

Klaus Werner Martin  
Dr. med.

### **TRASS-Studie**

### **Vergleich der Reocclusionsrate nach perkutaner transluminaler Angioplastie von femoro-poplitealen Verschlüssen und cruralen Gefäßveränderungen unter der Wirkung von TRapidil versus ASS (Acetylosalicylsäure)**

Geboren am 13.06.1965 in Bruchsal  
Reifeprüfung am 23.05.1984 in Bruchsal  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1985/86 bis SS 1991  
Physikum am 25.08.1987 an der Universität Heidelberg  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Praktisches Jahr in Bruchsal  
Staatsexamen am 13.11.1991 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Radiologie  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Fritz Heinrich

Ziel der vorgelegten Untersuchungen war der Vergleich der Wirksamkeit von Acetylosalicylsäure mit Trapidil hinsichtlich der Prophylaxe von Reocclusionen nach PTA femoro-poplitealer Verschlüsse und cruraler Arterienveränderungen.

Durchführung: Die Studie wurde monozentrisch doppelblind durchgeführt mit randomisierter Patientenzuteilung zu einem von vier Strata. Hauptzielkriterium war die angiographisch nachgewiesene Durchgängigkeit bzw. Reocclusion der angioplastierten Gefäßabschnitte nach 1 Jahr; Nebenzielkriterien waren

1. das Verhalten der zusätzlich angioplastierten Stenosen (ipsi- oder kontralateral) und Verschlüsse (kontralateral),
2. die Beurteilung des Spontanverhaltens nicht behandelter Stenosen der Becken-Bein-Gefäße,
3. Veränderungen angiologisch-apparativer Befunde und der subjektiv empfundenen Gehstrecke sowie
4. die Beurteilung der Verträglichkeit und die Erfassung von Nebenwirkungen dieser beiden Medikamente.

Ergebnisse: Dem Stratum I (femoro-popliteale Verschlüsse < 5 cm Länge) konnten 13, dem Stratum II (femoro-popliteale Verschlüsse von 5 - 10 cm) konnten 12, dem Stratum III (femoro-popliteale Verschlüsse > 10 cm) konnten 8 und dem Stratum IV (Verschlüsse und Stenosen distal der Trifurkation) konnten 4 Patienten zugeordnet werden.

Die Verteilung der Strata, der Seitenlokalisation, des Lebensalters, der Körperfülle (Body-Mass-Index BMI), der atherogenen Risikofaktoren (Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Hypertonie, Nikotinkonsum), einer begleitenden koronaren Herzkrankheit, der Gefäßveränderungen prä- und postocclusiv (run.in bzw. run-off) und der Gesamtgefäßveränderungen unter Einbeziehung auch der Gegenseite (Gesamt-Gefäß-Score), der Laufbandergometrie, der Dopplerdrücke und des 2. Oszillometrischen Quotienten auf die Behandlungsgruppen A (Acetylosalicylsäure, 2 x 250 mg/die für die ersten 6-7 Wochen, danach 2 x 50 mg/die; n = 18) und B (Trapidil, 2 x 200 mg/die; n = 19) erwies sich als homogen.

31 der 37 Patienten konnten termingerecht kontrollangiographiert werden. Ein „gutes“ Ergebnis (keine oder nur geringe Restenose) fand sich in Gruppe A bei 6/14, ein „schlechtes“ (hochgradige Restenose, Reocclusion) bei 8/14 Patienten; in Gruppe B lag ein „gutes“ Ergebnis bei 7/17, ein „schlechtes“ bei 10/17 Patienten vor. Die Intention-to-treat-Analyse, d. h. die Einbeziehung der nicht kontroll-angiographierten Patienten, erbrachte keine wesentlich anderen Resultate. Ein Unterschied in der Wirksamkeit bestand somit bezüglich des Hauptzielkriteriums nicht ( $p > 0,05$ ). Allerdings ergab die detaillierte Analyse, daß in Gruppe A häufiger langstreckige Re-Verschlüsse auftraten als in Gruppe B, so daß sich der „Reocclusionsquotient“ mit 2,3 versus 1,9 unterschied.

Im Stratum 1 und 2 ( $n=22$ ) waren die Behandlungsergebnisse besser als im Stratum 3 und 4 ( $n=9$ ): 11/22 versus 2/9 „gute“ Ergebnisse. Hingegen erwies sich das Hauptzielkriteriums als unabhängig von Lebensalter, BMI und atherogenen Risikofaktoren. Der Gesamt-Gefäß-Score war bei „gutem“ Ergebnis mit  $13 \pm 9$  günstiger als bei „schlechtem“ Ergebnis mit  $17 \pm 10$  ( $p > 0,05$ ), ebenso der run-in und der run-off. Der run-off war ausgangs in Gruppe B etwas, jedoch nicht eindeutig signifikant, schlechter als in Gruppe A.

Bei den zusätzlich mit PTA behandelten Stenosen zeigte sich in Gruppe B ein besseres Ergebnis als in Gruppe A: 25/30 versus 5/18 „gute“ Ergebnisse;  $p < 0,05$ . Bei den nicht behandelten Stenosen lagen keine Unterschiede vor.

Die beschwerdefreie Gehstrecke (gemessen auf dem Laufband) nahm bei intraindividuellem Vergleich in Gruppe A von  $149 \pm 124$  auf  $835 \pm 318$  m (Maximum nach 22 Wochen), in Gruppe B von  $164 \pm 102$  m auf  $656 \pm 409$  m (Maximum nach einem Jahr) zu. Die maximale Gehstrecke nahm in Gruppe A von  $328 \pm 244$  auf  $862 \pm 319$  m und in Gruppe B von  $421 \pm 320$  m auf  $747 \pm 380$  m zu (zu den vergleichbaren Zeitpunkten). Signifikante Unterschiede im Verhalten der Dopplerdrücke und des 2. oszillometrischen Quotienten fanden sich zwischen Gruppe A und B zu keinem Zeitpunkt der klinischen Kontrollen.

Auch bezüglich der Verträglichkeit von ASS und Trapidil und hinsichtlich unerwünschter Ereignisse ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede.

In der Diskussion werden die erhobenen Befunde mit den in der Literatur nur selten so detailliert dargelegten Befunden verglichen. Auf das unterschiedliche Verhalten der Gehleistung, die auch durch die Behandlung von Nicht-Trass-Veränderungen beeinflusst wird, im Vergleich zu den Dopplerdruckmessungen, die etwas gezielter den Verlauf in den mit PTA behandelten Segmenten widerspiegeln, wird eingegangen. Im Hinblick auf die etwas unterschiedlichen Ergebnisse im Verlauf der zusätzlich mit PTA behandelten, allerdings nicht randomisiert zugeteilten Stenosen werden die unterschiedlichen Wirkungsqualitäten des Trapidils, vor allem als Inhibitor der PDGF, erörtert.

Als Schlussfolgerung ergibt sich, daß bezüglich der Reocclusionsprophylaxe von PTA-behandelten femoro-poplitealen Arterienverschlüssen kein Wirksamkeitsunterschied zwischen ASS und Trapidil nachzuweisen ist. Da der signifikante Wirksamkeitsunterschied bei der Reocclusionsprophylaxe von Stenosen nicht randomisiert zugeteilte Veränderungen betrifft, muß er trotz statistischer Signifikanz mit Zurückhaltung betrachtet werden, regt allerdings zur Wiederholung einer derartigen Untersuchung mit randomisierter Stenosen-Zuteilung an. Da globale Unterschiede in der Wirksamkeit und Verträglichkeit zwischen den geprüften Substanzen nicht nachzuweisen sind, ist die praxisnahe Empfehlung gerechtfertigt, bei individueller Unverträglichkeit des üblicherweise zur Reocclusionsprophylaxe eingesetzten ASS oder bestehenden Kontraindikationen dagegen auf den Einsatz von Trapidil auszuweichen.

