

Osäker nytta av lågdos-ASA vid perifer artärsjukdom

Vid symtom ge lågdos – vid asymtomatisk sjukdom gör individuell bedömning



LARS NORGREN, professor emeritus, forskningschef, kirurgiska kliniken, Universitetssjukhuset, Örebro lars.norgren@orebroll.se



DAVID BERGOVIST, professor emeritus, kirurgiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala



HÅKAN PÄRSSON, docent, överläkare, Kirurgiska kliniken, Helsingborgs lasarett

I en klinisk översikt [1] publicerad i Läkartidningen nummer 5/2010 redogör Jan Håkansson och Anders Hernborg för den senaste metaanalysen från Antithrombotic Trialists' Collaboration (ATT) [2], vilken stöder användningen av lågdos-ASA (75–160 mg dagligen) som sekundärprevention, men inte primärprevention, eftersom den ökade risken för allvarlig blödningskomplikation balanserar den minskade risken för hjärt-kärlhändelser.

Kortfattat nämner författarna också sekundärprofylax vid perifer artärsjukdom, där två nyligen publicerade studier ger upphov till en del frågetecken.

Nuvarande riktlinjer

Riktlinjer för behandling av patienter med perifer kärlsjukdom har utarbetats av American College of Cardiology och American Heart Association (ACC/AHA) [3], och man rekommenderar här ASA 75–325 mg dagligen till alla med perifer artärsjukdom.

TASC II-dokumentet (Trans-Atlantic Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease) [4] däremot anger att ASA (75–160 mg) kan övervägas till alla med perifer artärsjukdom, men evidens för skyddande effekt föreligger endast vid samtidig kardiovaskulär eller cerebrovaskulär sjukdom.

I Sverige ges dock rådet att alla patienter

med symtomgivande perifer artärsjukdom bör erhålla lågdos-ASA, 75 mg dagligen (Svensk förening för kärlkirurgi; <http://www.karlkirurgi.com>).

Rekommendationerna bygger i första hand på den metaanalys som ATT publicerade 2002 [5], i vilken 42 av 287 studier inkluderade patienter med perifer artärsjukdom. En 23-procentig reduktion av kardiovaskulära händelser påvisades i dessa 42 studier. ASA-prevention gavs dock i endast en tredjedel av dessa studier; i övriga användes andra trombocythämmande medel, varför slutsatserna gällande ASA måste anses något osäkra.

Osäkra resultat i studier

En skotsk studie [6] inkluderade 1276 diabetiker från 40 års ålder utan kardiovaskulär sjukdom men med asymtomatisk perifer artärsjukdom (ankel-armindex, ABI, <0,99), och påvisade inte någon minskning av kardiovaskulära händelser vid ASA-prevention jämfört med placebo under en medeluppföljningstid av 6,7 år.

En metaanalys publicerad 2009 [7] inkluderade alla prospektiva randomiserade studier av patienter med perifer artärsjukdom där ASA getts som prevention, ensamt eller i kombination med andra trombocythämmare.

Stor variation i ASA-dosering noteras i de 18 inkluderade studierna, från 75 mg till 1500 mg dagligen. Endast i sex studier gavs ASA som monoterapi, och en av dessa studier inkluderade enbart diabetiker med perifer artärsjukdom [6]. Uppföljningstiden i dessa sex studier varierade mellan 14 dagar och 6,7 år, vanligen 1–2 år.



Kunskapsläget är inte givet vad gäller nyttan av acetylsalicylsyra vid perifer artärsjukdom.

Foto: Zephyr/SPL/IBL

Asymtomatiska personer definierades av ett ankel-armindex (ABI) $\leq 0,99$. ASA-prevention förhindrade stroke i signifikant grad, medan kardiovaskulära händelser reducerades med 12 procent, en icke-statistiskt säkerställd skillnad. De ingående studierna medgav inte en samlad analys av risken för allvarlig blödning.

Fowkes et al presenterade nyligen resultaten av sin stora screeningundersökning [8] omfattande 28 980 personer, 50–75 år, utan känd kardiovaskulär sjukdom eller symtomgivande perifer artärsjukdom, men med ABI <0,95. Interventionen bestod av 100 mg ASA dagligen jämfört med placebo.

Efter en medeluppföljningstid av 8,2 år fann man ingen signifikant minskning av kärlhändelser i ASA-gruppen jämfört med

Sammanfattat

Nya studier medför att nyttan av prevention med acetylsalicylsyra (ASA) vid perifer artärsjukdom ifrågasätts. Åtskillnad bör dock göras mellan symtomgivande och asymtomatisk sjukdom. Aktuella data ger inte belegg för ändrade rekommendationer vid symtomgivande sjukdom.

ASA i dosen 75 mg dagligen rekommenderas fortsatt till patienter med symtomgivande perifer artärsjukdom. **Vid asymtomatisk** sjukdom bör en individuell bedömning göras, och generell prevention med ASA bör sannolikt inte rekommenderas.

Bedömningen ska baseras på kända riskfaktorer, bl a ankel-armindex (ABI). Ett lägre ABI (åtminstone <0,90) tillsammans med annan risk indikerar dock ASA-prevention (75 mg) intill dess att fler studier ger bättre vetenskapligt stöd för ställningstagande.

placebogrupperna. Inte heller död, oavsett orsak, skiljde sig åt mellan grupperna. Allvarlig blödningskomplikation drabbade 34 i ASA-gruppen och 20 i placebo-gruppen. Av dessa var 11 respektive 7 cerebrala blödningar.

Inte mycket hjälp till ställningstagande
Ska informationen från dessa nyligen publicerade studier innebära ett förändrat ställningstagande till ASA-prevention vid perifer artärsjukdom?

Tyvärr ger den här rapporterade metaanalysen [7] inte mycket hjälp till ställningstagande. Författarna har kommenterat osäkerheten i analysen genom att för få individer är inkluderade för att kunna påvisa en kliniskt relevant relativ riskreduktion på 20 procent. Den stora variationen i dosering av ASA (75–1500 mg), där endast två studier använder dosen 75–325 mg, och det faktum att 15 studier publicerats före 1995 gör också utfallet mera osäkert.

Den största ingående studien [6] inkluderade enbart diabetiker utan symptom från benen, men med ABI $\leq 0,99$. Dessa förhållanden medför uppenbarligen minskad sannolikhet för effekt av ASA, vilket givetvis reducerar värdet av metaanalysen när den ska tolkas inför ställningstagande till ASA-prevention vid symtomgivande perifer artärsjukdom.

En viktig information saknas i sammanhanget, nämligen risken för allvarlig blödningskomplikation. Därmed kan nyttan av preventionen inte relateras till risken för blödning, vilket vore värdefullt. Mot bakgrund av den enda säkerställda skillnaden i analysen, minskad risk för stroke, borde dock inte cerebral blödning vara överrepresenterad.

Flera obesvarade frågor återstår

I en ledare [9] och en kommentar [10] hävdas att rekommendationerna för användning av lågdos-ASA inte bör ändras mot bakgrund av den presenterade metaanalysen. Denna slutsats bör i ljuset av Fowkes' et als studie [8] i första hand gälla patienter med symtomgivande perifer artärsjukdom.

Det är olyckligt att det fortfarande finns flera obesvarade frågor när det gäller prevention med lågdos-ASA till patienter med symtomgivande perifer artärsjukdom. Oklarheterna beror delvis på det faktum att patienter med perifer artärsjukdom i mindre utsträckning än de som haft andra manifestationer av ateroskleros inkluderats i preventionsstudier.

Kunskapsläget har knappast förändrats efter denna metaanalys, och därmed bör inte heller rekommendationerna förändras. Det förhållandet att en förhållandevis låg ASA-dos (75 mg dagligen) används i vår del av världen torde vara en styrka, eftersom effekten tycks vara väl så god som vid högre doser, medan biverkningsrisken är mindre [5, 11].

Svårt ge råd vid asymtomatisk sjukdom
Studien av Fowkes et al [8] ger däremot anledning till osäkerhet vad gäller ASA-prevention till asymtomatiska patienter. Det kan anföras att den inkluderade populationen hade en relativt sett låg risk för kardiovaskulära händelser (ålder >50 år, 70 procent kvinnor, ABI <0,95). Vanligen används ABI <0,90 som gränsvärde, och 0,95 bör indikera en grupp med lågradig perifer artärsjukdom.

Resultaten presenteras också för olika ABI-nivåer, men grupperna blir små och resultaten därmed osäkra. Vid ett ABI <0,90 var antalet svåra kärlhändelser 15,6 per 1 000 personår, och vid ABI <0,95 var antalet 13,5. I en ledare [12] diskuterar Berger studien och framhåller att andra riskfaktorer än de konventionella (ålder, diabetes, ABI), t ex trombocytaktivitet, kanske måste användas för att säkerställa vem som har nytta av ASA-prevention.

Ska man då avstå från ASA-prevention till patienter med asymtomatisk perifer artärsjukdom? Ett allmängiltigt råd kan inte ges, beslut bör ske individuellt och bygga på övriga riskfaktorer och övrig medicinerings. Ju lägre ABI (åtminstone <0,90), desto större borde sannolikheten vara att ASA har en skyddande effekt. Däremot tycks den patient som har diabetes och asymtomatisk perifer artärsjukdom inte vara bättre skyddad med denna åtgärd. Vidare måste hänsyn tas till blödningsrisk i den mån det är möjligt att förutsäga detta, exempelvis vid anamnes på gastrointestinal blödning.

Mer detaljerade studier behövs

I sin slutsats anger Jan Håkansson och Anders Hernborg att nyttan av ASA vid primärprevention inte balanserar risken för blödning, möjligen inte heller vid perifer aterosklerotisk sjukdom.

Även om denna slutsats angående perifer artärsjukdom är försiktig, anser vi att bakomliggande studier inte ger belägg för att avstå från lågdos-ASA vid symtomgivande perifer artärsjukdom, men däremot finns anledning till noggrant övervägande vid asymtomatisk

sjukdom, och de mer generella råd som hittills getts om prevention till i princip alla med ABI <0,90 bör modifieras till individuella beslut.

Som så ofta när det gäller perifer artärsjukdom saknas studier som ger tillräckligt vetenskapligt underlag, och sådana behövs nu för att komplettera resultaten i Fowkes' et als studie [8]. Fortsatta studier bör stratifiera för ABI-nivå, använda lägsta ASA-dos och eventuellt få en design där jämförelse också görs med annan trombocyt hämmande regim.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Lars Norgren föreläser om perifer kärlsjukdom i regi av Otsuka Pharma respektive Sanofi-Aventis och är medlem i referensgrupp för AnGes och Sanofi-Aventis. David Bergqvist föreläser för Leo, Pfizer, Sanofi-Aventis, är medlem i referensgrupp för Bayer, Boehringer-Ingelheim och Sanofi-Aventis samt medlem i säkerhets- och resultatkommittéer vid Astellas, Boehringer-Ingelheim och Sanofi-Aventis. Håkan Pärsson föreläser om perifer kärlsjukdom i regi av Sanofi-Aventis.*

■ *Lars Norgren är ordförande i TASC (Trans-Atlantic Intersociety Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease). David Bergqvist är ordförande i SBU:s råd.*

REFERENSER

1. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373:1849–60.
2. Belch JFF, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R, et al: Prevention of progression of arterial disease and diabetes study group; Diabetes registry group; Royal College of Physicians Edinburgh. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD trial) factorial randomized placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ*. 2008;337a:1840. doi:10.1136/bmj.a1840
3. Berger JS, Krantz MJ, Kittelson JM, Hiatt WR. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease. *JAMA*. 2009;301:1909–19.
4. Fowkes GR, Price JF, Stewart MCW, Butcher I, Leng GC, Pell AC, et al. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index. *JAMA*. 2010;303:841–7.
5. McDermott MM, Criqui MH. Aspirin and secondary prevention in peripheral artery disease [editorial]. *JAMA*. 2010;301:1927–8.