gruppen nicht hinsichtlich der Eventraten im genannten kombinierten Endpunkt (hazard ratio: 0,96; 95 % CI: 0,81 - 1,13; p= 0,6038) und in den einzelnen Endpunkten. Das Auftreten von Blutungen wurde nach den GUSTO (Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries) Kriterien erfasst [68]. Ein signifikanter Unterschied konnte lediglich bei den gastrointestinalen Blutungen festgestellt werden, welche unter ASS häufiger auftraten (hazard ratio: 2,11; 95 % CI: 1,36 - 3,28; p= 0,0007) [67].

Die Ergebnisse der ARRIVE-Studien zeigen, dass für Patienten ohne evidente kardiovaskuläre Vorerkrankungen und einem mäßigen kardiovaskulären Risiko die langfristige Gabe von Acetylsalicylsäure keinen Nutzen aufweist. Wohl aber ist vermehrt mit gastrointestinalen Blutungen zu rechnen.

Die 2018 publizierte ASPREE-Studie, welche die vorsorgliche Gabe von ASS gegen Placebo testete, konzentriert sich auf ältere Patienten. Sie untersuchte 19114 Personen mit einem mittleren Alter von 74 Jahren. Die Patienten mussten ein Mindestalter von 70 Jahren aufweisen, Schwarze und Hispanoamerikaner (etwa 7 % der Studienpopulation) wurden bereits ab einem Alter von 65 Jahren aufgenommen, da diese einem erhöhtem Risiko für Demenz und kardiovaskulären Erkrankungen ausgesetzt sind [69]. Weiters wurden nur Patienten aufgenommen, die keine kardio- oder zerebrovaskulären Erkrankungen sowie chronische Erkrankungen (die das 5-Jahresüberleben einschränken könnten) aufwiesen. Exkludiert wurden außerdem an Demenz Erkrankte und Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko. Die Patienten erhielten entweder 100 mg Acetylsalicylsäure oder ein Placebo-Präparat jeweils 1-mal täglich für eine mittlere Beobachtungsdauer von 4,7 Jahren. Als kombinierter primärer Endpunkt wurden Gesamtmortalität, Demenz oder bleibende körperliche Beeinträchtigungen (nach Katz) erfasst [70]. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der ASS- und der Placebo-Gruppe (hazard ratio: 1,01; 95 % CI: 0,92 - 1,11;  $p = 0,79$ ). Auch einzeln betrachtet war in den Endpunkten kein Gruppenunterschied zu erkennen. Blutungsereignisse erfasste man als kombinierten Endpunkt aus hämorrhagischen Schlaganfällen und klinisch relevanten Blutungen (tödliche Blutungen, transfusionsbedürftige Blutungen etc.), wobei es in der ASS-Gruppe vermehrt zu Blutungen (hazard ratio: 1,38; 95 % CI: 1,18 - 1,62;  $p < 0,001$ ) kam [69].

Da es sich hier um eine ältere Studienpopulation handelt, können die Ergebnisse womöglich nicht auf jüngere Patienten übertragen werden. Weiters sind durch die mittlere Beobachtungsdauer von 4,7 Jahren Langzeiteffekte unter Umständen verborgen geblieben. Außerdem wurden leichte Blutungen nicht erfasst, wobei diese aber auch einen Einfluss auf die Therapieentscheidung haben können. Es konnte kein Vorteil durch die Gabe von 100 mg Acetylsalicylsäure 1-mal täglich festgestellt werden, jedoch kam es zu deutlich mehr schweren Blutungen in der ASS-Gruppe [69].



Diabetiker haben verglichen mit nicht an Diabetes Erkrankten ein 2-3-fach erhöhtes Risiko ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden [71,72]. Die ASCEND-Studie untersuchte diesbezüglich 15480 Patienten, mit Diabetes mellitus (davon 94 % Typ-2) und einem Mindestalter von 40 Jahren, jedoch frei von kardiovaskulären Vorerkrankungen. Nach einer 1:1 Randomisierung erhielten die Patienten entweder 100 mg Acetylsalicylsäure oder ein entsprechendes Placebo-Präparat für eine mittlere Beobachtungsdauer von 7,4 Jahren. Als primärer Endpunkt diente die Kombination aus kardiovaskulärer Mortalität, TIA, nichttödlichen Myokardinfarkten und nichttödlichen ischämischen Insulten. Dabei zeigte sich eine verminderte Ereignisrate in der ASS-Gruppe verglichen mit der Placebo-Gruppe (rate ratio: 0,88; 95 % CI: 0,79 - 0,97; p= 0,01). Es konnte jedoch kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf die kardiovaskuläre Mortalität, sowie die Rate an nichttödlichen MI ausgemacht werden. Blutungsereignisse wurden im kombinierten Sicherheits-Endpunkt (major bleeding) erfasst, definiert als intrakranielle Blutung, okuläre Blutung, gastrointestinale Blutung oder andere schwere Blutung (Bedarf an Transfusionen, Hospitalisierungen etc.). Man sah, dass es unter der Gabe von ASS zu deutlich mehr Blutungen (major bleedings) kam als in der Placebo-Gruppe (rate ratio: 1,29; 95 % CI: 1,09 - 1,52; p= 0,003). Die meisten der besagten Blutungen hatten ihren Ursprung im oberen Gastrointestinaltrakt. Kein Unterschied zeigte sich hingegen in den Kategorien tödliche Blutungen oder hämorrhagische Insulte zwischen der Behandlungs- und Kontrollgruppe [71].

Die gezeigte Effektivität beruht v.a. auf einer Reduktion von nicht tödlichen kardiovaskulären Ereignissen (TIA), vaskuläre Todesfälle konnten nicht verringert werden. Der präventive Effekt langfristiger ASS-Gabe wird durch das erhöhte Blutungsrisiko weitestgehend relativiert und es resultiert kein großer klinischer Nutzen. Allerdings erhielt nur rund ein Viertel der Patienten einen Protonenpumpeninhibitor (PPI). Das gastrointestinale Blutungsrisiko könnte durch die Gabe eines PPI verringert werden, wobei die möglichen Folgen von langfristiger PPI Einnahme (Hypomagnesiämie, Vit-B12-Mangel etc.) beachtet werden müssen [71,73].

Zusätzlich zu den angeführten Studien aus dem Jahr 2018 untersucht eine aktuelle Metaanalyse auch ältere Studien zu diesem Thema [74]. Eingeschlossen wurden elf randomisiert kontrollierte Studien (RCTs), welche an Patienten ohne

kardiovaskuläre Vorerkrankungen die Gabe von ASS vs. Placebo/kein ASS testeten. Es wurden die Daten von 157248 Patienten mit einer mittleren Beobachtungsdauer von 6,6 Jahren ausgewertet. Im primären Endpunkt Gesamtmortalität (all-cause-mortality) zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen (rate ratio: 0,98; 95 % CI: 0,93 - 1,02; p= 0,3; I<sup>2</sup>= 0 %). Auch in den Subgruppenanalysen (Diabetiker, ASS Dosis etc.) fand man keine signifikanten Unterschiede zwischen der ASS- und der Placebo/kein ASS-Gruppe. Sekundär wurden zusätzlich die Raten an kardiovaskulären Todesfällen sowie an ischämischen Schlaganfällen erfasst, ebenfalls fand sich keine bedeutsame Gruppendifferenz. Lediglich die Anzahl an Myokardinfarkten war in der ASS-Gruppe geringer (rate ratio: 0,82; 95 % CI: 0,71 - 0,94; p= 0,006; I<sup>2</sup>= 67 %), wobei die Studien in diesem Aspekt eine hohe Heterogenität aufweisen (I<sup>2</sup>= 67 %). Exkludiert man die älteren Studien aus der Analyse (MI wurden ohne moderne Biomarker diagnostiziert) kommt kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen zustande. Unter der Gabe von Acetylsalicylsäure kam es häufiger zu Blutungen (major bleedings, definiert je nach Studie) als in der Placebo-/kein ASS-Gruppe (rate ratio: 1,47; 95 % CI: 1,31 - 1,65; p < 0,0001; I<sup>2</sup>= 31 %). Auch hier ist eine gewisse Heterogenität zwischen den Studien erkennbar, außerdem können die Blutungsursachen nicht ausreichend differenziert werden. Separat erfasst wurden intrakranielle Blutungen, dabei war die Rate in der ASS-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erhöht (rate ratio: 1,33; 95 % CI: 1,13 - 1,58; p= 0,001; I<sup>2</sup>= 0 %) [74].

Die Ergebnisse dieser Metaanalyse unterliegen einigen Limitationen. Vier der elf Studien verabreichten der Kontrollgruppe nicht Placebo, sondern kein Präparat und waren somit nicht verblindet, weiters wurden die Anwendung von PPI sowie die unterschiedlichen Blutungstypen nicht erfasst, wodurch das Blutungsrisiko nicht näher beurteilt werden kann. Wie bereits erwähnt, beruht die verringerte Rate an MI auf Daten älterer Studien, dabei zeigt besonders eine Studie einen deutlichen Effekt durch ASS, bei welcher aber keine gleichzeitige Senkung der kardiovaskulären Mortalität gezeigt werden konnte [74,75]. Da etwa die Hälfte aller MI still verläuft, jedoch zu ähnlicher Langzeit-Mortalität führt wie klinisch fassbare MI, ist die kardiovaskuläre Mortalität womöglich ein geeigneterer Parameter zur Beurteilung der Effektivität [74,76]. Es ist also der reduzierten Anzahl an MI durch ASS in dieser

Analyse unter Umständen keine große Bedeutung zuzumessen. Die erhöhte Rate an intrakraniellen Blutungen, Major-Blutungen sowie die nicht reduzierte Anzahl an kardiovaskulären Todesfällen machen deutlich, dass ASS anhand dieser Metaanalyse nicht zur Primärprophylaxe empfohlen werden kann.

Eine weitere Metaanalyse aus dem Jahr 2019 basiert hauptsächlich auf den gleichen Studien, wie die vorhin kommentierte Metaanalyse, und kommt zu folgenden Ergebnissen: Insgesamt wurden 13 RCTs in die Auswertung aufgenommen, welche ASS gegen Placebo/kein ASS an Patienten ohne vorbekannte kardiovaskuläre Erkrankungen testeten [77]. Insgesamt beobachtete man 164225 Patienten für einen mittleren Zeitraum von 5 Jahren. Der primäre Endpunkt war definiert als kardiovaskuläre Mortalität, nichttödliche MI und nichttödliche Insulte (ischämisch und hämorrhagisch) gemeinsam. Dabei konnte eine Risikoreduktion in der ASS- gegenüber der Placebogruppe festgestellt werden (hazard ratio: 0,89; 95 % CI: 0,84 - 0,94;  $I^2 = 0$  %). Dieser Effekt zeigte sich gleichermaßen in den Subgruppenanalysen (hohes bzw. niedriges kardiovaskuläres Risiko, Diabetes mellitus). Im sekundären Endpunkt erfasste man die Gesamtmortalität (all-cause mortality), kardiovaskuläre Mortalität, MI und Insulte (ischämisch und hämorrhagisch). Die Gesamtmortalität und die kardiovaskuläre Mortalität konnten durch Acetylsalicylsäure nicht gesenkt werden. Hingegen beobachtete man verringerte Raten an Myokardinfarkten (hazard ratio: 0,85; 95 % CI: 0,73 - 0,99;  $I^2 = 0$  %) und ischämischen Schlaganfällen (hazard ratio: 0,81; 95 % CI: 0,76 - 0,87;  $I^2 = 18$  %) unter ASS verglichen mit Placebo/kein ASS. Es zeigte sich jedoch, dass der Effekt der reduzierten Myokardinfarktrate wiederum nur in älteren Studien zu finden ist. Werden nur nach dem Jahr 2000 erschienene Studien gewertet, findet sich kein Unterschied [78]. Das Auftreten von Blutungen wurde nicht in allen analysierten Studien erfasst bzw. wurde es uneinheitlich definiert. Die Anzahl an starken Blutungen (major bleedings) konnte aus 11 der insgesamt 13 Studien extrahiert werden und es zeigte sich eine deutliche Steigerung der Ereignisrate durch die Gabe von ASS (hazard ratio: 1,43; 95 % CI: 1,30 - 1,56;  $I^2 = 1$  %). Intrakranielle Blutungen erfasste man in 12 Studien mit einer erhöhten Rate unter ASS (hazard ratio: 1,34; 95 % CI: 1,14 - 1,57;  $I^2 = 0$  %), ebenfalls erhöht war die Anzahl an größeren gastrointestinalen Blutungen in 10 Studien (hazard ratio: 1,43; 95 % CI: 1,30 - 1,56;  $I^2 = 2$  %).

Die Ergebnisse dieser Metaanalyse unterliegen einigen Limitationen, weil z.B. ASS unterschiedlich dosiert wurde. Zwei der Studien verwendeten eine erhöhte Dosis (300 – 500 mg), eine Studie verabreichte den Patienten nur 50 mg/Tag [75,79,80]. Weiters sind drei Studien enthalten, die Patienten im Zeitraum von 1970 - 80 rekrutierten, diese entsprechen womöglich nicht mehr dem heutigen durch Risikofaktorenmodifikation behandelten Patientengut [75,79,81]. Die unterschiedlich definierten Endpunkte, v.a. in Bezug auf Blutungen, sowie die teilweise nicht erfasste Einnahme von PPI tragen weiters zu einer gewissen Einschränkung bei.

Diese Metaanalyse zeigt einen präventiven Effekt durch Acetylsalicylsäure im kardiovaskulären Endpunkt, welcher neben der kardiovaskulären Mortalität auch nichttödliche MI und Schlaganfälle berücksichtigte. Außerdem konnten ischämische Insulte reduziert werden. Eine Reduktion der Myokardinfarktrate kann jedoch nur in älteren Studien (vor 2000 publiziert) beobachtet werden, außerdem scheint ASS, keinen Einfluss auf die Gesamt- sowie auf die kardiovaskuläre Mortalität zu haben. Die Blutungsraten (intrakranielle und gastrointestinale Blutungen) waren unter ASS verglichen mit Placebo/kein ASS deutlich erhöht. Die Ergebnisse unterstützen jene der vorhin analysierten Metaanalyse weitestgehend und zeigen keinen eindeutigen klinischen Nutzen [77].

### **3.1.2 ASS zur Primärprävention der PAVK**

Die bisher beschriebenen Studien befassen sich mit der primären Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen, ohne dabei speziell die PAVK zu berücksichtigen. Hingegen untersuchte die Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis Studie (AAA) Patienten, welche keine klinisch manifesten kardiovaskulären Vorerkrankungen, jedoch einen verringerten ABI ( $\leq 0,95$ ) aufwiesen, der mittlere ABI der Patienten betrug 0,86 (SD: 0,09) [82]. Die aktuelle S3-Leitlinie PAVK sieht als Grenzwert einen  $\text{ABI} < 0,9$  zur Diagnose der PAVK vor [1]. Die Abgrenzung zwischen primärer und sekundärer Prävention ist bei den in der AAA-Studie untersuchten Patienten somit nicht eindeutig. Sehr wohl ist es eine relevante Fragestellung, ob eben diese einem erhöhten Risiko ausgesetzt und zugleich asymptomatischen Patienten von einer Primärprävention durch ASS profitieren [82]. Eingeschlossen wurden 3350 in Schottland lebende Patienten, an welchen man nach einer 1:1 Randomisierung die

Gabe von 100 mg ASS gegen Placebo testete. Nach einer mittleren follow-up Periode von 8,2 Jahren beobachtete man im primären Endpunkt (initiales koronares Ereignis, Insult, Revaskularisation) keinen signifikanten Unterschied zwischen der ASS- und der Placebo-Gruppe (hazard ratio: 1,03; 95 % CI: 0,85 - 1,17). Ebenso konnte kein Effekt von ASS auf die Endpunkte Gesamtmortalität, *Claudicatio intermittens* und TIA gefunden werden. Des Weiteren fand man keinen Nutzen von Acetylsalicylsäure bei Patienten mit besonders niedrigem ABI ( $\leq 0,80$ ). Unter der Einnahme von ASS kam es häufiger zu Major-Blutungen (zerebrale Blutung bzw. Blutungen, die zu einer Hospitalisierung führten) als unter Placebo (hazard ratio: 1,71; 95 % CI: 0,99 - 2,97; Werte unter Signifikanzniveau). Weiters kam es vermehrt zu gastrointestinalen Ulzerationen unter Acetylsalicylsäure (0,8 %) verglichen mit Placebo (0,5 %). Durch die geringe Teilnehmeranzahl bzw. die niedrigen Inzidenzraten an Blutungen sind die Ergebnisse eingeschränkt aussagekräftig. Es kann jedoch festgestellt werden, dass 100 mg ASS/Tag keinen wesentlichen Effekt auf die Rate an kardiovaskulären Ereignissen sowie auf die Gesamtmortalität dieser speziellen Studienpopulation hatte [82].

Personen, die an PAVK leiden, haben ein 6-fach erhöhtes Risiko innerhalb von 10 Jahren an einem kardiovaskulären Ereignis zu versterben, im Vergleich zu jenen ohne PAVK [83,84]. Ein ähnlich gesteigertes Risiko gilt auch für an Diabetes mellitus Erkrankte [83,85]. Der Effekt einer Primärprävention durch ASS auf diese Hochrisikogruppe wird in der POPADAD-Studie untersucht [83]. In diese Studie aufgenommen wurden 1276 schottische Patienten, die an Diabetes mellitus (Typ I oder II) erkrankt waren, zusätzlich einen ABI  $< 1,0$  aufweisen mussten, jedoch keine manifesten kardiovaskulären Erkrankungen aufwiesen. Als Intervention verabreichte man den Patienten 100 mg ASS/Tag und kontrollierte mittels Placebo-Präparaten für eine follow-up Periode von 6,7 Jahren. Zusätzlich untersuchte die Studie den Effekt von Antioxidantien ( $\alpha$ -Tocopherole, Ascorbinsäure etc.), wobei 50% der ASS-Gruppe und 50% der Placebo-Gruppe diese erhielten. Der Effekt von ASS wurde dadurch jedoch nicht beeinflusst bzw. wurden keine Interaktionen festgestellt. Im primären Endpunkt (Tod durch koronares Ereignis, Insult, nichttödlicher MI, Amputationen proximal der Knöchel) konnte kein Unterschied zwischen der ASS- und der Placebo-Gruppe festgestellt werden. Sekundär erfasste man u.a. die Gesamtmortalität sowie die Anzahl an peripheren vaskulären

Interventionen und auch dort ergab sich keine Gruppendifferenz. Erstmals unter allen vorhergehend kommentierten Studien, fand sich in der POPADAD-Studie auch keine erhöhte Rate an gastrointestinalen Blutungen. Die Ergebnisse unterliegen jedoch wesentlichen Einschränkungen aufgrund der geringen Teilnehmeranzahl. Dadurch blieb unter Umständen auch ein geringer Effekt von ASS verborgen (die Studie war nur ausgelegt, sehr große relative Risikoreduktionen von  $\geq 25\%$  bzw.  $\geq 30\%$  zu erkennen). Wie auch schon in der AAA-Studie fand man keine präventive Wirkung durch ASS bei Patienten mit besonders niedrigem ABI ( $\leq 0,90$ ) [82]. Zusammenfassend kann über POPADAD gesagt werden, dass selbst Patienten mit erhöhtem Risiko ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden, keinen großen primärpräventiven Effekt durch Acetylsalicylsäure zu erwarten haben, wobei die wesentlichen Limitationen dieser Studie zu bedenken sind [83].

## **3.2 Sekundärprävention**

### **3.2.1 Thrombozytenaggregationshemmer**

Acetylsalicylsäure gilt zur sekundären Prävention kardiovaskulärer Ereignisse als etabliert [86–88]. Die Frage ob ASS oder Alternativpräparate besser zur Vorsorge geeignet sind, behandelt eine aktuelle Metaanalyse, welche ASS mit den P2Y12-Inhibitoren Clopidogrel, Ticagrelor und Ticlopidin vergleicht [89]. Bei den neun analysierten Studien handelt es sich um randomisiert kontrollierte Studien, die Patienten, welche entweder an PAVK, KHK oder zerebrovaskulären Erkrankungen leiden, beinhalten. Insgesamt untersuchte man 42108 Patienten, davon wurden 6452 aufgrund einer PAVK in die Analyse aufgenommen. Als primäre Endpunkte dienten Myokardinfarkt und Insult, als sekundäre Endpunkte wurden vaskulärer Tod und Tod durch andere Ursachen erfasst. Die Patientensicherheit beurteilte man anhand der Blutungsraten (any bleeding und major bleeding).

Es zeigte sich, dass die Rate an Myokardinfarkten in der P2Y12-Gruppe geringer war als in der ASS-Gruppe (odds ratio: 0,81; 95 % CI: 0,66 - 0,99;  $I^2= 10,9\%$ ), wobei ein Streuung von 10,9 % für geringe systemische Unterschiede zwischen den Studien spricht [90]. In allen anderen Endpunkten konnte kein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Gruppen ausgemacht werden. Auch bei den Blutungsraten unterschieden sich die mit P2Y12-Inhibitoren behandelten Patienten nicht signifikant von jenen, die ASS erhielten. Lediglich gastrointestinale Blutungen

wurden unter P2Y12-Gabe weniger häufig beobachtet, verglichen mit der Gabe von Acetylsalicylsäure (odds ratio: 0,59; 95 % CI: 0,39 - 0,89; I<sup>2</sup>= 18,2 %). Diese Ergebnisse finden sich bei allen untersuchten P2Y12-Inhibitoren gleichermaßen (Clopidogrel, Ticagrelor, Ticlopidin).

Auch wenn das Auftreten von Blutungen in den einzelnen Studien unterschiedlich erfasst bzw. definiert wurde und somit die Aussagekraft dieses Parameters reduziert ist, könnte die Gabe von P2Y12-Inhibitoren anstelle von ASS für Patienten mit erhöhtem GI-Blutungsrisiko von Vorteil sein. Des Weiteren ist zu beachten, dass die analysierten Patienten an multiplen atherosklerotischen Veränderungen litten und nur ein geringer Anteil aufgrund einer vordiagnostizierten PAVK in die Auswertung aufgenommen wurde. Über die Ergebnisse dieser Metaanalyse kann zusammenfassend gesagt werden, dass P2Y12-Inhibitoren keine überlegene Alternative zu Acetylsalicylsäure darstellen und unter dem Aspekt der höheren Kosten und Nebenwirkungen wohl nur für ausgewählte Patienten, z.B. mit erhöhtem GI-Blutungsrisiko, zur Anwendung kommen sollten [86,89].

Die Effektivität von Thrombozytenaggregationshemmern (TAH) zur sekundären Prävention der PAVK wurde auch in einem 2011 publizierten Cochrane-Review untersucht [91]. Analysiert wurden Patienten, welche seit mindestens 6 Monaten an einer stabilen *Claudicatio intermittens* (Fontaine Grad 2) litten. Die untersuchte Intervention stellte die Gabe von TAH verglichen mit Placebo, sowie die Gabe von TAH (Clopidogrel/Picotamid) verglichen mit ASS dar. Folgende Endpunkte wurden erfasst: Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität (Tod durch MI oder Insult) und kardiovaskuläre Ereignisse (tödliche + nichttödliche Insulte und Myokardinfarkte). Als primärer Sicherheitsparameter wurde das Auftreten von schweren Blutungen (major bleeding) erfasst, welche als schwerwiegende oder tödliche Blutungen, die akute medizinische Versorgung benötigen, definiert waren. Es wurden 12 Studien (RCTs), die den genannten Kriterien entsprachen, gefunden.

Zehn Studien testeten die Wirkstoffe Indobufen, Picotamid, Ticlopidin oder Triflusal gegen Placebo. Die genannten Wirkstoffe erreichten in 5 Studien eine Risikoreduktion in der Kategorie Tod durch jegliche Ursache gegenüber Placebo (risk ratio: 0,76; 95 % CI: 0,60 - 0,98; p= 0,03), wobei Ticlopidin hauptsächlich für

diese Wirkung verantwortlich gemacht wird. Zusätzlich wurde im Endpunkt Tod durch ein kardiovaskuläres Ereignis eine vergleichbare Risikoreduktion durch Ticlopidin vs. Placebo erreicht. Nur zwei der untersuchten Studien erfassten schwere Blutungen (major bleeding), wobei kein bedeutsamer Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen bestand.

Zwei weitere Studien, darunter auch die in dieser Arbeit kommentierte CAPRIE-Studie, testeten Clopidogrel und Picotamid vs. ASS. Es ergab sich zwar eine verringerte Ereignisrate in der Kategorie Tod durch jegliche Ursache in der Clopidogrel/Picotamid-Gruppe verglichen mit der ASS-Gruppe (risk ratio: 0,73; 95 % CI: 0,58 - 0,93;  $p=0.01$ ), jedoch war gleichzeitig keine signifikante Risikoreduktion in der Kategorie Tod durch ein kardiovaskuläres Ereignis zu erkennen. Weiters kam es zu weniger kardiovaskulären Ereignissen (Def. siehe oben) in den Clopidogrel/Picotamid-Gruppen verglichen mit den ASS-Gruppen (risk ratio: 0,81; 95 % CI: 0,67 - 0,98;  $p=0.03$ ), was vor allem auf die verminderte Anzahl an nicht tödlichen MI zurückzuführen ist. Die Auswertung der Blutungshäufigkeiten war nur in einer (DAVID) der beiden Studien möglich, wobei sich kein signifikanter Unterschied ergab.

Es kann gesagt werden, dass die Gabe von TAH verglichen mit Placebo zu einer Reduktion der allgemeinen (risk ratio: 0,76; 95 % CI: 0,60 - 0,98;  $p=0.03$ ), sowie auch der kardiovaskulären (risk ratio: 0,54; 95 % CI: 0,32 - 0,94) Mortalität führte, wobei diese Wirkung in dieser Metaanalyse auf Ticlopidin zurückzuführen ist. Die Blutungshäufigkeit (major bleedings) war unter der Gabe von TAH nicht erhöht, jedoch liegt hier eine limitierte Datenlage vor. Beim Vergleich von Clopidogrel/Picotamid mit Acetylsalicylsäure konnte zwar die allgemeine nicht jedoch die kardiovaskuläre Mortalität gesenkt werden (risk ratio: 0,74; 95 % CI: 0,48 - 1.15). Die Blutungshäufigkeiten konnten hier nicht bestimmt werden.

Die Daten für Ticlopidin wurden in dieser Metaanalyse extrapoliert, um diese stellvertretend für die Thienopyridine zu nutzen. Ticlopidin ist im klinischen Alltag weitestgehend durch Clopidogrel, welches ein günstigeres Nebenwirkungsprofil aufweist, ersetzt worden [91–94]. Des Weiteren werden in dieser Metaanalyse ausschließlich PAVK-Patienten mit *Claudicatio intermittens* Stadium 2 nach Fontaine untersucht. Unter Beachtung der angeführten Limitationen kann ein Vorteil



durch die Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern gegenüber Placebo festgestellt werden, nicht jedoch von Thienopyridinen verglichen mit Acetylsalicylsäure [91].

### **3.2.1.1 Acetylsalicylsäure vs. Clopidogrel**

Die CAPRIE-Studie verglich anhand von zwei Kohorten die Gabe von 325 mg ASS (1-mal tgl.) mit der Gabe von 75 mg Clopidogrel (1-mal tgl.). 19185 Patienten wurden aufgrund eines stattgefundenen ischämischen Insultes, MI oder einer PAVK in die Studie aufgenommen. Der kombinierte primäre Endpunkt MACE bestand aus Myokardinfarkt, ischämischen Schlaganfall oder Tod durch ein kardiovaskuläres Ereignis. Sekundär wurden zusätzlich zu den genannten Kriterien noch Amputationen erfasst. Nach einer mittleren follow-up Periode von 1,9 Jahren konnte eine Reduktion des relativen Risikos, bezogen auf den primären Endpunkt, um 8,7 % (95% CI: 0,3 - 16,5; p= 0,043) in der Clopidogrel-Gruppe gegenüber der ASS-Gruppe festgestellt werden. Im sekundären Endpunkt, der zusätzlich Amputationen erfasste, konnte hingegen keine signifikante Risikoreduktion durch Clopidogrel gezeigt werden. Unter anderem erfasste man als Nebenwirkung das Auftreten von Blutungen, dabei fanden sich keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen in den Kategorien jegliche Blutung und intrakranielle Blutung. Gastrointestinale Blutungen traten jedoch signifikant häufiger unter der Einnahme von Acetylsalicylsäure auf.

Die PAVK-Subgruppe der CAPRIE-Studienpopulation bestand aus 6452 Patienten, welche als Aufnahmekriterium einen ABI < 0,85 mit *Claudicatio intermittens* oder stattgefundenener Revaskularisation aufweisen mussten. In der Untergruppe der PAVK-Patienten wurde eine signifikante Reduktion des relativen Risikos (ischämischer Insult, MI oder anderer vaskulärer Tod) in der Clopidogrel-Gruppe verglichen mit der ASS-Gruppe festgestellt (relative risk reduction: 23,8%; 95 % CI: 8,9 - 36,2; p= 0,0028). Die Anzahl an Blutungen (gastrointestinal, intrakraniell, andere Blutungen) wurde nicht explizit für diese Subgruppe angegeben.

Die CAPRIE-Studie war nicht für eine Analyse der Subgruppen ausgelegt und es fanden sich deutliche Unterschiede zwischen den Ergebnissen der einzelnen Untergruppen, was einen Hinweis für eine eingeschränkte Aussagekraft darstellt. Die Ergebnisse dieser Studie liefern, unter der Beachtung der Limitationen, einen

Anhaltspunkt, dass Clopidogrel eine etwas effektivere und gleich sichere Alternative zu ASS darstellt [95,96].

### **3.2.1.2 Ticagrelor vs. Clopidogrel**

Ein weiterer potenter P2Y<sub>12</sub>-Inhibitor neben Clopidogrel ist Ticagrelor, dessen Effektivität zur Sekundärprävention bei symptomatischer PAVK in der EUCLID-Studie getestet wurde [97]. Insgesamt untersuchte man 13885 Patienten, welche entweder eine vorangegangene Revaskularisation, einen ABI  $\leq 0,80$  oder beides aufwiesen. Nach einer 1:1 Randomisierung erhielten die Patienten entweder 90 mg Ticagrelor oder 75 mg Clopidogrel, jeweils 1-mal täglich für eine mittlere Beobachtungsdauer von 30 Monaten. Der primär kombinierte Endpunkt bestand aus: Tod durch ein kardiovaskuläres Ereignis, MI oder ischämischer Insult. Als sekundäre Zielgröße wurden zusätzlich zum primären Endpunkt Hospitalisierungen aufgrund von akuten Extremitätenischämien erfasst. Es konnte kein Unterschied in der Rate des primären Endpunktes (MI, ischämischer Insult, kardiovaskulärer Tod) zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden (hazard ratio: 1,02; 95 % CI: 0,92 - 1,13;  $p = 0,65$ ). Ebenso fand sich keine Gruppendifferenz bezüglich des sekundären Endpunktes. Als primärer Sicherheitsparameter wurde die Anzahl an Blutungen (TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) major bleeding) herangezogen, wobei sich kein Unterschied zwischen der Ticagrelor- und der Clopidogrel-Gruppe zeigte (hazard ratio: 1,10; 95 % CI: 0,84 - 1,43;  $p = 0,49$ ) [98]. Erwähnenswert ist außerdem, dass in der Ticagrelor-Gruppe deutlich mehr Patienten die Einnahme ihrer Studienmedikation vorzeitig abbrachen als in der Clopidogrel-Gruppe (hazard ratio: 1,21; 95 % CI: 1,14 - 1,29;  $p < 0,001$ ). Der Grund dafür war das vermehrte Auftreten von Dyspnoe (Ticagrelor: 4,8%; Clopidogrel: 0,8%;  $p < 0,001$ ), sowie von dokumentierten Blutungen (2,4 % vs. 1,6%,  $p < 0,001$ ) in der Ticagrelor-Gruppe. Dabei handelte es sich um jede Art von dokumentierten Blutungen.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass Ticagrelor keinen Vorteil in der Behandlung von Patienten mit stabiler PAVK gegenüber Clopidogrel bietet. Wohl ist auch mit keiner gesteigerten Anzahl an schweren Blutungen durch Ticagrelor zu rechnen. Das Nebenwirkungsprofil von Ticagrelor scheint allerdings ungünstiger zu sein, als jenes von Clopidogrel [97].

### 3.2.1.3 Vorapaxar

Vorapaxar antagonisiert die Wirkung von Thrombin am PA-Rezeptor-1 der Thrombozyten und wirkt somit als Thrombozytenaggregationshemmer [99].

Die Ergebnisse der TRA2°P-TIMI 50-Studie, welche die Wirkung von Vorapaxar an Patienten mit stattgefundenem MI, ischämischen Insult oder PAVK gegen Placebo testete, zeigten eine bedeutsame Risikoreduktion an MACE (MI, Insult, Tod durch ein kardiovaskuläres Ereignis), bei gleichzeitig vermehrten Blutungen unter Vorapaxar [99]. Daraufhin wurde eine Subgruppenanalyse der PAVK-Patienten dieser Studie durchgeführt, welche die Wirkung von Vorapaxar in Bezug auf das Auftreten von akuten Extremitäten-Ischämien (ALI (acute limb ischemia)) untersuchte [100]. Dabei wurden 3787 von insgesamt 26449 Patienten, welche entweder eine *Claudicatio intermittens* und einen ABI < 0,85 oder eine bereits erfolgte Revaskularisation aufweisen konnten, in die Auswahl aufgenommen. Der untersuchte Endpunkt, ALI, war definiert als akute Extremitäten-Ischämie, die zu einer Hospitalisierung führte und entweder durch klinische Symptome oder mittels Bildgebung nachgewiesen werden konnte. Die Patienten erhielten entweder 1-mal täglich 2,5 mg Vorapaxar oder ein Placebo Präparat, wobei beinahe alle Patienten bereits einen TAH einnahmen. Somit wurde Vorapaxar letztendlich in Kombination mit einem anderen TAH (ASS, Thienopyridin oder beides) getestet, die Anzahl und Art der TAH, welche die Patienten bereits vor der Studie einnahmen waren jedoch gleich auf die Interventions- und Kontrollgruppe verteilt. Die Anzahl an ALI war nach einer mittleren follow-up Periode von 2,5 Jahren in der Vorapaxar-Gruppe deutlich geringer als in der Placebo-Gruppe (hazard ratio: 0,58; 95 % CI: 0,39 - 0,86; p= 0,006). Die Patientensicherheit wurde über die Blutungshäufigkeit nach den GUSTO-Kriterien festgestellt [101]. Es zeigte sich, dass es in der Vorapaxar-Gruppe vermehrt zu Blutungen (moderate and severe bleeding), verglichen mit der Placebo-Gruppe kam (hazard ratio: 1,50; 95 % CI: 1,14 - 1,98; p= 0,003). Wie bereits erwähnt, wurde hier nicht die Monotherapie durch Vorapaxar vs. Placebo getestet, sondern eine Kombination aus Vorapaxar mit einer Standardtherapie im Vergleich zu einer alleinigen Standardtherapie. Außerdem handelt es sich hier um eine Subgruppenanalyse, deren Aussagekraft im Vergleich mit der ursprünglichen Studie reduziert ist [100].

Vorapaxar zeigt eine deutliche Reduktion von ALI bei Patienten mit stabiler PAVK. Die ebenfalls deutlich erhöhte Rate an Blutungen, schränkt dessen klinischen Nutzen jedoch stark ein.

## 3.2.2 Duale Thrombozytenaggregationshemmung

### 3.2.2.1 Clopidogrel + ASS vs. ASS

Eine post-hoc Analyse der CHARISMA-Studie untersuchte 3096 Patienten mit symptomatischer oder asymptomatischer PAVK. Als symptomatisch wurden PAVK-Patienten geführt, wenn diese eine *Claudicatio intermittens* sowie einen ABI < 0,85 oder eine bereits erfolgte Gefäßinterventionen/Amputationen aufwiesen. Asymptomatische PAVK-Patienten wiesen keine typischen Symptome, jedoch einen ABI < 0,90 und multiple Risikofaktoren auf. Etwa 80 % der asymptomatischen Patienten litten an Diabetes mellitus Typ 1 oder 2, rund 50 % an diabetischer Nephropathie, primärer Hypercholesterinämie, einem systolischen Blutdruck > 150 mmHg oder wiesen ein hohes Alter (Männer > 65 und Frauen > 70 Jahre) auf [102]. Die Patienten erhielten entweder 75 mg Clopidogrel in Kombination mit 75 - 162 mg ASS oder nur ASS, jeweils 1-mal täglich für eine mittlere Beobachtungsdauer von 26 Monaten (28 in der gesamten CHARISMA-Studie). Den primären Endpunkt bildete die Kombination aus erstmaligem Myokardinfarkt, Insult oder Tod durch ein kardiovaskuläres Ereignis. Als sekundärer Endpunkt wurden zusätzlich zu den genannten Kriterien Hospitalisierungen aufgrund instabiler Angina pectoris, TIA oder Revaskularisationen erfasst. Es wurde keine Reduktion der Ereignisse (primärer Endpunkt) in der Clopidogrel+ASS Gruppe verglichen mit der ASS-Gruppe beobachtet (hazard ratio: 0,85; 95 % CI: 0,66 – 1,88; p= 0,18). Ein signifikanter Nutzen wurde lediglich in der Rate der Myokardinfarkte (hazard ratio: 0,63; 95 % CI: 0,42 - 0,96; p= 0,029) und der Hospitalisierungen (hazard ratio: 0,81; 95 % CI: 0,68 - 0,95, p= 0,011), die unter Kombinationstherapie stark reduziert wurden, gezeigt. Die Patientensicherheit wurde über die Blutungshäufigkeit nach den GUSTO-Kriterien bestimmt [101]. Schwere Blutungen traten in beiden Gruppen gleich häufig auf, wohingegen schwächere Blutungen (minor bleedings) in der Clopidogrel+ASS Gruppe jedoch häufiger auftraten (hazard ratio: 1,99; 95 % CI: 1,69 - 2,34; p= ≤ 0,001) [103].

Im primären Endpunkt (erstmaliger Myokardinfarkt, Insult, Tod durch kardiovaskuläres) konnte kein Vorteil durch die Kombination aus Clopidogrel und Acetylsalicylsäure gegenüber der alleinigen Gabe von ASS gezeigt werden. Die Rate an Myokardinfarkten und Hospitalisierungen konnte zwar gesenkt werden, jedoch bei einem gleichzeitigen Anstieg von Blutungen (minor bleedings). Außerdem handelt es sich hier um eine nachträgliche Subgruppenanalyse, was die Aussagekraft unter Umständen einschränkt. Somit können keine ausreichenden Anhaltspunkte geliefert werden, welche für eine duale Plättchenaggregationshemmung (DAPT) mit Clopidogrel und ASS bei Patienten mit stabiler PAVK sprechen [104,105].

### **3.2.2.2 Ticagrelor + ASS vs. ASS**

Eine weitere Studie, welche eine duale Plättchenaggregationshemmung testete, ist PEGASUS-TIMI 54. Untersucht wurden 21162 Patienten, welche ein bis drei Jahre vor Studienbeginn einen Myokardinfarkt erlitten hatten und zumindest einen der folgenden Risikofaktoren aufweisen mussten: Alter  $\geq 65$  Jahre, Diabetes mellitus (medikamentös therapiert), zweiter Myokardinfarkt, multiple KHK-Läsionen oder eine chronische Nierenfunktionseinschränkung (GFR  $< 60$  ml/min). Davon wiesen 1143 (5 %) Patienten eine PAVK auf, welche durch die folgenden Kriterien festgestellt wurde: ABI  $\leq 0,9$ ; durchgeführte Revaskularisationen oder *Claudicatio intermittens*. Die untersuchte Intervention, an drei Kohorten (1:1:1), bestand in der Gabe von (i) 90 mg Ticagrelor, (ii) 60 mg Ticagrelor oder (iii) Placebo, wobei alle Studienteilnehmer ASS in einer Dosierung von 75 – 150 mg erhielten. Als primärer Endpunkt diente die Kombination aus Myokardinfarkt, Insult oder Tod durch ein kardiovaskuläres Ereignis (MACE). Weiters wurden als MALE akute Extremitäten-Ischämien sowie Ischämie bedingte Revaskularisationen erfasst. Die Patientensicherheit bestimmte man über TIMI-major-bleedings [98,106].

Nach einer mittleren Beobachtungsdauer von 33 Monaten zeigte sich, dass die PAVK-Patienten einem allgemein höheren Risiko für MACE (hazard ratio: 1,60; 95 % CI: 1,20 - 2,13;  $p= 0,0013$ ) verglichen mit den Studienteilnehmern ohne PAVK ausgesetzt sind, was sich an den erhöhten Ereignisraten der PAVK-Patienten innerhalb der Placebo-Gruppe erkennen ließ. Außerdem erreichten die beiden Clopidogrel-Gruppen (90 und 60 mg) über die gesamte Studienpopulation gerechnet eine Risikoreduktion (MACE) gegenüber der Placebo-Gruppe. Jedoch

wurde bei den PAVK-Patienten nur zwischen der 60 mg Ticagrelor- und der Placebo-Gruppe eine verminderte Ereignisrate (MACE) durch Ticagrelor festgestellt (hazard ratio: 0,69; 95 % CI: 0,47 – 0,99; p= 0,045), nicht aber zwischen der 90 mg Ticagrelor- und der Placebogruppe. MALE konnten in beiden Ticagrelor-Gruppen zusammengerechnet gegenüber der Placebo-Gruppe gesenkt werden (hazard ratio: 0,65; 95 % CI: 0,44 - 0,95; p= 0,026). Blutungen (TIMI major bleedings) traten, bezogen auf die gesamte Studienpopulation, häufiger unter Einnahme von Ticagrelor auf. Bei den PAVK-Patienten wurde eine nicht signifikante Erhöhung der Blutungsrate unter Ticagrelor verglichen mit Placebo beobachtet (hazard ratio: 1,32; 95 % CI: 0,41 - 4,29) [98,106].

Die PAVK-Patienten bildeten nur eine Untergruppe dieser Studie mit wenigen Teilnehmern, was die Aussagekraft der Ergebnisse einschränkt. Es wurde gezeigt, dass PAVK-Patienten verglichen mit den restlichen Studienteilnehmer einem erhöhten Risiko unterliegen, schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse zu erleiden. Eine duale Plättchenaggregations-hemmung könnte vor allem für PAVK-Patienten mit vorangegangenem MI gewisse Vorteile in Bezug auf eine Sekundärprävention bereithalten [107].

### **3.2.2.3 Ticagrelor + ASS vs. Clopidogrel + ASS**

Im Vergleich zu Clopidogrel ist Ticagrelor ein reversibler P2Y12-Inhibitor mit schnellerer Wirkung [108]. Die PLATO-Studie vergleicht deren Effektivität anhand von Patienten, die aufgrund eines akuten Koronarsyndroms (ACS) hospitalisiert wurden. Analysiert wurden 18624 Patienten, die im Mittel 11 Stunden nach dem Auftreten der Symptome behandelt wurden. Nach einer 1:1 Randomisierung erhielt ein Studienarm initial 180 mg bzw. in weiterer Folge 2-mal täglich 90 mg Ticagrelor. Der zweite Studienarm erhielt initial 300 mg bzw. anschließend 1-mal täglich 75 mg Clopidogrel. Allen Patienten verabreichte man 1-mal täglich 75 – 100 mg ASS. Die Effektivität der Intervention wurde in erster Linie durch den primären Endpunkt (MI, Insult oder Tod durch ein kardiovaskuläres Ereignis) ermittelt. Nach einer mittleren Studiendauer von 277 Tagen zeigte sich, dass in der Ticagrelor-Gruppe signifikant weniger Ereignisse (prim. Endpunkt) auftraten als in der Clopidogrel-Gruppe (hazard ratio: 0,84; 95 % CI: 0,77 - 0,92; p= < 0,001). Man konnte eine Reduktion

der Anzahl an MI und Todesfällen durch ein kardiovaskuläres Ereignis, nicht jedoch an Insulten beobachten, diese kamen in beiden Gruppen annähernd gleich häufig vor. Die Anzahl an Blutungen (TIMI-major bleeding, sowie von den Studienautoren definierte major bleedings) war in beiden Beobachtungsgruppen vergleichbar ausgeprägt (hazard ratio: 1,03; 95 % CI: 0,93 - 1,15; p= 0,57 sowie hazard ratio: 1,04; 95 % CI: 0,95 - 1,13; p= 0,43). Unter Ticagrelor kam es jedoch zu vermehrt intrakraniellen Blutungen (hazard ratio: 1,87; 95 % CI: 0,98 - 3,58; p= 0,06), wobei dieses Ergebnis keine statistische Signifikanz erreichte. Außerdem konnte, wie schon in der EUCLID-Studie, ein gehäuftes Auftreten von Dyspnoe in der Ticagrelor-Gruppe beobachtet werden (hazard ratio: 1,84; 95 % CI: 1,68 - 2,02, p= < 0,001) [97,108].

Die PLATO-Studie legt also einen Vorteil durch Ticagrelor gegenüber Clopidogrel in der sekundären Prävention kardiovaskulärer Ereignisse nahe. Ob dies auch für Patienten mit manifester PAVK gilt, versucht eine Subgruppenanalyse der PAVK-Patienten zu beantworten [109]. 1144 Patienten (6 % der gesamten Studienpopulation) litten an einer PAVK, welche als *Claudicatio intermittens* und zusätzlich stattgefundener Revaskularisation oder einem ABI < 0,9 definiert war. Die Patienten mussten ihren PAVK-Status jedoch selbst angeben, es wurde keine objektive Überprüfung durchgeführt. Man erkannte, dass die PAVK-Patienten verglichen mit der restlichen Studienpopulation einem signifikant erhöhten Risiko ausgesetzt waren den primären Endpunkt zu erleiden (hazard ratio: 1,98; 95 % CI: 1,71 - 2,27; p= < 0,001). Ebenso traten unter den PAVK-Patienten vermehrt Blutungen auf (major bleedings TIMI und major bleedings study criteria). Die Effektivität von Ticagrelor gegenüber Clopidogrel erreichte numerisch dieselben Werte wie in der Gesamtstudie, doch, vermutlich durch die kleine Gruppengröße, waren die Unterschiede nicht statistisch signifikant (primärer Endpunkt: hazard ratio: 0,85; 95 % CI: 0,63 - 1,10; p= 0,99). Es traten in der Ticagrelor-Gruppe weniger Blutungen (TIMI und PLATO-Kriterien) auf als in der Clopidogrel-Gruppe, wobei die Ergebnisse auch hier unter dem Signifikanzniveau verblieben [97,108,109].

Die PLATO-Studie zeigt, wie auch die EUCLID-Studie, dass innerhalb des Kollektivs von Patienten mit Atherosklerose, diejenigen mit PAVK einem besonders hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse ausgesetzt sind. Ebenfalls kam es in beiden

Studien vermehrt zu Dyspnoe unter Ticagrelor im Vergleich zu Clopidogrel. Auf die gesamte Studienpopulation bezogen stellt Ticagrelor + Acetylsalicylsäure eine effektivere Form der dualen Plättchenaggregations-hemmung dar als Clopidogrel + ASS. Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse legen eine ähnliche Wirkung für PAVK-Patienten nahe, aufgrund der geringen Gruppengröße und der statistisch nicht signifikanten Werte, kann dies aber nur vermutet werden. [97,108,109].

### 3.2.3 Antikoagulanzen

#### 3.2.3.1 Rivaroxaban + Acetylsalicylsäure vs. Acetylsalicylsäure

Die COMPASS-Studie liefert Ergebnisse, die einen Vorteil dieser Arzneimittelkombination gegenüber der alleinigen Gabe von ASS nahelegen. Insgesamt wurden 7470 Patienten, welche an einer PAVK litten, über einen mittleren Beobachtungszeitraum von 21 Monaten untersucht. Dabei wurden Patienten aufgenommen, die bereits eine durchgeführte Gefäßintervention/ Bypass-Anlage, Amputation, eine *Claudicatio intermittens* (bei ABI < 0,9 oder Stenosegrad > 50%) oder eine Karotisstenose (vollzogene Revaskularisation oder Stenosegrad > 50%) aufwiesen. Die Intervention erfolgte an drei Kohorten mit folgenden Medikationen: (i) 2-mal tgl. 5 mg Rivaroxaban + 1-mal tgl. 100 mg ASS; (ii) 2-mal tgl. 5 mg Rivaroxaban; (iii) 1-mal tgl. 100 mg ASS. Ein Drittel aller Studienteilnehmer nahm bereits vor Studienbeginn einen Protonenpumpeninhibitor ein. Von den weiteren zwei Dritteln erhielten 50% Pantoprazol oder ein vergleichbares Präparat und 50% ein Placebopräparat, wodurch insgesamt zwei Drittel aller Teilnehmer einen PPI einnahmen. Als untersuchte primäre Zielgröße der Studie diente ein kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt MACE (Myokardinfarkt, Insult, Tod durch ein kardiovaskuläres Ereignis), sowie spezielle Endpunkte für PAVK-Patienten MALE (akute oder chronische Extremitätenischämie). Es zeigte sich eine verringerte Ereignisrate von MACE in der Rivaroxaban + ASS-Gruppe (126 [5%] von 2492 Studienteilnehmern) verglichen mit der ASS-Gruppe (174 [7%] von 2504 Probanden; hazard ratio: 0,72; 95 % CI: 0,57 - 0,90; p= 0,0047). Ebenfalls konnte eine vergleichbar verminderte Ereignisrate im kombinierten Endpunkt aus MALE + MACE beobachtet werden. Die Patientensicherheit wurde über die Häufigkeit von Blutungen ermittelt. In der Rivaroxaban + ASS-Gruppe kam es häufiger zu starken



Blutungen (major-bleedings) (77 [3%] von 2492 Teilnehmern) als in der ASS-Gruppe (48 [2%] von 2504 Testpersonen; hazard ratio: 1,61; 95 % CI: 1,12 - 2,31; p= 0,0089). Eine bedeutsame Erhöhung der Blutungsrate in der Rivaroxaban + ASS-Gruppe zeigte sich außerdem in einer weiteren erfassten Kategorie von Blutungen (operative Blutungen, die einer Nachoperation bedurften, sowie bei Blutungen, die zu einer Hospitalisierung führten) (hazard ratio: 1,94; 95 % CI: 1,24 - 3,04; p= 0,0031). Keine Unterschiede sah man hingegen bei tödlichen Blutungen, nicht tödlichen intrakraniellen Blutungen und symptomatischen Organblutungen [110].

Es zeigt sich eine erhöhte Effektivität durch die Kombinationstherapie aus Rivaroxaban und Acetylsalicylsäure verglichen mit einer Acetylsalicylsäure-Monotherapie. Diese ist aber vermutlich auf Patienten mit symptomatischer PAVK bzw. jene mit multiplen atherosklerotischen Veränderungen beschränkt, da alle Teilnehmer, die keine PAVK-Symptome, sondern lediglich einen ABI < 0,9 aufwiesen, an koronarer Herzkrankheit litten. Darüber hinaus ist mit einem erhöhten Blutungsrisiko zu rechnen. Die meisten Blutungen hatten ihren Ursprung im Gastrointestinaltrakt, obwohl zwei Drittel der Studienteilnehmer einen PPI erhielten. Diese Therapiekombination bietet sich somit für Patienten mit hohem Ischämie- und geringem Blutungsrisiko an [110,111].

### **3.2.3.2 Vitamin-K-Antagonisten + TAH vs. TAH**

Die WAVE-Studie verglich anhand von 2161 PAVK-Patienten, ob eine Kombinationstherapie aus Vitamin-K-Antagonisten und TAH einen Vorteil gegenüber der alleinigen Gabe von TAH aufweist [112]. Um in die Studie aufgenommen zu werden, mussten die Patienten entweder an einer PAVK der unteren Extremität, der Karotiden oder der *Aa. subclaviae* leiden. Rund 80% der Teilnehmer wurden aufgrund einer PAVK der unteren Extremität aufgenommen, welche als *Claudicatio intermittens* mit zusätzlichen, objektivierbaren Symptomen wie Ulzerationen, Amputationen etc. definiert war. Die Patienten erhielten Warfarin bzw. Acenocoumarol (INR 2,0 - 3,0) in Kombination mit einem TAH (> 90% ASS; sowie Clopidogrel und Ticlopidin) und zur Kontrolle ausschließlich TAH. Im kombinierten primären Endpunkt (Myokardinfarkt, Insult, Tod durch ein kardiovaskuläres Ereignis) zeigte sich keine Risikoreduktion in der Kombinationstherapie-Gruppe verglichen mit der Kontrollgruppe (relative risk: 0,92;

95 % CI: 0,73 - 1,16;  $p= 0,48$ ). Ebenso konnte im sekundären Endpunkt (Myokardinfarkt, Insult, interventionsbedürftige Ischämie der unteren Extremität oder Tod durch ein kardiovaskuläres Ereignis) keine verringerte Ereignisrate in der Vit.-K-Antagonist+TAH Gruppe gegenüber der TAH-Gruppe gezeigt werden (relative risk: 0,91; 95 % CI: 0,74 - 1,12;  $p= 0,37$ ). Hingegen kam es in der Kombinationstherapie-Gruppe zu bedeutend mehr lebensbedrohlichen (relative risk: 3,41; 95 % CI: 1,84 - 6,35;  $p= \leq 0,001$ ), moderaten (relative risk: 2,82; 95 % CI: 1,43 - 5,58;  $p= 0,002$ ) und milden Blutungen (minor bleedings), als in der Gruppe, die nur TAH erhielt.

An Limitationen ist einerseits das open-label-Design dieser Studie zu nennen. Das Wissen, welcher Gruppe die Patienten zugeordnet waren, könnte unter Umständen die Entscheidungen der behandelnden Mediziner und Patienten hinsichtlich zusätzlicher Medikationen, Therapien und der Adhärenz beeinflusst haben. Andererseits wurden Patienten, welche ein erhöhtes Risiko für Blutungen aufwiesen aus der Studie ausgeschlossen, dadurch ist das ohnehin deutlich erhöhte Blutungsrisiko unter Kombinationstherapie möglicherweise noch unterschätzt worden.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse dieser Studie, dass die Kombination aus Vitamin-K-Antagonisten und Acetylsalicylsäure keine therapeutischen Vorteile gegenüber einer TAH-Monotherapie aufweist. Sehr wohl aber ist mit einem signifikant erhöhten Blutungsrisiko zu rechnen [112].

## 4 DISKUSSION

### 4.1 Primärprävention

Die aktuelle S3-Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Angiologie und der Gesellschaft für Gefäßmedizin beschreibt die Evidenz zu Primärprävention als unzureichend und nicht konklusiv [113,114]. Trotzdem wird in dieser Leitlinie die Gabe von TAH (ASS oder Clopidogrel) für asymptomatische PAVK-Patienten empfohlen [1]. Zum einen wird diese Entscheidung mit den häufig vorhandenen weiteren Gefäßerkrankungen (KHK, zerebrovaskuläre Erkrankungen) begründet (siehe dazu Kapitel 1.3), zum anderen beruht diese Empfehlung auf den Ergebnissen einer Metaanalyse der Antithrombotic Trialist' Colloboration [87]. Diese Metaanalyse testete unterschiedliche TAH zur Primärprävention an Patienten, die eine kardiovaskuläre Erkrankung aufwiesen oder zu einer solchen prädispositioniert waren. Die PAVK-Subgruppe dieser Metaanalyse bildeten 9214 Patienten mit *Claudicatio intermittens* und zusätzlich reduziertem ABI ( $\leq 0,85$ ) oder bereits stattgefundener Revaskularisation/Amputation. Erfasst wurden in dieser Subgruppe die Raten an Claudicatio-Symptomen und Revaskularisationen. In der TAH-Gruppe traten die genannten Endpunkte deutlich seltener auf als in der Kontrollgruppe (odds reduction: 23 %;  $p= 0,004$ ). Gleichzeitig kam es in der gesamten Studienpopulation vermehrt zu Blutungen unter der Einnahme von TAH (extrakranielle Blutungen mit Hospitalisierungs- oder Transfusionsbedarf odds ratio: 1,6; hämorrhagische Schlaganfälle odds ratio: 1,22) [87]. Die Ergebnisse für die PAVK-Subgruppe stammen hauptsächlich aus einer Studie, welche Picotamid gegen Placebo testete [115]. Die in der S3-Leitlinie empfohlenen Substanzen ASS und Clopidogrel sind Picotamid in Bezug auf Effektivität und Sicherheit nicht unterlegen [91–94]. Deshalb erscheint es gerechtfertigt, die Ergebnisse der erwähnten Metaanalyse auf diese Substanzen zu übertragen. Jedoch sind die erhöhten Raten an Blutungen und hämorrhagischen Schlaganfällen nicht zu vernachlässigen und da die Studienteilnehmer bereits Symptome und einen reduzierten ABI oder vorangegangene Eingriffe aufweisen mussten, handelt es sich nicht um eine primärpräventive Maßnahme, die hier getestet wurde. Demzufolge ist es fraglich, ob die Metaanalyse der Antithrombotic Trialist' Colloboration als Entscheidungsgrundlage dienen sollte [1,87,115].

Entgegen der S3-Leitlinie wird in den Guidelines der ESC keine antithrombotische Therapie für Patienten mit asymptomatischer PAVK empfohlen. Die ESC stützt ihre Entscheidung dabei auf die in dieser Arbeit analysierten Studien (AAA- und POPADAD-Studie, siehe Kapitel 3.1.2) [1,20,83,114].

Die U.S. Preventive Services Task Force empfiehlt eine differenzierte Vorgehensweise: Personen, die zwischen 50 und 59 Jahre alt sind, ein 10-Jahres-Risiko von  $\geq 10\%$  aufweisen, nicht unter einem erhöhten Blutungsrisiko leiden, eine Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren haben und gewillt sind, ein ASS-Präparat für mindestens 10 Jahre einzunehmen, sollen eine langfristige Prophylaxe mittels Acetylsalicylsäure erhalten. Für Patienten im Alter von 60-69 mit einem 10-Jahres-Risiko von  $\geq 10\%$  sollte die Entscheidung individuell getroffen werden. Je nach Blutungsrisiko, Lebenserwartung, und persönlicher Einstellung/Motivation zur Therapie wird hier nur eine zurückhaltende Empfehlung ausgesprochen [39]. Das 10-Jahres-Risiko bezieht sich dabei auf einen kardiovaskulären Risikorechner (American College of Cardiology/American Heart Association), welcher Alter, Geschlecht, Ethnie, Dyslipidämie, Hypertonie, Diabetes mellitus und den Raucherstatus berücksichtigt [116]. Für Personen mit einem Alter von unter 50 und über 70 Jahren können keine Empfehlungen gemacht werden, da die wissenschaftliche Evidenz nicht ausreicht [117]. Die Grundlage für diese Angaben bilden eigens durchgeführte Metaanalysen der U.S. Preventive Services Task Force zur primären Prävention kardiovaskulärer Ereignisse:

In den 11 analysierten RCTs wurden 118445 Patienten mit einem Altersgipfel zwischen 55 und 70,5 Jahren (was die Empfehlung je nach Altersgruppe erklärt) untersucht. Ein signifikanter Effekt durch ASS zeigte sich nur in der verringerten Rate an nichttödlichen MI (relative risk: 0,78; 95 % CI: 0,71 - 0,87;  $I^2= 61,9\%$ ), bei beträchtlicher Heterogenität zwischen den Studien. In den Endpunkten nichttödliche Insulte, kardiovaskuläre Mortalität und Gesamtmortalität war keine Risikoreduktion durch ASS zu beobachten. Die enthaltenen Studien weisen eine hohe Heterogenität v.a. in Bezug auf das kardiovaskuläre Risiko der Teilnehmer zu Beginn der Studie auf. Die reduzierte Rate an nichttödlichen MI ist der einzige Effekt, der nachgewiesen werden konnte und ist in erster Linie für Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko zu erwarten [118]. Das Blutungsrisiko unter ASS-Einnahme wurde in einer separaten Metaanalyse untersucht. Die analysierten Studien zur

Primärprävention zeigten, dass es zu einer deutlich erhöhten Rate an schweren gastrointestinalen Blutungen in den ASS-Gruppen verglichen mit den Kontrollgruppen (Placebo oder kein Präparat) kam (odds ratio: 1,59; 95 % CI: 1,32 - 1,9;  $I^2 = 22,2$  %). Definiert waren diese als tödliche GI-Blutung oder GI-Blutung, die zu einer Hospitalisierung/Transfusion führte oder vom medizinischen Personal als schwer beschrieben wurde. Eine ähnlich gesteigerte Blutungsrate sah man auch bei der ausschließlichen Auswertung von Studien, die niedrig dosierte ASS-Präparate testeten. Es konnten keine Angaben zu leichten Blutungen gemacht werden. Des Weiteren war die Anzahl an intrakraniellen Blutungen, unabhängig von der ASS-Dosis, erhöht (odds ratio: 1,33; 95 % CI: 1,03 – 1,71;  $I^2 = 0$  %). Alter und männliches Geschlecht erwiesen sich als allgemeine Risikofaktoren, Blutungen zu entwickeln. Vorangegangene GI-Blutungen stellen einen weiteren Risikofaktor dar, diese Patienten wurden jedoch aus den Studien ausgeschlossen, weshalb das Blutungsrisiko möglicherweise unterschätzt wurde [119].

Die Empfehlungen der U.S. Preventive Services Task Force basieren zusätzlich auf den Ergebnissen einer Metaanalyse zur Tumorprävention durch ASS. Dabei konnte eine Reduktion der Dickdarmkarzinom Mortalität nach 10-20 Jahren kontinuierlicher ASS-Einnahme gezeigt werden [120]. Unter Einbeziehung aller Faktoren: reduzierte Rate an MI, gesteigerte Rate an GI- und intrazerebralen Blutungen, reduzierte Dickdarmkarzinom Mortalität, Einfluss von Alter, Geschlecht, Blutungsrisiko, kardiovaskulären Risikofaktoren und Bereitschaft/Überzeugung der Patienten zur Medikamenteneinnahme, soll also eine individuelle Entscheidung getroffen werden. In der Altersgruppe von 50-59 Jahren könnten dadurch tatsächlich einige Patienten eruiert werden, die von einer Primärprophylaxe durch Acetylsalicylsäure profitieren.

Die Ergebnisse dieser Diplomarbeit stehen nur teilweise im Einklang mit den sehr unterschiedlichen, besprochenen Leitlinienempfehlungen. In der ARRIVE-Studie konnte kein Effekt durch ASS, auch nicht auf die Anzahl an Myokardinfarkten gezeigt werden, wohl aber war ein erhöhtes GI-Blutungsrisiko zu beobachten [67]. Die ASPREE-Studie, welche sich auf Patienten mit einem Alter von  $\geq 70$  Jahren bezog, erfasste die Rate an MI nicht, konnte jedoch keinen Effekt auf die

Gesamtmortalität feststellen und zeigte ein verstärktes Auftreten von Blutungen (intrakraniell sowie schwere extrakranielle Blutungen) [69]. Diabetiker, welche ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko aufweisen, wurden in der ASCEND- Studie untersucht. Im primären Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität, TIA, nichttödlichen Myokardinfarkten und nichttödlichen ischämischen Insulten zeigte sich ein Vorteil der ASS-Therapie gegenüber Placebo (rate ratio: 0,88; 95 % CI: 0,79 - 0,97; p= 0,01). Vaskuläre Todesfälle und nichttödliche Myokardinfarkte konnten jedoch nicht reduziert werden. Kein Unterschied zeigte sich in den Häufigkeiten intrazerebraler und tödlicher Blutungen, jedoch kam es zu vermehrt schweren Blutungen v.a. im GI-Trakt [71]. Da die Endpunkte und Populationen dieser drei aktuellen Studien große Unterschiede aufweisen, ist die Synthese der Ergebnisse nur bedingt möglich. Der Effekt von ASS zur Primärprävention ist jedenfalls nur in sehr begrenztem Ausmaß vorhanden, dies gilt auch für über 70-Jährige und für Diabetiker. Mit großer Sicherheit ist jedoch mit einem deutlich erhöhten Blutungsrisiko zu rechnen, das v.a. den GI-Trakt betrifft, sich jedoch teilweise auch auf intrakranielle Blutungen bezieht.

Die Ergebnisse der beiden in dieser Diplomarbeit analysierten Metanalysen (siehe Kapitel 3.1.1) gleichen sich in weiten Bereichen, so konnte ein Effekt durch ASS in der reduzierten Rate an Myokardinfarkten beobachtet werden, wobei dieser auf den Ergebnissen älterer Studien beruht. Eine Metaanalyse berichtet zusätzlich von einer reduzierten Rate an ischämischen Insulten [77]. Sie unterstützen damit teilweise die Ergebnisse der Metaanalyse der U.S. Preventive Services Task Force, die jedoch nur Studien aus dem Zeitraum 2008-2015 enthält [118]. Ebenfalls vergleichbar waren die gesteigerten Blutungshäufigkeiten. Die Gesamtmortalität war in beiden Analysen unter ASS unverändert [74,77].

Die AAA und POPDAD untersuchten Patienten mit erniedrigtem ABI und ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen (Details siehe Kapitel 3.1.2). Selbst in dieser Gruppe mit erhöhtem Risiko konnten keine präventiven Effekte durch ASS festgestellt werden. Die POPADAD Studie zeigte auffälliger Weise kein erhöhtes Aufkommen von gastrointestinalen Blutungen unter ASS, es wurden keine weiteren Blutungstypen erfasst. Beide Studien sind durch die geringe Teilnehmerzahl begrenzt aussagekräftig [83,114]. Bezieht man sich trotzdem nur auf diese speziell an PAVK-Patienten angepasste Studien, so muss klar von einer Primärprävention

durch ASS abgeraten werden. Diese Studien dienen der ESC zur Begründung ihrer Leitlinienempfehlung [20].

Insgesamt lässt sich erkennen, dass ältere Studien/Metaanalysen größere Effekte durch ASS zeigen als neuere. Die Metaanalyse der Antithrombotic Trialist' Colloboration, welche Studien, die vor 1997 publiziert wurden, analysierte, zeigt einen deutlichen präventiven Effekt durch ASS [87]. Die U.S. Preventive Services Task Force Analyse (Studien aus dem Zeitraum 2008-2015) findet nur eine Reduktion nichttödlicher Myokardinfarkte [118]. Die aktuellen Metanalysen aus dem Jahr 2019 (Kapitel 3.1.1) finden zwar eine reduzierte Rate an Myokardinfarkten, welche sich jedoch nur aus den älteren enthaltenen Studien ergibt, die kardiovaskuläre- und Gesamtmortalität blieb unter ASS-Einnahme unverändert [74,77].

Es gibt einige Erklärungsversuche für die Unterschiede zwischen alten und neuen Studien. Rund die Hälfte aller Myokardinfarkte verläuft klinisch still (unerkannt) [74,76]. Das Auftreten solcher kleinen MI kann vor allem durch eine entsprechende Risikofaktorenmodifikation reduziert werden. Die Rolle von Aspirin hingegen liegt in einer frühen Thrombozytenaggregationshemmung, was die Progression subklinischer zu manifesten Infarkten verringern soll. Durch ein modernes Risikofaktorenmanagement (siehe Kapitel 1.7.1) kommt es also zu weniger subklinischen Infarkten und der Rolle von Acetylsalicylsäure kommt weniger Bedeutung zu [78,121]. Eine weitere Erklärung bietet der Umstand, dass aktuelle Biomarker (CK-MB, Troponin T) in früheren Studien nicht zur Verfügung standen und somit kleine MI womöglich verborgen blieben und die Beschwerden als muskuloskelettale Symptome etc. eingestuft wurden. Erfasst wurden dadurch lediglich ausgeprägtere Infarkte, also nur jene, welche unter ASS theoretisch weniger oft auftreten [78].

Durch die veränderten Rahmenbedingungen (verbessertes Risikofaktorenmanagement und sensitivere Diagnosemöglichkeiten) erscheint es bei der Formulierung von Empfehlungen plausibel, sich auf aktuelle Studien zu beziehen. Die Empfehlungen der S3-Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Angiologie und der Gesellschaft für Gefäßmedizin können anhand der Erkenntnisse dieser Arbeit nicht geteilt werden [1]. Die von der ESC verwendeten Studien sind zwar aktuell,

jedoch v.a. aufgrund der geringen Teilnehmeranzahl beschränkt aussagekräftig [20]. Die U.S. Preventive Services Task Force beschreitet hier den Mittelweg und entspricht mit ihren differenzierten, zurückhaltenden Empfehlungen zur Primärprophylaxe durch ASS am ehesten den Ergebnissen dieser Diplomarbeit [118]. Im Grunde kann anhand aller analysierten Publikationen nicht sicher mit einer Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen durch die Einnahme von ASS gerechnet werden. Mit großer Sicherheit bewirkt die langfristige Einnahme von Acetylsalicylsäure jedoch ein gesteigertes Blutungsrisiko (v.a. gastrointestinal, ferner jedoch auch intrakraniell). Daher sollte eine entsprechende Prophylaxe nur individuell und äußerst zurückhaltend empfohlen werden.

Der P2Y12-Inhibitor Clopidogrel, der in einigen Studien zur Sekundärprävention untersucht wurde, stellt in Bezug auf die Effektivität eine gleichwertige bis leicht überlegene Alternative zu Acetylsalicylsäure dar, führt jedoch weniger häufig zu GI-Blutungen [86,89,91,95]. Es scheint, keine Studien zur Primärprävention kardiovaskulärer Ereignisse durch Clopidogrel zu geben, hier besteht somit noch Forschungsbedarf.

## **4.2 Sekundärprävention**

### **4.2.1 Monotherapie mit einem TAH**

In den ESC-Guidelines wird die langfristige Gabe von Acetylsalicylsäure oder Clopidogrel für Patienten mit symptomatischer PAVK empfohlen (class: I, level: A) [20]. Die in Kapitel 3.2.1 angeführten Metaanalysen, sowie die CAPRIE-Studie liefern ähnliche Ergebnisse, welche Clopidogrel als gleichwertige Alternative zu ASS in Bezug auf Effektivität und Sicherheit darstellen [89,91,95]. Für Patienten mit erhöhtem Risiko für gastrointestinale Blutungen kann Clopidogrel einen Vorteil darstellen [95]. Beim Vergleich von Clopidogrel mit Ticagrelor zeigt sich, dass dieses hinsichtlich Effektivität und Sicherheit zwar mit Clopidogrel vergleichbar ist, mehrere Studien beobachten jedoch ein vermehrtes Auftreten von Dyspnoe unter Ticagrelor [97,108].

Die Ergebnisse der TRA2°P-TIMI 50-Studie zu Vorapaxar zeigen neben einer Reduktion an MACE und ALI auch ein erhöhtes Auftreten von Blutungen [100]. Da



Vorapaxar aber zusätzlich zu TAH eingenommen wurde, in einem Drittel der Fälle als Trippeltherapie aus ASS, Thienopyridinen und Vorapaxar, ist dieser Effekt möglicherweise unter einer Monotherapie durch Vorapaxar geringer. Die ursprüngliche Studie beobachtet über alle 26449 untersuchten Patienten einen Anstieg an intrakraniellen Blutungen unter Vorapaxar, vor allem bei Patienten, die in der Vergangenheit bereits einen Insult erlitten hatten [99]. Vorapaxar wurde 2015 in Europa zugelassen und 2017 vom Hersteller selbst wieder vom Markt genommen [122]. In den USA ist es von der FDA (Food and Drug Administration) zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit PAVK oder vorangegangenen MI zugelassen, wenn diese keinen Insult oder TIA in ihrer Patientenvorgeschichte aufweisen [123,124]. Ausgewählte Patienten, die kein erhöhtes Risiko für Blutungen aufweisen, können von einer Therapie durch Vorapaxar kombiniert mit einem TAH profitieren.

#### **4.2.2 Duale Thrombozytenaggregationshemmung**

Der Vergleich von Clopidogrel + ASS mit ASS in der CHARISMA-Studie zeigte keine eindeutigen Vorteile der dualen Therapieform [103]. Ebenso können in der PEGASUS-TIMI 54-Studie keine Ergebnisse gefunden werden, die deutlich für eine Kombination von Ticagrelor mit Acetylsalicylsäure bei Patienten mit stabiler PAVK sprechen [106]. PLATO vergleicht die beiden angeführten Therapien miteinander, wobei Ticagrelor eine größere Effektivität und ein vergleichbares Sicherheitsprofil aufweist. Ticagrelor zeigt in zwei Studien ein vermehrtes Auftreten von Dyspnoe [97,109]. Da es sich in allen angeführten Studien um Subgruppenanalysen mit kleiner Anzahl an Patienten handelt, sind hier speziell auf Patienten mit stabiler PAVK angepasste Studien nötig, um die bestmögliche Therapieform für diese Patientengruppe zu ermöglichen. Der Bedarf dafür wird unter anderem deshalb deutlich, da sich in drei der analysierten Studien (PEGASUS-TIMI 54, EUCLID und PLATO) zeigte, dass Patienten mit PAVK im Vergleich zu Patienten mit anderen atherosklerotischen Läsionen einem besonders hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse ausgesetzt sind [97,106,109]. Eine duale Thrombozytenaggregationshemmung für Patienten mit stabiler PAVK kann anhand der analysierten Studien jedoch nicht empfohlen werden.

### 4.2.3 Antikoagulanzen

Die Kombination von Vitamin-K-Antagonisten und Thrombozytenaggregationshemmern bewirkt keine Vorteile gegenüber einer Monotherapie durch TAH. Die WAVE-Studie liefert in dieser Hinsicht eindeutige Ergebnisse und deshalb kann diese Therapieform nicht empfohlen werden [112].

Einerseits zeigt die Kombination aus Rivaroxaban + ASS, welche in der COMPASS-Studie getestet wurde, eine deutlich gesteigerte Effektivität gegenüber der Monotherapie durch ASS [110]. Andererseits kommt es unter dieser Therapie auch zu deutlich mehr Blutungen. Gastrointestinale Blutungen waren dabei besonders häufig, obwohl zwei Drittel der Teilnehmer einen PPI einnahmen. Um über den klinischen Einsatz nachdenken zu können, muss das Blutungsrisiko genauer untersucht werden. Diesen Ansatz verfolgt die zurzeit stattfindende XAOTA-Studie, es werden 8000 Patienten, die eine PAVK, KHK oder beides aufweisen über eine Dauer von 12 Monaten beobachtet, um die Therapiekombination aus Rivaroxaban + ASS näher analysieren zu können [125]. Clopidogrel stellt eine gleichwertige Alternative zu Acetylsalicylsäure in der Monotherapie dar, es sollte daher ebenso ein Vergleich zwischen Clopidogrel und Clopidogrel + Rivaroxaban durchgeführt werden [111]. Die aktuellen ESC-Guidelines wurden im Jahr 2017 erstellt und da die COMPASS-Studie zu diesem Zeitpunkt noch im Gange war, wird diese lediglich als laufende Studie erwähnt [20]. In Anbetracht der Ergebnisse ist es jedoch vorstellbar, dass Rivaroxaban kombiniert mit ASS in Zukunft für Patienten mit geringem Blutungsrisiko als langfristige Prophylaxe empfohlen wird.

## 5 LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Lawall H, Huppert P, Rümenapf G. S3-LEITLINIE ZUR DIAGNOSTIK, THERAPIE UND NACHSORGE DER PERIPHEREN ARTERIELLEN VERSCHLUSSKRANKHEIT. Deutsche Gesellschaft für Angiologie - Gesellschaft für Gefäßmedizin Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). <http://awmf.org/>; 2015.
- [2] Duvall WL, Vorchheimer DA. Multi-bed vascular disease and atherothrombosis: scope of the problem. *J Thromb Thrombolysis* 2004;17:51–61. <https://doi.org/10.1023/B:THRO.0000036029.56317.d1>.
- [3] Bauersachs R, Espinola-Klein C, Lawall H, Storck M, Zeller T, Debus S. [Anti-Thrombotic Therapy of Peripheral Arterial Disease - A Review of Current Evidence, Practice and Outlook]. *Dtsch Med Wochenschr* 2019;144:683–9. <https://doi.org/10.1055/a-0826-2868>.
- [4] Kitta Y, Obata J, Nakamura T, Hirano M, Kodama Y, Fujioka D, et al. Persistent impairment of endothelial vasomotor function has a negative impact on outcome in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:323–30. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.08.074>.
- [5] Zhao X-Q. Pathogenesis of atherosclerosis. In: Post TW, editor. *UpToDate*, Waltham, MA: UpToDate; 2020.
- [6] Anderson TJ, Meredith IT, Charbonneau F, Yeung AC, Frei B, Selwyn AP, et al. Endothelium-dependent coronary vasomotion relates to the susceptibility of LDL to oxidation in humans. *Circulation* 1996;93:1647–50. <https://doi.org/10.1161/01.cir.93.9.1647>.
- [7] Hoffmann U, Tato F. Periphere Zirkulation. In: Blum HE, Müller-Wieland D, editors. *Klin. Pathophysiol.*, Stuttgart: Georg Thieme; 2018.
- [8] Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, Weber DK, Malcom GT, Smialek J, et al. Healed plaque ruptures and sudden coronary death: evidence that subclinical rupture has a role in plaque progression. *Circulation* 2001;103:934–40. <https://doi.org/10.1161/01.cir.103.7.934>.
- [9] Kubo T, Imanishi T, Takarada S, Kuroi A, Ueno S, Yamano T, et al.

- Assessment of culprit lesion morphology in acute myocardial infarction: ability of optical coherence tomography compared with intravascular ultrasound and coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:933–9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.04.082>.
- [10] Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature* 2011;473:317–25. <https://doi.org/10.1038/nature10146>.
- [11] Herold G. *Innere Medizin*. Köln: Dr. med. Gerd Herold; 2018.
- [12] Sawada M, Kishi Y, Numano F, Isobe M. Smokers lack morning increase in platelet sensitivity to nitric oxide. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002;40:571–6. <https://doi.org/10.1097/00005344-200210000-00010>.
- [13] Ichiki K, Ikeda H, Haramaki N, Ueno T, Imaizumi T. Long-term smoking impairs platelet-derived nitric oxide release. *Circulation* 1996;94:3109–14. <https://doi.org/10.1161/01.cir.94.12.3109>.
- [14] Smith FB, Lee AJ, Fowkes FG, Price JF, Rumley A, Lowe GD. Hemostatic factors as predictors of ischemic heart disease and stroke in the Edinburgh Artery Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:3321–5. <https://doi.org/10.1161/01.atv.17.11.3321>.
- [15] Kannel WB, D'Agostino RB, Belanger AJ. Fibrinogen, cigarette smoking, and risk of cardiovascular disease: insights from the Framingham Study. *Am Heart J* 1987;113:1006–10. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(87\)90063-9](https://doi.org/10.1016/0002-8703(87)90063-9).
- [16] Heitzer T, Ylä-Herttuala S, Luoma J, Kurz S, Münzel T, Just H, et al. Cigarette smoking potentiates endothelial dysfunction of forearm resistance vessels in patients with hypercholesterolemia. Role of oxidized LDL. *Circulation* 1996;93:1346–53. <https://doi.org/10.1161/01.cir.93.7.1346>.
- [17] Ota Y, Kugiyama K, Sugiyama S, Ohgushi M, Matsumura T, Doi H, et al. Impairment of endothelium-dependent relaxation of rabbit aortas by cigarette smoke extract--role of free radicals and attenuation by captopril. *Atherosclerosis* 1997;131:195–202. [https://doi.org/10.1016/s0021-9150\(97\)06106-6](https://doi.org/10.1016/s0021-9150(97)06106-6).

- [18] Mayhan WG, Patel KP. Effect of nicotine on endothelium-dependent arteriolar dilatation in vivo. *Am J Physiol* 1997;272:H2337-42. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1997.272.5.H2337>.
- [19] Mayhan WG, Sharpe GM. Effect of cigarette smoke extract on arteriolar dilatation in vivo. *J Appl Physiol* 1996;81:1996–2003. <https://doi.org/10.1152/jappl.1996.81.5.1996>.
- [20] Aboyans V, Ricco J-B, Bartelink M-LEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal,. *Eur Heart J* 2018;39:763–816. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx095>.
- [21] Collet J-P, Cayla G, Ennezat P-V, Leclercq F, Cuisset T, Elhadad S, et al. Systematic detection of polyvascular disease combined with aggressive secondary prevention in patients presenting with severe coronary artery disease: The randomized AMERICA Study. *Int J Cardiol* 2018;254:36–42. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.11.081>.
- [22] Fowkes FGR, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet (London, England)* 2013;382:1329–40. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61249-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61249-0).
- [23] Hach-Wunderle V. Periphere arterielle Verschlusskrankheit. In: Braun J, Müller-Wieland D, editors. *Basislehrb. Inn. Medizin*, München: Elsevier; 2018.
- [24] Diehm C, Schuster A, Allenberg JR, Darius H, Haberl R, Lange S, et al. High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. *Atherosclerosis* 2004;172:95–105. [https://doi.org/10.1016/s0021-9150\(03\)00204-1](https://doi.org/10.1016/s0021-9150(03)00204-1).
- [25] Berger JS, Davies MG. Overview of lower extremity peripheral artery disease. In: Post TW, editor. *UpToDate*, Waltham, MA: UpToDate; 2020.
- [26] Conte MS, Pomposelli FB, Clair DG, Geraghty PJ, McKinsey JF, Mills JL, et

- al. Society for Vascular Surgery practice guidelines for atherosclerotic occlusive disease of the lower extremities: management of asymptomatic disease and claudication. *J Vasc Surg* 2015;61:2S-41S. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2014.12.009>.
- [27] Neschis DG, Golden MA. Clinical features and diagnosis of lower extremity peripheral artery disease. In: Post T, editor. *UpToDate*, Waltham, MA: UpToDate; 2020.
- [28] DeWeese JA, Leather R, Porter J. Practice guidelines: lower extremity revascularization. *J Vasc Surg* 1993;18:280–94.
- [29] Cranley JJ. Ischemic rest pain. *Arch Surg* 1969;98:187–8. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1969.01340080079015>.
- [30] Schröder F, Diehm N, Kareem S, Ames M, Pira A, Zwettler U, et al. A modified calculation of ankle-brachial pressure index is far more sensitive in the detection of peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2006;44:531–6. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2006.05.016>.
- [31] Espinola-Klein C, Rupprecht HJ, Bickel C, Lackner K, Savvidis S, Messow CM, et al. Different calculations of ankle-brachial index and their impact on cardiovascular risk prediction. *Circulation* 2008;118:961–7. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.763227>.
- [32] Stiegler H, Karasch T, Bauersachs R. Arterien der unteren Extremität. In: Stiegler H, Kubale R, Weskott H-P, editors. *Farbkodierte Duplexsonografie*, Stuttgart, New York, Delhi, Rio: Georg Thieme; 2015.
- [33] Arnolds BJ, Stiegler H. Hämodynamische Grundlagen. In: Stiegler H, Kubale R, Weskott H-P, editors. *Farbkodierte Duplexsonografie*, Stuttgart, New York, Delhi, Rio: Georg Thieme; 2015.
- [34] Knoop KTB, de Groot LCPGM, Kromhout D, Perrin A-E, Moreiras-Varela O, Menotti A, et al. Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women: the HALE project. *JAMA* 2004;292:1433–9. <https://doi.org/10.1001/jama.292.12.1433>.
- [35] Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, de Jesus JM, Houston Miller N, Hubbard VS,

- et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129:S76-99. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000437740.48606.d1>.
- [36] Hennekens CH, Lopez-Sendon J. Overview of the prevention of cardiovascular disease events in those with established disease (secondary prevention) or at high risk. In: Post TW, editor. *UpToDate*, Waltham, MA: UpToDate; 2020.
- [37] Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by r. *Eur Heart J* 2012;33:1635–701. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs092>.
- [38] Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34:2949–3003. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh296>.
- [39] Siu AL. Behavioral and Pharmacotherapy Interventions for Tobacco Smoking Cessation in Adults, Including Pregnant Women: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2015;163:622–34. <https://doi.org/10.7326/M15-2023>.
- [40] Rigotti NA. Overview of smoking cessation management in adults. In: Post TW, editor. *UpToDate*, Waltham, MA: UpToDate; 2020.
- [41] Barua RS, Rigotti NA, Benowitz NL, Cummings KM, Jazayeri M-A, Morris PB, et al. 2018 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Tobacco Cessation Treatment: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:3332–65. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.10.027>.
- [42] Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore THM, Burke M, Davey Smith G, et

- al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2013:CD004816. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004816.pub5>.
- [43] Keller C. Fettstoffwechsel, Lipidsenker-Pharmakotherapie bei Fettstoffwechselstörungen. In: Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K, editors. *Allg. und Spez. Pharmakologie und Toxikologie*, München: Elsevier; n.d.
- [44] Lane DA, Lip GYH. Treatment of hypertension in peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;CD003075. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003075.pub3>.
- [45] Shahin Y, Barnes R, Barakat H, Chetter IC. Meta-analysis of angiotensin converting enzyme inhibitors effect on walking ability and ankle brachial pressure index in patients with intermittent claudication. *Atherosclerosis* 2013;231:283–90. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.09.037>.
- [46] Vlachopoulos C, Terentes-Printzios D, Aboyans V, Brodmann M, De Carlo M, Tousoulis D. Angiotensin converting enzyme inhibitors and walking distance: Have we walked the whole distance? *Atherosclerosis* 2016;252:199–200. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.08.001>.
- [47] Bagger JP, Helligsoe P, Randsbaek F, Kimose HH, Jensen BS. Effect of verapamil in intermittent claudication A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study after individual dose-response assessment. *Circulation* 1997;95:411–4. <https://doi.org/10.1161/01.cir.95.2.411>.
- [48] Espinola-Klein C, Weisser G, Jagodzinski A, Savvidis S, Warnholtz A, Ostad M-A, et al.  $\beta$ -Blockers in patients with intermittent claudication and arterial hypertension: results from the nebivolol or metoprolol in arterial occlusive disease trial. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)* 2011;58:148–54. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.169169>.
- [49] Corrigendum to: 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2019;40:475. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy686>.



- [50] Rimoldi SF, Scherrer U, Messerli FH. Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen? *Eur Heart J* 2014;35:1245–54. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh534>.
- [51] Marx N, Altiok E, Brandenburg V, Stierle U, Schwabe K, Giannitsis E, et al. Herz. In: Braun J, Müller-Wieland D, editors. *Basislehrb. Inn. Medizin*, München: Elsevier; 2018.
- [52] Schlossmann J. Elektrolyte und Diuretika. In: Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K, editors. *Allg. und Spez. Pharmakologie und Toxikologie*, München: Elsevier; 2017.
- [53] Schneuzer C, Krautzig S. Niere. In: Braun J, Müller-Wieland D, editors. *Basislehrb. Inn. Medizin*, München: Elsevier; 2018.
- [54] Clodi M, Abrahamian H, Brath H. Kurzversion der ÖDG-Leitlinien 2019. MedMedia und SpringerVerlag; n.d.
- [55] Müller-Wieland D, Renz-Polster H, Frercks J. Stoffwechsel. In: Braun J, Müller-Wieland D, editors. *Basislehrb. Inn. Medizin*, München: Elsevier; 2018.
- [56] Grosser T, Weber A-A. Pharmakologie der Hämostase. In: Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K, editors. *Allg. und Spez. Pharmakologie und Toxikologie*, München: Elsevier; 2017.
- [57] Braun M. Rheumatologie. In: Braun J, Müller-Wieland D, editors. *Basislehrb. Inn. Medizin*, München: Elsevier; 2018.
- [58] Beubler E. *Kompodium der Pharmakologie*. Wien: Springer-Verlag; 2007.
- [59] Allgaier C, Schulz S. Analgetika. In: Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K, editors. *Allg. und Spez. Pharmakologie und Toxikologie*, München: Elsevier; 2017.
- [60] Regensteiner JG, Ware JEJ, McCarthy WJ, Zhang P, Forbes WP, Heckman J, et al. Effect of cilostazol on treadmill walking, community-based walking ability, and health-related quality of life in patients with intermittent claudication due to peripheral arterial disease: meta-analysis of six randomized controlled trials. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:1939–46. <https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2002.50604.x>.

- [61] Robless P, Mikhailidis DP, Stansby GP. Cilostazol for peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD003748. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003748.pub3>.
- [62] Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med* 2001;344:1608–21. <https://doi.org/10.1056/NEJM200105243442108>.
- [63] Sallustio F, Rotondo F, Di Legge S, Stanzione P. Cilostazol in the management of atherosclerosis. *Curr Vasc Pharmacol* 2010;8:363–72. <https://doi.org/10.2174/157016110791112331>.
- [64] Boccalon H, Lehert P, Mosnier M. [Effect of naftidrofuryl on physiological walking distance in patients with intermittent claudication]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2001;50:175–82. [https://doi.org/10.1016/s0003-3928\(01\)00016-6](https://doi.org/10.1016/s0003-3928(01)00016-6).
- [65] Blümle A, Lagrèze WA, Motschall E. Systematische Literaturrecherche in PubMed. *Der Ophthalmol* 2018;115:243–60. <https://doi.org/10.1007/s00347-018-0659-3>.
- [66] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Bevorzugte Report Items für systematische Übersichten und Meta-Analysen: Das PRISMA-Statement TT - Preferred reporting items of systematic review and meta-analyses: the PRISMA statement. *Dtsch Med Wochenschr* 2011;136:e9–15. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1272978>.
- [67] Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, Cricelli C, Darius H, Gorelick PB, et al. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;392:1036–46. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31924-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31924-X).
- [68] Eisenberg PR. Older age, lighter weight, female sex, African ancestry, and invasive procedures were associated with bleeding after thrombolytic therapy. *ACP J Club* 1998;128:17. <https://doi.org/10.7326/ACPJC-1998-128-1-017>.
- [69] McNeil JJ, Woods RL, Nelson MR, Reid CM, Kirpach B, Wolfe R, et al. Effect of Aspirin on Disability-free Survival in the Healthy Elderly. *N Engl J Med*

- 2018;379:1499–508. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800722>.
- [70] Katz S. Assessing self-maintenance: activities of daily living, mobility, and instrumental activities of daily living. *J Am Geriatr Soc* 1983;31:721–7. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1983.tb03391.x>.
- [71] Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2018;379:1529–39. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804988>.
- [72] The Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010;375:2215–22. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60484-9](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60484-9).
- [73] Ratiopharm. Fachinformation, Pantoprazol-ratiopharm 40mg magensaftresistente Tabletten. n.d.
- [74] Mahmoud AN, Gad MM, Elgendy AY, Elgendy IY, Bavry AA. Efficacy and safety of aspirin for primary prevention of cardiovascular events: a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 2019;40:607–17. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy813>.
- [75] Final Report on the Aspirin Component of the Ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med* 1989;321:129–35. <https://doi.org/10.1056/NEJM198907203210301>.
- [76] Zhang Z-M, Rautaharju PM, Prineas RJ, Rodriguez CJ, Loehr L, Rosamond WD, et al. Race and Sex Differences in the Incidence and Prognostic Significance of Silent Myocardial Infarction in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 2016;133:2141–8. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.021177>.
- [77] Zheng SL, Roddick AJ. Association of Aspirin Use for Primary Prevention With Cardiovascular Events and Bleeding Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2019;321:277–87. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.20578>.
- [78] Raber I, McCarthy CP, Vaduganathan M, Bhatt DL, Wood DA, Cleland JGF, et al. The rise and fall of aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease. *Lancet* 2019;393:2155–67. <https://doi.org/10.1016/S0140->

6736(19)30541-0.

- [79] Peto R, Gray R, Collins R, Wheatley K, Hennekens C, Jamrozik K, et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988;296:313–6. <https://doi.org/10.1136/bmj.296.6618.313>.
- [80] Ridker PM, Cook NR, Lee I-M, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005;352:1293–304. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050613>.
- [81] Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. The Medical Research Council's General Practice Research. *Lancet (London, England)* 1998;351:233–41.
- [82] Fowkes FGR, Price JF, Stewart MCW, Butcher I, Leng GC, Pell ACH, et al. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:841–8. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.221>.
- [83] Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R, et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008;337:a1840. <https://doi.org/10.1136/bmj.a1840>.
- [84] Criqui MH, Langer RD, Fronek A, Feigelson HS, Klauber MR, McCann TJ, et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 1992;326:381–6. <https://doi.org/10.1056/NEJM199202063260605>.
- [85] Howard B V, Best LG, Galloway JM, Howard WJ, Jones K, Lee ET, et al. Coronary heart disease risk equivalence in diabetes depends on concomitant risk factors. *Diabetes Care* 2006;29:391–7. <https://doi.org/10.2337/diacare.29.02.06.dc05-1299>.
- [86] Byrne RA, Collieran R. Aspirin for secondary prevention of cardiovascular

- disease. Lancet 2020;395:1462–3.  
[https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30799-6](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30799-6).
- [87] Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71–86. <https://doi.org/10.1136/bmj.324.7329.71>.
- [88] Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* (London, England) 2009;373:1849–60. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60503-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60503-1).
- [89] Chiarito M, Sanz-Sánchez J, Cannata F, Cao D, Sturla M, Panico C, et al. Monotherapy with a P2Y12 inhibitor or aspirin for secondary prevention in patients with established atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2020;395:1487–95. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30315-9](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30315-9).
- [90] Weckmann G, Chenot J-F, Reber KC. Metaanalysen lesen und interpretieren: eine praktische Anleitung. *ZFA - Zeitschrift Für Allg* 2015;91:469–73. <https://doi.org/10.3238/zfa.2015.0469–0473>.
- [91] Wong PF, Chong LY, Mikhailidis DP, Robless P, Stansby G. Antiplatelet agents for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD001272. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001272.pub2>.
- [92] Casella G, Ottani F, Pavesi PC, Sangiorgio P, Rubboli A, Galvani M, et al. Safety and efficacy evaluation of clopidogrel compared to ticlopidine after stent implantation: an updated meta-analysis. *Ital Heart J* 2003;4:677–84.
- [93] Sudlow CL, Mason G, Maurice JB, Wedderburn CJ, Hankey GJ. Thienopyridine derivatives versus aspirin for preventing stroke and other serious vascular events in high vascular risk patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;2009:CD001246. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001246.pub2>.
- [94] Bhatt DL, Bertrand ME, Berger PB, L'Allier PL, Moussa I, Moses JW, et al. Meta-analysis of randomized and registry comparisons of ticlopidine with

- clopidogrel after stenting. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:9–14. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(01\)01713-2](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(01)01713-2).
- [95] A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* (London, England) 1996;348:1329–39. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(96\)09457-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)09457-3).
- [96] Stephan D, Cordeanu E-M, Mirea C, Faller A, Lejay A, Gaertner S. Place of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in anticoagulant-antiplatelet combinations in peripheral artery disease. *Arch Cardiovasc Dis* 2016;109:634–40. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2016.07.001>.
- [97] Hiatt WR, Fowkes FGR, Heizer G, Berger JS, Baumgartner I, Held P, et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Symptomatic Peripheral Artery Disease. *N Engl J Med* 2016;376:32–40. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611688>.
- [98] Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, et al. Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2015;372:1791–800. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500857>.
- [99] Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, Ameriso SF, Dalby AJ, Fish MP, et al. Vorapaxar in the Secondary Prevention of Atherothrombotic Events. *N Engl J Med* 2012;366:1404–13. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1200933>.
- [100] Bonaca MP, Gutierrez JA, Creager MA, Scirica BM, Olin J, Murphy SA, 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. *Circulation* 2016;133:997–1005. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019355>.
- [101] An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:673–82. <https://doi.org/10.1056/NEJM199309023291001>.
- [102] Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. A global view of atherothrombosis: Baseline characteristics in the Clopidogrel for High

- Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) trial. *Am Heart J* 2005;150:401.e1-401.e7. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ahj.2005.03.017>.
- [103] Cacoub PP, Bhatt DL, Steg PG, Topol EJ, Creager MA, Investigators for the C. Patients with peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *Eur Heart J* 2009;30:192–201. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn534>.
- [104] Parvar SL, Fitridge R, Dawson J, Nicholls SJ. Medical and lifestyle management of peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2018;68:1595–606. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jvs.2018.07.027>.
- [105] Pfeffer MA, Jarcho JA. The Charisma of Subgroups and the Subgroups of CHARISMA. *N Engl J Med* 2006;354:1744–6. <https://doi.org/10.1056/NEJMe068061>.
- [106] Bonaca MP, Bhatt DL, Storey RF, Steg PG, Cohen M, Kuder J, et al. Ticagrelor for Prevention of Ischemic Events After Myocardial Infarction in Patients With Peripheral Artery Disease. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2719–28. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.524>.
- [107] Kaplovitch E, Rannelli L, Anand SS. Antithrombotics in stable peripheral artery disease. *Vasc Med* 2019;24:132–40. <https://doi.org/10.1177/1358863X18820123>.
- [108] Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045–57. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0904327>.
- [109] Patel MR, Becker RC, Wojdyla DM, Emanuelsson H, Hiatt WR, Horrow J, et al. Cardiovascular events in acute coronary syndrome patients with peripheral arterial disease treated with ticagrelor compared with clopidogrel: Data from the PLATO Trial. *Eur J Prev Cardiol* 2015;22:734–42. <https://doi.org/10.1177/2047487314533215>.
- [110] Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, Diaz R, Widimsky P, 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. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140->

6736(17)32409-1.

- [111] Berger JS. Antithrombotic therapy in peripheral artery disease. *Lancet* 2018;391:183–4. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32847-7](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32847-7).
- [112] Anand S, Yusuf S, Xie C, Pogue J, Eikelboom J, Budaj A, et al. Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 2007;357:217–27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa065959>.
- [113] Sobel M, Verhaeghe R. Antithrombotic Therapy for Peripheral Artery Occlusive Disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:815S-843S. <https://doi.org/https://doi.org/10.1378/chest.08-0686>.
- [114] Soejima H, Morimoto T, Saito Y, Ogawa H. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease or diabetes mellitus. Analyses from the JPAD, POPADAD and AAA trials. *Thromb Haemost* 2010;104:1085–8. <https://doi.org/10.1160/TH10-05-0333>.
- [115] Balsano F, Violi F. Effect of picotamide on the clinical progression of peripheral vascular disease. A double-blind placebo-controlled study. The ADEP Group. *Circulation* 1993;87:1563–9. <https://doi.org/10.1161/01.cir.87.5.1563>.
- [116] Goff DCJ, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D’Agostino RBS, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2935–59. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.11.005>.
- [117] Bibbins-Domingo K, Force UPST. Aspirin use for the primary prevention of cardiovascular disease and colorectal cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2016;164:836.
- [118] Guirguis-Blake J, Evans C V, Senger C, O’Connor E, Whitlock E. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a systematic evidence review for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2016;164:804–13.



- [119] Whitlock E, Burda B, Williams S, Guirguis-Blake J, Evans C V. Bleeding risks with aspirin use for primary prevention in adults: a systematic review for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2016;164:826.
- [120] Chubak J, Whitlock EP, Williams SB, Kamineni A, Burda BU, Buist DSM, et al. Aspirin for the Prevention of Cancer Incidence and Mortality: Systematic Evidence Reviews for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2016;164:814–25. <https://doi.org/10.7326/M15-2117>.
- [121] Ridker PM. Should Aspirin Be Used for Primary Prevention in the Post-Statins Era? *N Engl J Med* 2018;379:1572–4. <https://doi.org/10.1056/NEJMe1812000>.
- [122] Europäische Kommission. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 23.6.2017 über den Widerruf der durch den Beschluss C(2015)288(final) erteilten Zulassung des Humanarzneimittels “Zontivity-Vorapaxar” auf Antrag des Zulassungsinhabers. 2017.
- [123] U.S. FOOD & DRUG Administration. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs n.d. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>.
- [124] Safian RD. Appropriate Use of Vorapaxar in Patients With Peripheral Artery Disease\*. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:2165–6. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jcin.2016.08.042>.
- [125] Fox KAA, Anand SS, Aboyans V, Cowie MR, Debus ES, Zeymer U, et al. Xarelto plus Acetylsalicylic acid: Treatment patterns and Outcomes in patients with Atherosclerosis (XATOA): Rationale and design of a prospective registry study to assess rivaroxaban 2.5 mg twice daily plus aspirin for prevention of atherothrombotic eve. *Am Heart J* 2020;222:166–73. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2020.01.015>.