

Debat: Klinisch bewijs ontstollingstherapie

Ontstolling: Noodzaak voor gedifferentieerde aanpak

Dr. J.A. Lawson
Chirurg, Ziekenhuis Amstelveen

Dr. Lawson bespreekt het nut van anti-thrombotische therapie bij perifere vaatlijden (PAD). Hij gaat in op de huidige stand van zaken, de rol van risicomangementment en hij legt een link naar cardiologische studies.

Stand van zaken

Uit een artikel van Dormandy (1991) bleek dat van de 100 patiënten die zich met claudicatio presenteren, uiteindelijk slechts 25% te maken krijgt met een lokale progressie van het ziektebeeld. Echter, de kans op cardiovasculaire complicaties is groot. Na 5 jaar zal slechts 50% van deze groep nog in leven zijn.

Anti-thrombotische therapie in PAD patiënten is daarom erg belangrijk, niet alleen om de lokale progressie van het ziektebeeld te stoppen en daarmee amputaties te voorkomen, maar ook als adjuvans bij interventieprocedures ter preventie van restenose en occlusies.

Belangrijker is nog de vraag of anti-thrombotica een rol spelen in de secundaire preventie door het modificeren van cardiovasculaire en cerebrovasculaire morbiditeit en mortaliteit.

ATTC

De Anti Thrombotic Trialists' Collaboration (ATTC) is een grote meta-analyse van verschillende gerandomiseerde studies naar het effect van ontstollingstherapie op de incidentie van mortaliteit, myocardinfarct en CVAS in hoog-risico patiënten. In een deel van de verschillende studies werd gekeken naar de verschillen tussen placebo en ontstollingsbehandeling in patiënten met stabiele claudicatio.

De volgende plaatjesremmers werden hierbij vergeleken: acetylsalicylzuur (ASA), dipyridamol, ticlopidine en picotamide. Zowel ticlopidine als ASA bleken het aantal vasculaire complicaties te verlagen, waarbij opviel dat ticlopidine effectiever was dan ASA.

Uit de CAPRIE studie blijkt dat ook de trombocytenaggregatieremmer clopidrogel een preventief effect heeft in het voorkomen van cardiovasculaire complicaties, vooral in de subgroep van PAD patiënten.

Secundaire preventie – de rol van ASA

De combinatie van β -blokkers, statines, ACE remmers en ASA heeft een potentieel cumulatief effect in de reductie van cardiovasculaire complicaties van ongeveer 75%. ASA alleen voorkomt het ontstaan van deze complicaties met 32%. Wanneer ASA echter wordt toegediend bovenop de eerder genoemde middelen dan is het effect veel geringer. Dit zou te maken kunnen hebben met de grotere kans op bloedingen tijdens het gebruik van ASA die het beschermende effect teniet zou kunnen doen; het aantal bloedige CVAS bij het gebruik van ASA stijgt met een factor 1,7. ASA is niet perfect; in slechts 25% van de gevallen remt het de plaatjesfunctie op een adequate manier. Het percentage patiënten dat niet op ASA reageert (non-responders) ligt rond de 20 tot 30%.

Invloed van antithrombotica op de lokale progressie van de ziekte en 'limbsalvage'

De tweede vraag is of antithrombotica invloed hebben op de lokale progressie van PAD en of ze in staat zijn beenamputaties te voorkomen (de zogenaamde 'limbsalvage'). Op dit gebied zijn er weinig gerandomiseerde studies uitgevoerd. Door ontbreken van gekwalificeerd gerandomiseerd klinisch onderzoek is niet voldoende aangetoond dat trombocytenaggregatie invloed heeft op de progressie van het atherosclerotisch proces bij perifere vaatlijden. Hetzelfde gebrek aan bewijs en effectiviteit geldt voor de orale anticoagulantia in relatie tot progressie van het lokale ziektebeeld.

Effect van antithrombotica in perifere vaatlijden

Een andere vraag is of het gebruik van antithrombotica het optreden van restenose of occlusie na een vasculaire procedure voorkomt. Het is bekend dat veel moeite moet worden gedaan om trombose rond en direct na een vasculaire ingreep te voorkomen. Hiertoe moet met hoge doseringen vaak gecombineerde antistollingsmiddelen worden toegepast. Restenose na coronaire angioplastiek lijkt door antithrombotica echter niet te worden voorkomen. De doorgankelijkheid van het vat op de langere termijn is vooral afhankelijk van de mate van hyperplasie van de intima media en de progressie van het atherosclerotisch proces. Antithrombotica hebben weinig invloed op de progressie van de dikte van de intima media en daarmee van het risico op restenose. In dit kader kan mogelijk meer verwacht worden van middelen die de intimahyperplasie remmen zoals taxol, cytostatica en brachytherapie behandelingen.

'Bypass Occlusion'

Slechts enkele goed uitgevoerde gerandomiseerde studies zijn beschikbaar die het effect van



ASA op het ontstaan van occlusies na een femoro-distale bypass operatie onderzoeken. Deze studies zijn samengevat in een recent gepubliceerde meta-analyse. In studies waarbij alleen patiënten met een kunststofprothese werden toegelaten, gaf ASA een significant voordeel te zien ten opzichte van placebo. Dit in tegenstelling tot studies waarbij patiënten waren geïncludeerd met een veneuze of gecombineerde graft. Orale anticoagulantia zijn effectiever dan placebo bij patiënten met een femoro-distaalveneuze bypass, als gekeken wordt naar patency (occlusievrije grafts), limbsalvage en overleving. In de 'Dutch Bypass Oral anticoagulants versus Aspirine study' (BOA studie) werden patiënten ingesloten die een crurale of pedale of femoropopliteale bypass hadden ondergaan. Graft occlusie gold hierbij als primair eindpunt en vasculaire sterfte, hersen- of hartinfarct en amputaties als secundaire eindpunten. Wat ten eerste opvalt aan de resultaten is dat in de groep die is behandeld met orale anticoagulantia significante minder ischemische CVAs optreden. Dit gaat echter ten koste van een geringe toename in het aantal bloedige CVAs. In het algemeen komen er minder events voor in de

orale anticoagulantia-groep. Los van de hogere kans op bloedingscomplicaties bij het gebruik van orale anticoagulantia, zijn deze verschillen niet statistisch significant. Wel valt op dat bij gebruik van orale anticoagulantia de occlusievrije overleving bij veneuze grafts veel groter is dan bij gebruik van ASA.

In geval van coronaire bypasses kon geen verschil in patency aangetoond worden tussen orale anticoagulantia versus acetylsalicylzuur gebruikt als adjuvans na CABG procedures. Ook de combinatie van lage doseringen warfarine met aspirine gaf geen positieve effecten in CABG procedures. Daarentegen blijkt agressieve lipidenverlaging wel effect te sorteren; hierbij trad een duidelijke remming op van stenose en occlusies van CABG uitgevoerd met vena saphena magna grafts. Lage coumarine doseringen bleken geen enkel effect te bewerkstelligen.

Conclusies

Ten eerste speelt remming van de thrombocytenaggregatie maar een geringe rol in het totaal van de secundaire preventie. Daarnaast blijkt dat orale anticoagulantia voor bepaalde indicaties effectiever zijn dan plaatjesremmers, bijvoorbeeld bij veneuze perifere bypass en na myocardinfarcten of coronair angioplastiek.

Ten derde biedt de combinatie van orale anticoagulantia met acetylsalicylzuur geen voordeel ten opzichte van 'high intensity' behandeling met orale anticoagulantia.

Ten slotte kan geconcludeerd worden dat anti-thrombotische behandeling geen oplossing biedt voor intimahyperplasie, restenose en het voorkomen van de progressie van het atherosclerotisch proces.