

Aspirin bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit

Metaanalyse findet nur Vorteil hinsichtlich Schlaganfall

Diese Untersuchung ging der Frage nach, ob eine Sekundärprophylaxe mit Aspirin (mit oder ohne Dipyridamol) kardiovaskuläre Ereignisse bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit (PAVK) verhüten kann.

JAMA

Bei Patienten mit symptomatischer koronarer Herzkrankheit (KHK) oder zerebrovaskulärer Erkrankung ist der präventive Nutzen von Aspirin gut dokumentiert, bei PAVK hingegen unsicher. Dennoch empfehlen Guidelines, PAVK-Patienten Aspirin zu verschreiben. Die vorliegende Metaanalyse wollte die Hypothese testen, dass sich Aspirin von Placebo hinsichtlich der Beeinflussung eines kombinierten kardiovaskulären Endpunkts nicht unterscheidet.

Methodik

Die Autoren sammelten in den üblichen Quellen publizierte und nicht veröffentlichte prospektive, randomisierte Studien, die Aspirin allein oder in Kombination mit Dipyridamol (z.B. Asasantin® 200/25 mg retard) verglichen. Der primäre Studienendpunkt war eine Kombination von nichttödlichem Myokardinfarkt, nichttödlichem Schlaganfall und kardiovaskulärem Tod. Sekundäre Endpunkte betrafen die einzelnen Ereigniskategorien sowie schwere Blutungen und die Gesamtmortalität.

Resultate

18 Studien mit 5269 Patienten entsprachen den Einschlusskriterien. Je 7 Studien setzten Aspirin in Monotherapie beziehungsweise in Kombination mit Dipyridamol ein, 4 Studien hatten mehrere Behandlungsarme mit diesen Therapien und Placebo.

Sowohl für die kombinierte Aspirin-Dipyridamol-Prophylaxe als auch für die Aspirin-Monotherapie ergab sich beim primären kombinierten Endpunkt mit einem gepoolten relativen Risiko (RR) von 0,88 (95%-Konfidenzintervall [KI] 0,76–1,04) kein statistisch signifikantes Resultat (Tabelle). In der Aspirin-Gruppe hatten 8,9 Prozent ein kardiovaskuläres Ereignis, in der Placebogruppe 11,0 Prozent. Auch bei den sekundären Endpunkten zeigte das gepoolte relative Risiko für Aspirin allein und in Kombination mit Dipyridamol keine statistische Signifikanz – mit einer Ausnahme: nichttödliche Schlaganfälle hatten ein gepooltes RR von 0,66 (95%-KI 0,47–0,94). Unter Aspirin-Monotherapie ergab sich ein gerade eben statistisch signifikantes verringertes Schlaganfallrisiko (gepooltes RR 0,64, 95%-KI 0,42–0,99).

Die Aspirinprophylaxe ging aber auch nicht mit einer statistisch signifikanten Erhöhung des Risikos schwerer Blutungen einher (gepooltes RR 0,99, 95%-KI 0,66–1,50).

Die in dieser Metaanalyse zusammengelegten klinischen Studien waren teilweise recht unterschiedlich, dauerten etwa nur 10 Tage oder aber 6,7 Jahre und setzten verschiedene Aspirindosen von 100 mg/die bis zu 1500 mg/die in der Monotherapie oder von dreimal täglich 25 mg Aspirin/75 mg Dipyridamol bis 500 mg Aspirin/150 mg Dipyridamol in

der Kombinationsbehandlung ein. In den Sensitivitätsanalysen waren jedoch keine Unterschiede für den primären Endpunkt in Relation zu den verschiedenen Studiencharakteristika erkennbar.

Diskussion

Die Autoren kommentieren ihre Resultate mit der Feststellung, dass in dieser Metaanalyse Aspirin allein oder in Kombination mit Dipyridamol den primären Endpunkt kombinierter kardiovaskulärer Ereignisse nicht signifikant zu senken vermochte, schränken jedoch ein, dass die Analyse kleine Risikoreduktionen von 20 Prozent oder weniger mangels statistischer Power nicht auszuschließen vermag. Allerdings war Aspirin mit einer signifikanten Risikoreduktion für Hirnschlag assoziiert. Diese Ergebnisse stehen mit der Literatur, die für Aspirin eine eindeutige Rolle bei symptomatischer KHK oder zerebrovaskulärer Erkrankung sieht, in Widerspruch. Dies könnte auch daran liegen, dass in den vielen randomisierten Studien zur Sekundärprävention mit plättchenhemmenden Substanzen die Patienten mit PAVK unterrepräsentiert waren. Ausserdem hatten unterschiedliche Dosierungen und hinsichtlich der atherosklerotischen Erkrankung verschieden zusammengesetzte Patientenkollektive einen Einfluss. Die Autoren stellen auch Überlegungen an, dass die PAVK eine diffuse

..... Merksätze

- In einer Metaanalyse ergab sich für die Sekundärprävention mit Aspirin allein oder in Kombination mit Dipyridamol keine statistisch signifikante Beeinflussung eines aus nichttödlichen Myokardinfarkten und Schlaganfällen sowie kardiovaskulärem Tod zusammengesetzten primären Endpunkts.
- Die Aspirinprophylaxe führte jedoch zu einer statistisch signifikanten Reduktion des Risikos für nichttödliche Schlaganfälle.

Tabelle: Beeinflussung kardiovaskulärer Ereignisse durch Aspirin-Monotherapie und in Kombination mit Dipyridamol (gepoolte Daten)

Outcome	relatives Risiko	95%-Konfidenzintervall	Signifikanz
kardiovaskuläre Ereignisse insgesamt	0,88	0,76–1,04	n.s.
nichttödliche Schlaganfälle	0,66	0,47–0,94	signifikant
nichttödliche Myokardinfarkte	1,04	0,78–1,39	n.s.
kardiovaskuläre Mortalität	0,94	0,74–1,19	n.s.
Gesamt mortalität	0,98	0,83–1,17	n.s.
schwere Blutungen	0,99	0,66–1,50	n.s.

n.s. = nicht signifikant

Atheroskleroseform mit besonders hoher Entzündungslast darstelle, die auf Aspirin schlechter anspreche als andere kardiovaskuläre Krankheiten. Ihre Diskussion mündet in die Forderung, dass noch größere prospektive Studien mit Aspirin und anderen Plättchenhemmern bei PAVK durchgeführt werden müssen, bevor man eindeutigere Rückschlüsse zieht. ■

Jeffrey S. Berger et al.: Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease. JAMA 2009; 301(18): 1909–1919.

Interessenkonflikte: Mehrere der Autoren deklarieren Vortragshonorare und Forschungsgelder von Bristol-Myers Squibb, Sanofi-Aventis und AstraZeneca.

Halid Bas