Angiologie: Aspirin® bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit – ein Irrtum?

Iris Baumgartner
Universitätsklinik für Angiologie, Universitätsspital und Universität, Bern

In der Sekundärprävention arteriosklerotischer Gefässerkrankungen ist belegt, dass die Vorteile einer Aspirin®-Gabe die Nachteile relevant überwiegen und niedrig dosiertes (75–325 mg) Aspirin® (Azetylsalizylsäure) die Rate ernster kardiovaskulärer Ischämieereignisse (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall) um ein Viertel reduzieren kann. Die Empfehlung einer Aspirin®-Behandlung für Patienten mit symptomatischer peripherer arterieller Verschlusskrankheit (PAVK) wurde auf der Basis von Metaanalysen der «Antithrombotic Trialist Collaboration» in internationale Therapierichtlinien aufgenommen. Allerdings wurden in fast zwei Drittel der eingeschlossenen randomisierten PAVK-Studien andere Plättchenhemmer als Aspirin® untersucht [1].

Diskussionen über eine unzureichende Wirksamkeit von Aspirin® bei Patienten mit PAVK im Vergleich zu Patienten mit koronarer oder zerebrovaskulärer Verschlusskrankheit entstanden mit den Resultaten der randomisierten, verblindeten CAPRIE-(clopidogrel versus aspirin® in patients at risk of ischaemic events-) Studie. In der CAPRIE-Studie wurden die beiden Plättchenhemmer Aspirin® und Clopidogrel einem direkten Vergleich bei Patienten mit symptomatischer Atherosklerose (koronare, zerebrovaskuläre, periphere arterielle Verschlusskrankheit) unterzogen. Es wurde ein knapp signifikanter Vorteil für Clopidogrel gezeigt (relative Risikoreduktion [RRR] von 8,7% zugunsten von Clopidogrel [95%-Cl: 0,3–16,5; p = 0,043]), wozu aber eine Studiengrösse von mehr als 19 000 eingeschlossenen Patienten nötig war. Während die «number needed to treat» (NNT) für die Gesamtpopulation von 53 für Aspirin® auf 42 für Clopidogrel gesenkt werden konnte, betrug die NNT in der 6452 Patienten starken PAVK-Subgruppe 91 für Aspirin® und 43 für Clopidogrel (RRR 23,8%) [2, 3], d.h., der Vorteil von Clopidogrel in der CAPRIE-Studie war ganz wesentlich durch das schlechte Ansprechen der PAVK-Patienten auf Aspirin® mitbegründet.

Die asymptomatische periphere arterielle Verschlusskrankheit

Iris Baumgartner

Diskussionen um das schlechte Ansprechen von PAVK-Patienten auf Aspirin® sind mit der negativen POPADAD-(prevention of progression of arterial disease and diabetes-)Studie wieder aufgeflammt. In der Kernaussage zeigt die Studie, dass Aspirin® in einer Dosis von 100 mg/d bei Diabetikern mit asymptomatischer PAVK (Ankle Brachial Index [ABI] <0,99) zu keiner Senkung der kardiovaskulären Ereignisrate über einen Beobachtungszeitraum von 4,5 Jahren führt [4]. Obwohl POPADAD eine Primärpräventionsstudie ist, handelt sich um eine Hochrisikopopulation mit einer jährlichen kardiovaskulären Ereignisrate von 2,9%, für die eine Behandlung mit Plättchenhemmern, und hier in der ersten Wahl mit Aspirin®, empfohlen wird. Die am European Society of Cardiology-(ESC-)Meeting 2009 in Barcelona erstmals gezeigten Daten der AAA-Studie (aspirin® for asymptomatic atherosclerosis trial) bestätigten POPADAD, indem die randomisierte Behandlung von insgesamt 3350 asymptomatischen PAVK-Patienten mit einem ABI <0,95 nach einem Verlauf von 8,2 Jahren ebenfalls keinen Vorteil von Aspirin® 100 mg/d im Vergleich zu Plazebo aufweisen konnte (RRR 1,03; 95%-CI: 0,84–1,27). Beide Studien stimmen mit den fünf grossen Primärpräventionsstudien überein, die allesamt für Aspirin® negativ waren und letztlich zu keiner Erweiterung der Indikation geführt haben. Übertragen auf asymptomatische Risikopatienten (Diabetes mellitus, ABI <0,95 [5]) heisst dies, dass eine alleinige Risikosituation nicht ausreicht, um einzuschätzen zu können, ob diese Patienten von Aspirin® profitieren. Es heisst aber nicht, dass andere sekundärpräventive Massnahmen unwirksam sind.

Die symptomatische periphere arterielle Verschlusskrankheit

Im Gegensatz zur asymptomatischen PAVK wird Aspirin® in verschiedenen internationalen Richtlinien (ACC/AHA, TASC, ACCP) als sichere und effektive Antiplättchenbehandlung bei symptomatischer PAVK empfohlen, während Clopidogrel als effektive Alternative angegeben wird. Die Empfehlung basiert auf Metaanalysen kleiner PAVK-Studien, Extrapolationen aus Studien mit anderen Patientenpopulationen oder Subgruppenanalysen aus grossen Studien, die Patienten mit verschiedenen klinischen Manifestationen der Atherothrombose eingeschlossen haben. Bisher konnte lediglich in einer randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Studie (CLIPS [critical leg ischaemia prevention study]) bei Patienten mit einem ABI <0,85 ein statistisch signifikanter Vorteil von niedrig dosiertem Aspirin® im Vergleich zu Plazebo mit einer Senkung kardiovakulärer Ereignisse um 26% gezeigt werden [6]. Die von Berger et al. 2009 publizierte Metaanalyse aus 18 prospektiven, randomisierten Studien zur Untersuchung von Aspirin® in der Sekundärprävention von kardiovaskulären Ereignissen bei 5269 Patienten mit symptoma-

tischer PAVK zeigte aber erneut, dass Aspirin® allein oder in Kombination mit Dipyridamol zu einer statistisch nicht signifikanten Senkung (12%) kardiovaskulärer Ereignisse und lediglich zu einer statistisch signifikanten Reduktion der nichtfatalen Schlaganfälle (pooled relative risk [RR] 0,64; 95%-CI: 0,42–0,99) führt [7]. Basierend auf der aktualisierten Analyse muss gesagt werden, dass die Wirksamkeit von Aspirin® bei Patienten mit symptomatischer PAVK im Gegensatz zu der klar bewiesenen Rolle von Aspirin® in der Behandlung der symptomatischen koronaren Herzkrankheit weniger überzeugend ist.

Duale Behandlung

In der CHARISMA-(Clopidogrel for high atherothrombotic risk and ischaemic stabilisation, management and avoidance-)Studie wurde die duale Plättchenhemmung mit Clopidogrel und Aspirin® gegen Aspirin® plus Plazebo getestet. Im Unterschied zur CAPRIE-Studie wurden Patienten mit etablierter Atherosklerose, aber auch asymptomatische Hochrisikopatienten mit mehr als 3 Risikofaktoren eingeschlossen. In der getesteten Gesamtpopulation ergab sich kein signifikanter Vorteil für eine duale Behandlung in Bezug auf die Verhinderung ernster kardiovaskulärer Ischämieereignisse. In einer Post-hoc-Analyse wurden 3096 Patienten mit symptomatischer (n = 2838) oder asymptomatischer (n = 258) PAVK aus der CHARISMA-Studie verglichen [8]. Die Rate an ernsten kardiovaskulären Ischämieereignissen war in der PAVK-Population grösser als in der Nicht-PAVK-Population (8,2% vs. 6,8%; hazard ratio [HR] 1,25; 95%-CI: 1,08–1,44; p = 0,002). Bei PAVK-Patienten trat der primäre Endpunkt (Herzinfarkt/Schlaganfall/Tod) bei 7,6% der mit Clopidogrel und Aspirin® und bei 8,9% der mit Aspirin® und Plazebo behandelten Gruppe auf (HR 0,85; 95%-CI: 0,66–1,08; p = 0,18), lediglich die Rate nichtfataler Herzinfarkte (2,3% vs. 3,7%; HR 0,63; 95%-CI: 0,42–0,96; p = 0,029) und die Rate von Hospitalisationen für ischämische Ereignisse (16,5% vs. 20,1%; HR 0,81; 95%-CI: 0,68–0,95; p = 0,011) war unter der dualen Gabe von Clopidogrel und Aspirin® signifikant besser. Die NNT unter Clopidogrel und Aspirin® vs. Aspirin® allein betrug 71, um einen Myokardinfarkt, und 28, um eine Hospitalisation zu verhindern [8]. Die Analyse war im Wesentlichen vergleichbar mit der zuvor publizierten Post-hoc-Subgruppenanalyse von Bhatt et al., in welcher die RRR für den primären Endpunkt (Herzinfarkt/Schlaganfall/Tod) für die PAVK-Population nicht signifikant im Vergleich zu Aspirin® allein gesenkt war (8,7% vs. 7,6%; HR 0,867; 95%-CI: 0,671–1,125; p = 0,285). Die Rate schwerer, fataler und moderater Blutungen war in den Gruppen nicht unterschiedlich, lediglich geringe Blutungen waren in der dualen Behandlungsgruppe höher (34,4% vs. 20,8%; OR 1,99; 95%-CI: 1,69–2,34; p <0,001).

Die duale Behandlung einer oralen Antikoagulation mit Aspirin® wurde bereits in der Vergangenheit nicht effektiver als eine Behandlung mit Aspirin® allein, aber assoziiert mit einem Anstieg lebensbedrohlicher Blutungen bei Patienten mit PAVK belegt [9].

Die aufgeführten Studien zeigen die Limitationen der (scheinbar) Evidenz-basierten Praxisrichtlinien bei Patienten mit PAVK aufgrund der unzureichenden und teilweise inkonsistenten Datenlage aus den Studien mit PAVK-Populationen. Trotz der aufgezeigten Limitationen sollten die aktuell geltenden Richtlinien der Behandlung mit niedrig dosiertem Aspirin® oder alternativ Clopidogrel für die symptomatische PAVK unverändert beibehalten werden. Inwieweit neuere Plättchenhemmer günstiger bei Patienten mit PAVK wirken, muss in genügend grossen, randomisierten, kontrollierten Studien gezeigt werden. Möglicherweise repräsentiert die PAVK eine diffuse Form der Atherosklerose mit einer explizit starken Entzündungsreaktion und Plättchenaktivierung, die weniger gut auf niedrig dosiertes Aspirin® reagieren. Die aufgeführten Ausführungen sollten daher als Hypothesen-generierende Basis für weitere gezielte Studien angesehen werden, die eine bisher «heile Aspirin®-Welt» für die PAVK-Population ins Wanken bringen könnten.

Korrespondenz:
Prof. Iris Baumgartner
Klinikdirektorin und Chefärztin der Universitätsklinik für Angiologie
Universitätsspital und Universität Bern
Freiburgstrasse
CH-3010 Bern
iris.baumgartner@insel.ch

Empfohlene Literatur

– 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;337:1840–53.
– Berger JS, Krantz MJ, Kittelson JM, Hiatt WR. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease: a meta-analysis of randomized trials. JAMA. 2009;301(18):1909–19.
– Cacoub PP, Bhatt DL, Steg PG, Topol EJ, Creager MA, for the CHARISMA Investigators. Patients with peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. Eur Heart J. 2009;30(2):192–201.
Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch

Aspirin bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit – ein Irrtum? / Angiologie: La prescription d'Aspirine® dans l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs – est-ce une erreur?

Weiterführende Literatur (Online-Version) / Références complémentaires (online version)

1 Antithrombotic Trialists`Collaboration. 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.

2 Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. N Engl J Med. 2001;344:1608–21.

3 CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. Lancet. 1996;348(9038):1329–39.

4 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;337:1840–53.

5 Diehm C, Lange S, Darius H, Pittrow D, von Stritzky B, Tepohl G, et al, for the getABI Study Group. Association of low ankle brachial index with high mortality in primary care. Eur Heart J. 2006;27(14):1743–9.

6 Catalano M, Born G, Peto R for the Critical Leg Ischaemia Prevention Study (CLIPS) Group. Prevention of serious vascular events by aspirin amongst patients with peripheral arterial disease: randomized, double-blind trial. J Intern Med. 2007;261(3):276–84.

7 Berger JS, Krantz MJ, Kittelson JM, Hiatt WR. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease: a meta-analysis of randomized trials. JAMA. 2009;301(18):1909–19.

8 Cacoub PP, Bhatt DL, Steg PG, Topol EJ, Creager MA, for the CHARISMA Investigators. Patients with peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. Eur Heart J. 2009;30(2):192–201.

9 The Warfarin Antiplatelet Vascular Evaluation Trial Investigators. Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral arterial disease. N Engl J Med. 2007;357(3):217–27.