

# Aspirin in der kardiovaskulären Primärprävention bei CKD-ND

**Johannes Mann**

KfH Nierenzentrum München-Schwabing und  
Friedrich Alexander Universität, Erlangen-Nürnberg und  
Population Health Research Institute, McMaster University, Hamilton, Canada

Heidelberg, Nephrologisches Seminar, März 2022

Nürnberg



# Wie manage ich das CV Risiko ?

- Patientin mit IgA Nephropathie, 55 Jahre, Hypertonie (normotensiv eingestellt mit Rami/Amlo 5/5), eGFR 38 ml/min, UACR um 400 mg/g, LDL um 90 mg/dl mit Statin, keine weiteren Erkrankungen.
- Diese Pat. hat sicher ein *mindestens* 2-fach gesteigertes **CV** Risiko gegenüber einer gesunden Frau um 55 Jahre.



# Wie manage ich das CV Risiko ? Belege??

- Patientin mit IgA Nephropathie, 55 Jahre, Hypertonie (**normotensiv** eingestellt mit **Rami/Amlo 5/5**), eGFR 38 ml/min, UACR um 400 mg/g, LDL um 90 mg/dl mit **Statin**, keine weiteren Erkrankungen.
- Normotension (SPRINT), Statin (SHARP), ACEH (HOPE, AIPRI), kein Nikotin, Normgewicht, Bewegung



# Wie manage ich das CV Risiko ? Belege??

- Patientin mit IgA Nephropathie, 55 Jahre, Hypertonie (**normotensiv** eingestellt mit **Rami/Amlo 5/5**), eGFR 38 ml/min, UACR um 400 mg/g, LDL um 90 mg/dl mit **Statin**, keine weiteren Erkrankungen.
- Normotension (SPRINT), Statin (SHARP), ACEH (HOPE, AIPRI), kein Nikotin, Normgewicht, Bewegung

**ASS geben ??**



# Aspirin in der kardiovaskulären Primärprävention bei CKD-ND

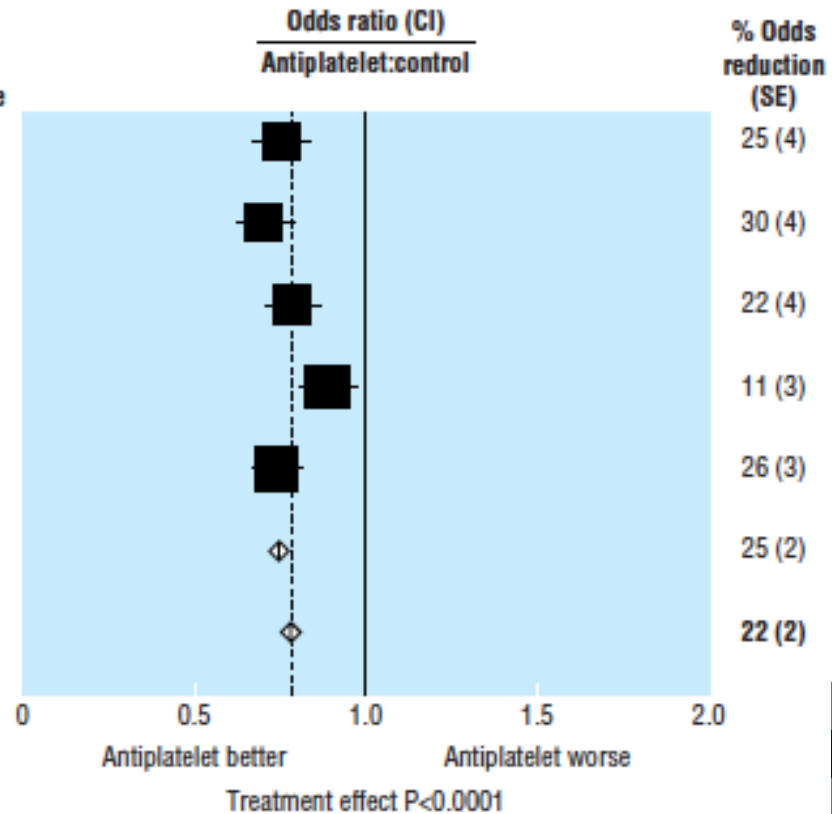
- ASS bei Personen *mit* vorbestehender CV Erkrankung (+/-CKD-ND)
- ASS bei Personen *ohne* vorbestehende CV Erkrankung
- ASS *ohne* vorbestehende CV Erkrankung *mit* CKD-ND



# ASS in >100 secondary prevention trials: CV events

ATT trialists BMJ 2002;324:71

Category of trial	No of trials with data	No (%) of vascular events		Observed-expected	Variance
		Allocated antiplatelet	Adjusted control		
Previous myocardial infarction	12	1345/9984 (13.5)	1708/10 022 (17.0)	-159.8	567.6
Acute myocardial infarction	15	1007/9658 (10.4)	1370/9644 (14.2)	-181.5	519.2
Previous stroke/transient ischaemic attack	21	2045/11 493 (17.8)	2464/11 527 (21.4)	-152.1	625.8
Acute stroke	7	1670/20 418 (8.2)	1858/20 403 (9.1)	-94.6	795.3
Other high risk	140	1638/20 359 (8.0)	2102/20 543 (10.2)	-222.3	737.0
Subtotal: all except acute stroke	188	6035/51 494 (11.7)	7644/51 736 (14.8)	-715.7	2449.6
<b>All trials</b>	<b>195</b>	<b>7705/71 912 (10.7)</b>	<b>9502/72 139 (13.2)</b>	<b>-810.3</b>	<b>3244.9</b>



Heterogeneity of odds reductions between:

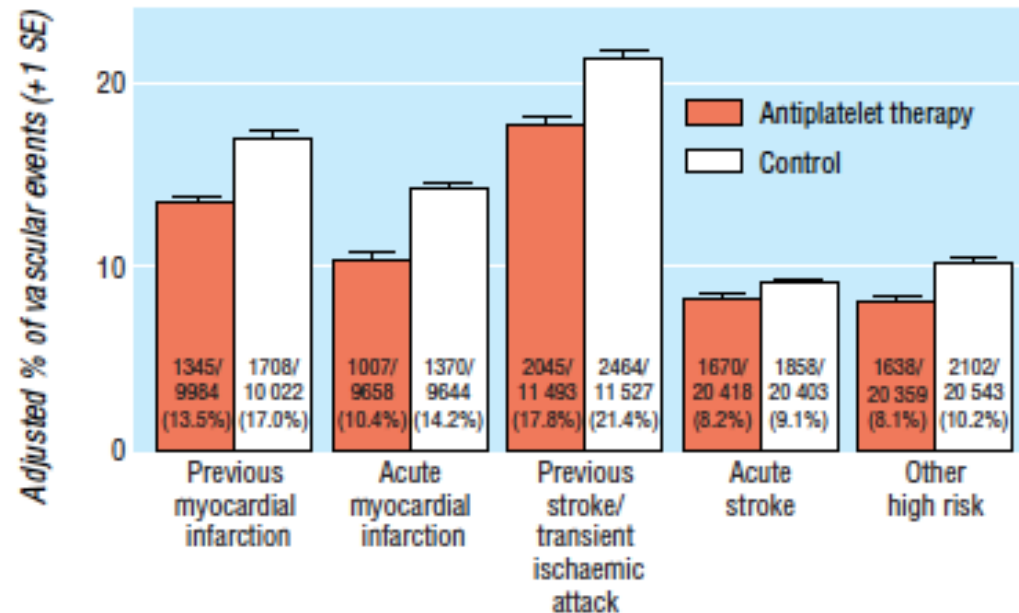
5 categories of trial:  $\chi^2=21.4$ ,  $df=4$ ;  $P=0.0003$

Acute stroke v other:  $\chi^2=18.0$ ,  $df=1$ ;  $P=0.00002$

# ASS in >100 secondary prevention trials: CV events, absolute benefits

ATT trialists BMJ 2002;324:71

Benefit per 1000 patients (SE):	36 (5)	38 (5)	36 (6)	9 (3)	22 (3)
Mean months of treatment:	27	1	29	0.7	22
P value:	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.0009	<0.0001



# Aspirin in der kardiovaskulären Primärprävention bei CKD-ND

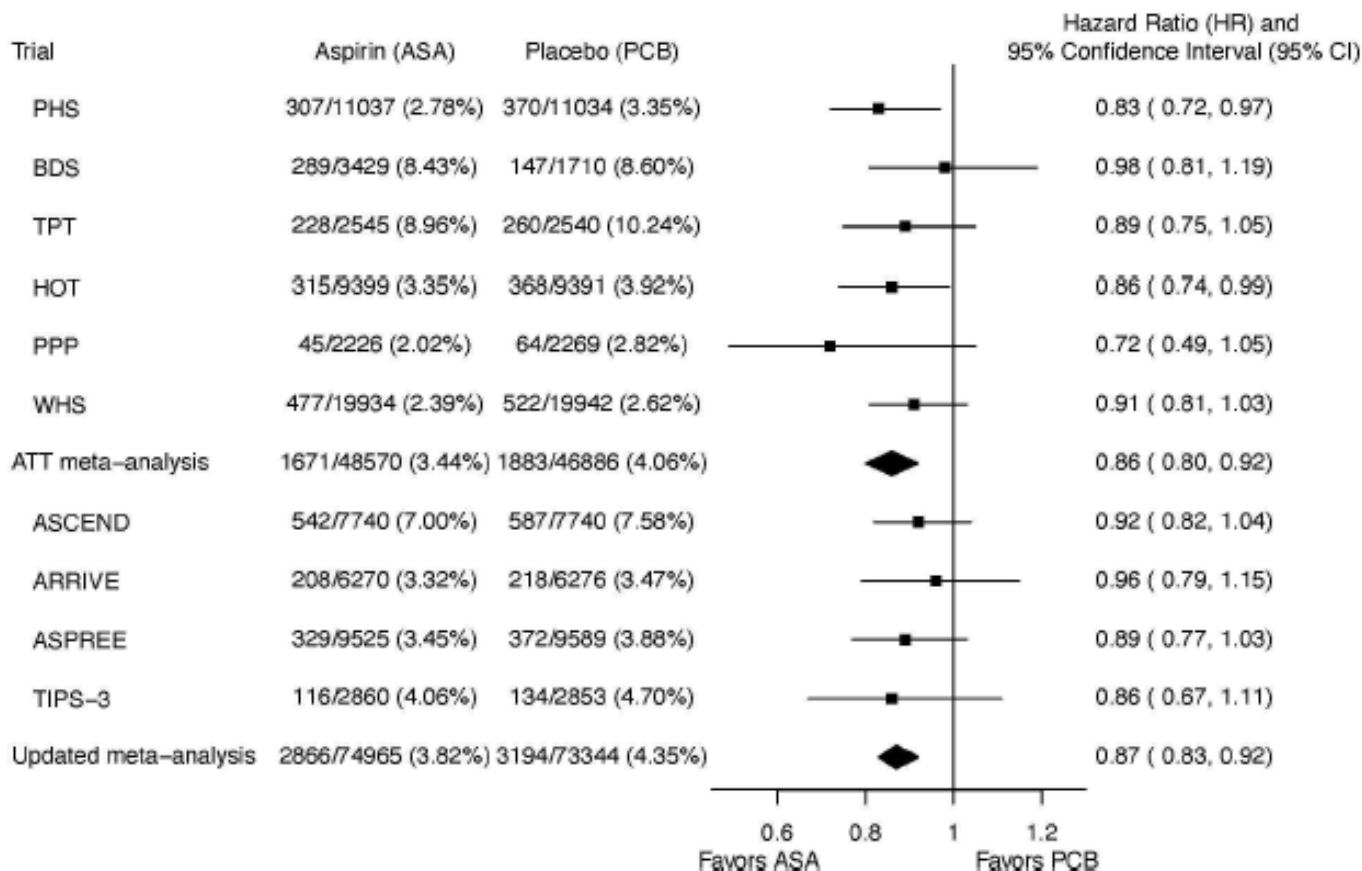
- ASS bei Personen *mit* vorbestehender CV Erkrankung (+-CKD-ND)
- **ASS bei Personen *ohne* vorbestehende CV Erkrankung *ohne* CKD**
- ASS *ohne* vorbestehende CV Erkrankung *mit* CKD-ND





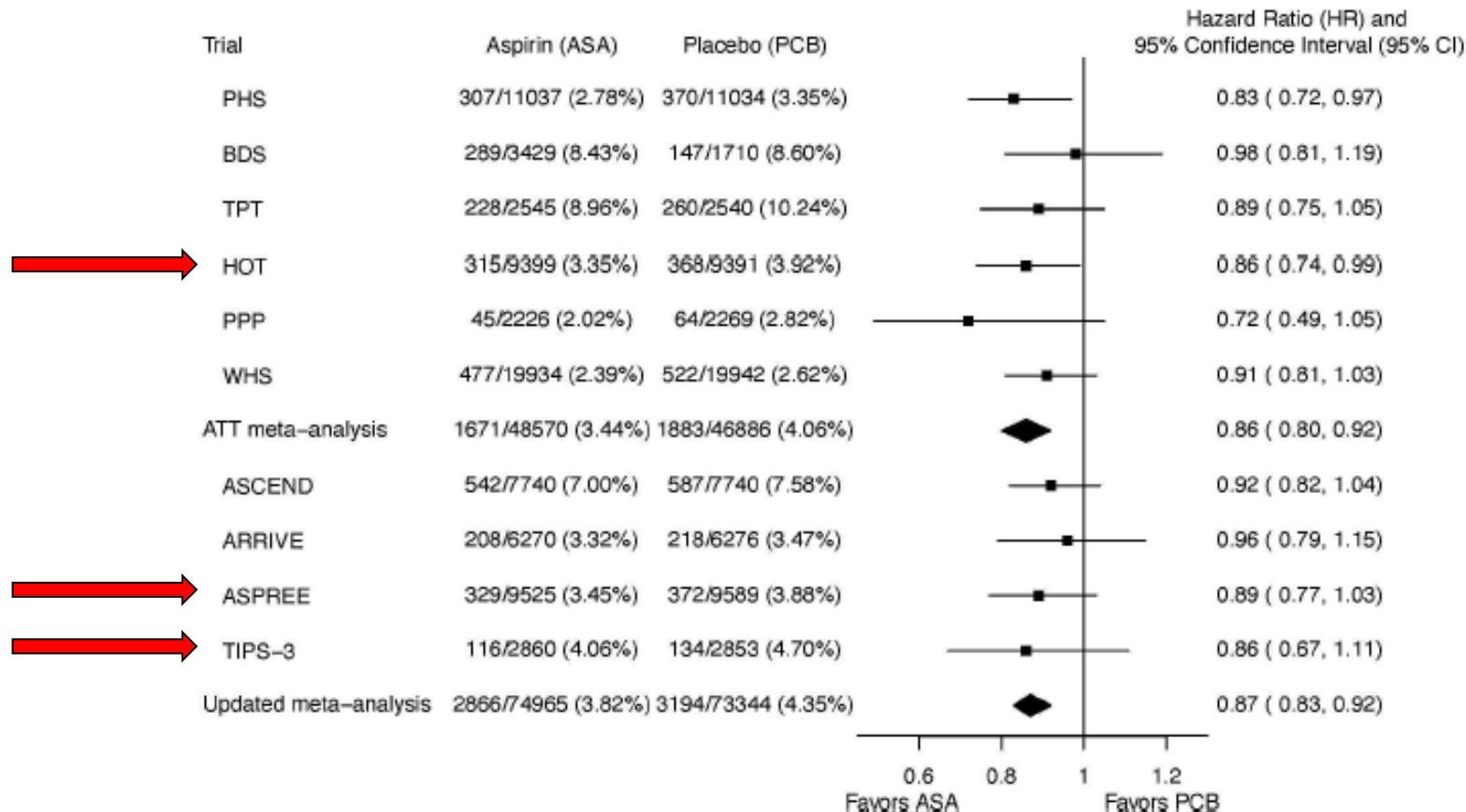
# ASS in 10 primary prevention trials: CV events

Kim, Hennekens Fam Med Com Health 2021;9: e001475



# ASS in 10 primary prevention trials: CV events

Kim, Hennekens Fam Med Com Health 2021;9: e001475



# Aspirin in der kardiovaskulären Primärprävention bei CKD

- ASS bei CKD ohne vorbestehende CV Erkrankung
  - HOT CKD Studie (*Hypertonie*)
  - ASPREE CKD Studie (*Ältere*)
  - TIPS-3 CKD Studie (*Länder mit niedrigem Einkommen; kaum Statine, Antihypertensiva*)



	<b>ASPREE-CKD</b> (elderly)	<b>HOT-CKD</b> (hypertension)	<b>TIPS-3-CKD</b> (CV risk)
N (CKD/all)	4758 / 19114	3619 / 18790	986 / 5713
Follow-up (y)	4.7	3.8	4.6
Age	76	64	65
Diabetes	15%	11%	36%
Hypertension	75%	100%	84%
	Wolfe et al, KI 2021;99:466	Jardine et al, JACC 2010;56:965	Mann et al, soon

# HOT, Hypertension Optimal Treatment, Studie (Lancet 1996)

N= 18.790 Personen mit Hypertonie; 3,8 J. Verlauf  
<10% mit CV Vorerkrankungen oder Diabetes

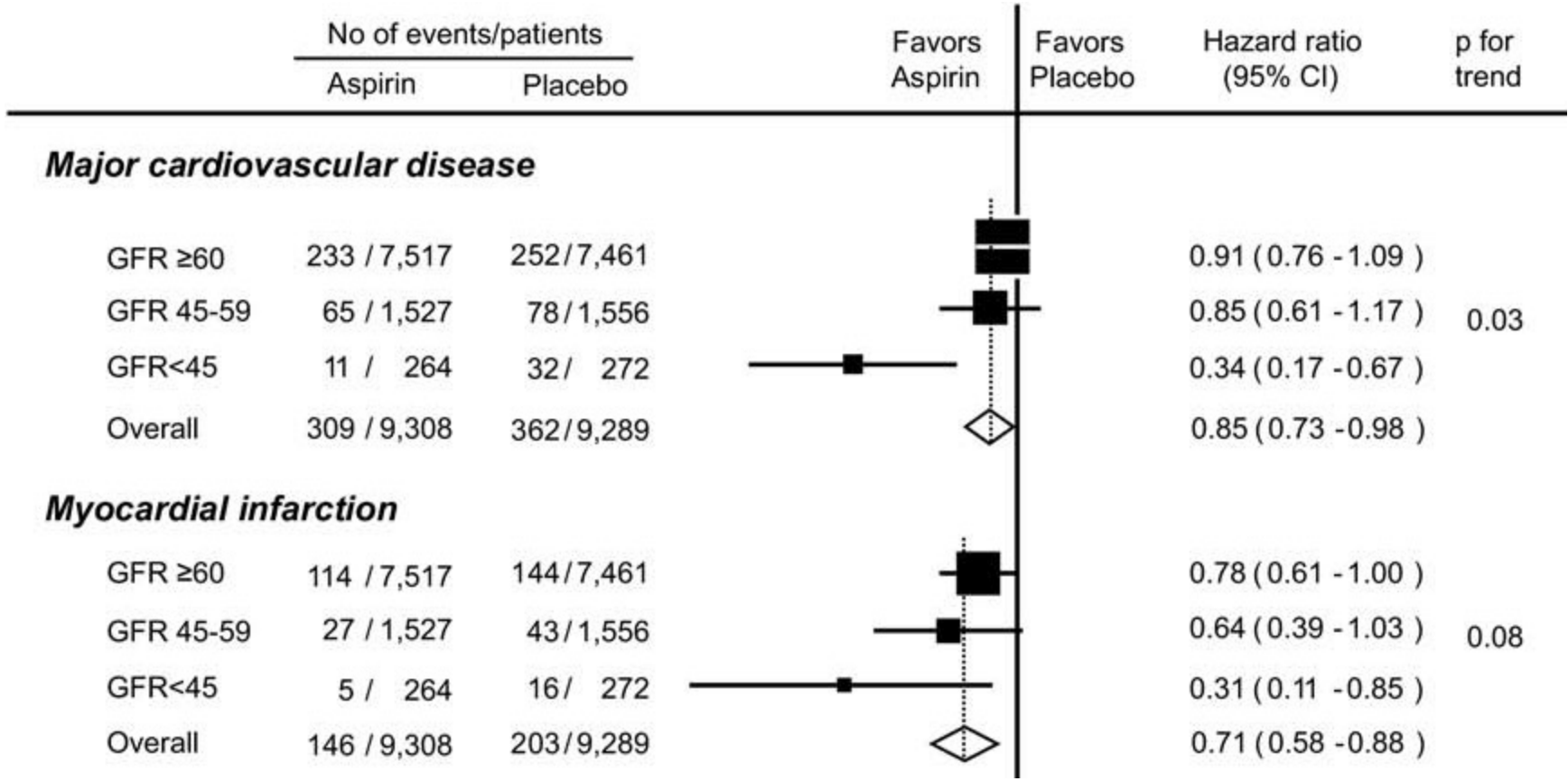
- ASS 75mg/d oder Placebo
- 3 verschiedene Ziel-Blutdruckwerte

**Subgruppe N= 3.619 mit eGFR <60 ml/min  
(CKD)**



# ASS in CKD: HOT subgroup analysis

Jardine JACC 2010;56:956-65 (N= 3619, 3.8 years F/U)







# ASS in CKD: HOT subgroup analysis

Jardine JACC 2010;56:956-65 (N= 3619, 3.8 years F/U)

## Stroke

GFR $\geq 60$	105 / 7,517	95 / 7,461		1.09 (0.83 - 1.44 )	
GFR 45-59	36 / 1,527	36 / 1,556		1.02 (0.64 - 1.62 )	0.06
GFR <45	3 / 264	14 / 272		0.21 (0.06 - 0.75 )	
Overall	144 / 9,308	145 / 9,289		0.99 (0.78 - 1.24 )	

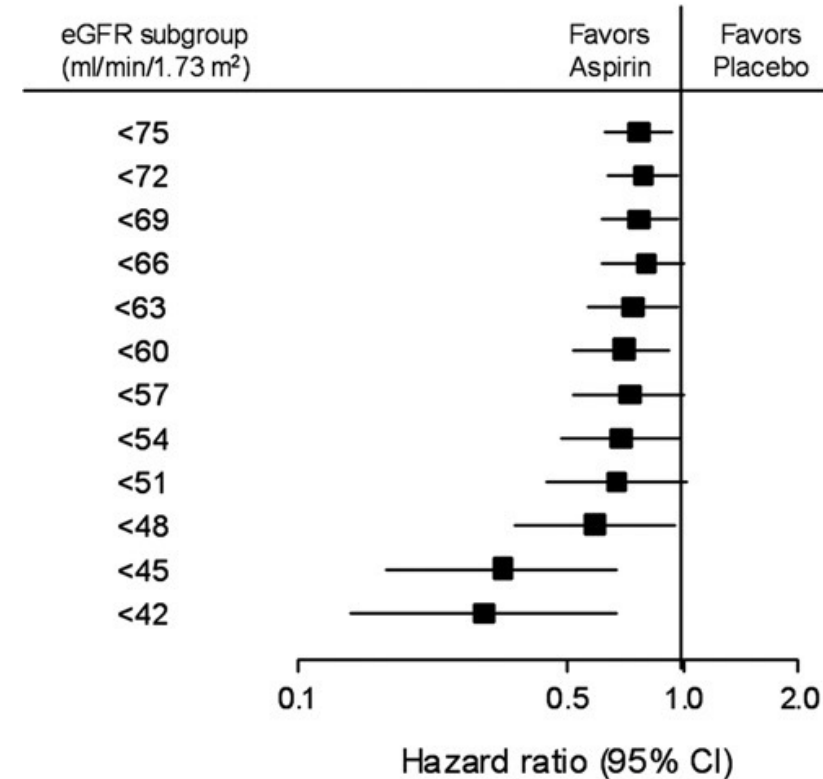
## Cardiovascular mortality

GFR $\geq 60$	98 / 7,517	90 / 7,461		1.08 (0.81 - 1.43 )	
GFR 45-59	27 / 1,527	30 / 1,556		0.92 (0.54 - 1.54 )	0.04
GFR <45	6 / 264	17 / 272		0.36 (0.14 - 0.90 )	
Overall	131 / 9,308	137 / 9,289		0.95 (0.75 - 1.21 )	

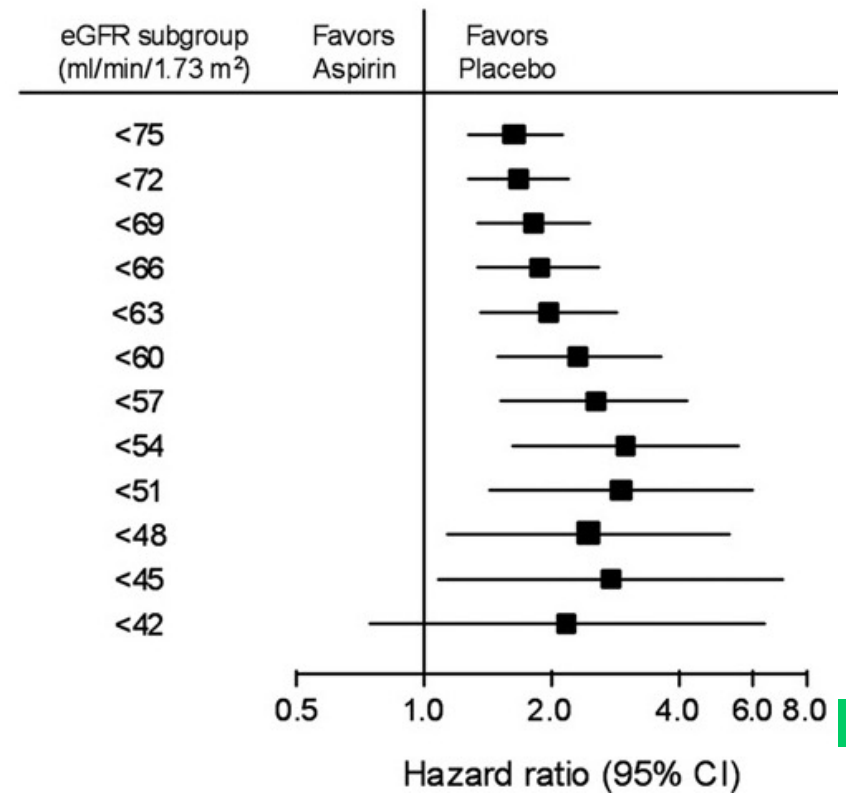
# ASS in CKD: HOT subgroup analysis

Jardine JACC 2010;56:956-65 (N= 3619, 3.8 years F/U)

## Major cardiovascular events



## Any bleeding





# ASS in CKD: HOT subgroup analysis

Jardine JACC 2010;56:956-65 (N= 3619, 3.8 years F/U)

**Table 2**

**Events Prevented and Caused by Aspirin Therapy for Every 1,000 Patients Treated According to eGFR Category**

	eGFR, ml/min/1.73 m <sup>2</sup>			Overall
	≥60	45–59	<45	
<b>Events prevented by aspirin therapy</b>				
Major cardiovascular events	3 (–3 to 8)	8 (–7 to 22)	76 (31 to 121)	6 (0 to 11)
Myocardial infarctions	4 (0 to 8)	10 (–1 to 20)	40 (7 to 72)	6 (2 to 10)
Stroke	–1 (–5 to 2)	0 (–11 to 10)	40 (11 to 69)	0 (–3 to 4)
Cardiovascular mortality	–1 (–5 to 3)	2 (–8 to 11)	40 (6 to 74)	1 (–3 to 4)
Total mortality	0 (–5 to 5)	4 (–9 to 17)	54 (7 to 100)	2 (–3 to 7)
<b>Events caused by aspirin therapy</b>				
Major bleeding	4 (1 to 8)	4 (–2 to 10)	27 (–1 to 55)	6 (3 to 8)
Minor bleeding	4 (1 to 8)	12 (3 to 21)	12 (–8 to 31)	6 (2 to 9)
Any bleeding	8 (3 to 12)	16 (5 to 27)	39 (5 to 72)	10 (6 to 14)

# ASPREE, Aspirin in the elderly Studie (NEJM 2018)

N= 19.114 Personen >70 J alt; 4,7 J. Verlauf

Keine CV Vorerkrankungen, Hypertonie 75%,

Diabetes 11%

ASS 100mg/d oder Placebo

**Subgruppe N= 4.758 mit eGFR <60 ml/min  
oder Mikroalbuminurie (3.372 mit <60ml/min;  
1.903 mit Mikro-, 143 Makroalbuminurie)**

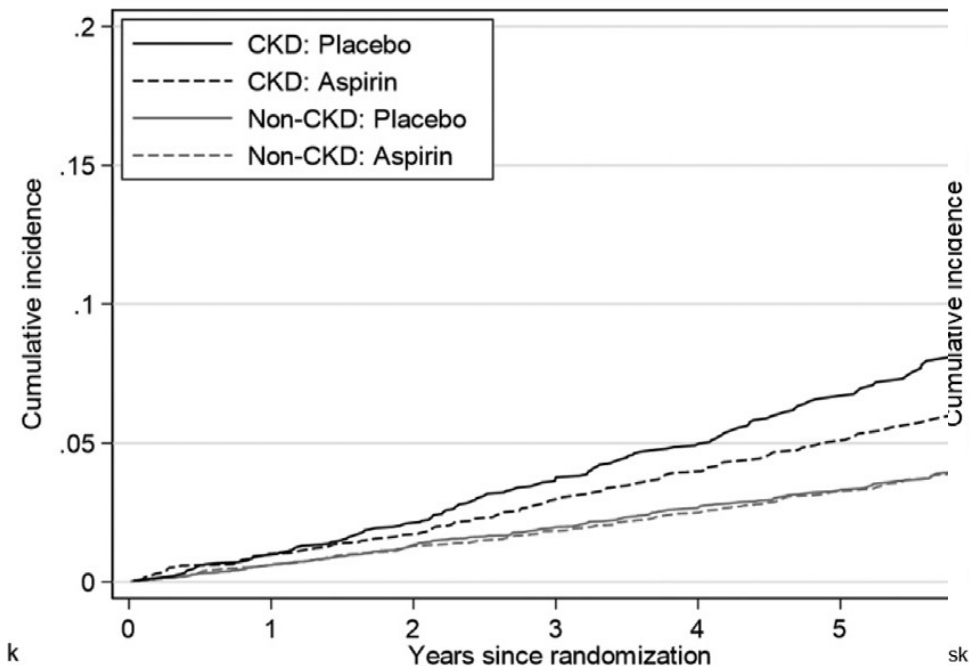


# ASS in elderly with CKD: ASPREE subgroup analysis on MACE & bleeding

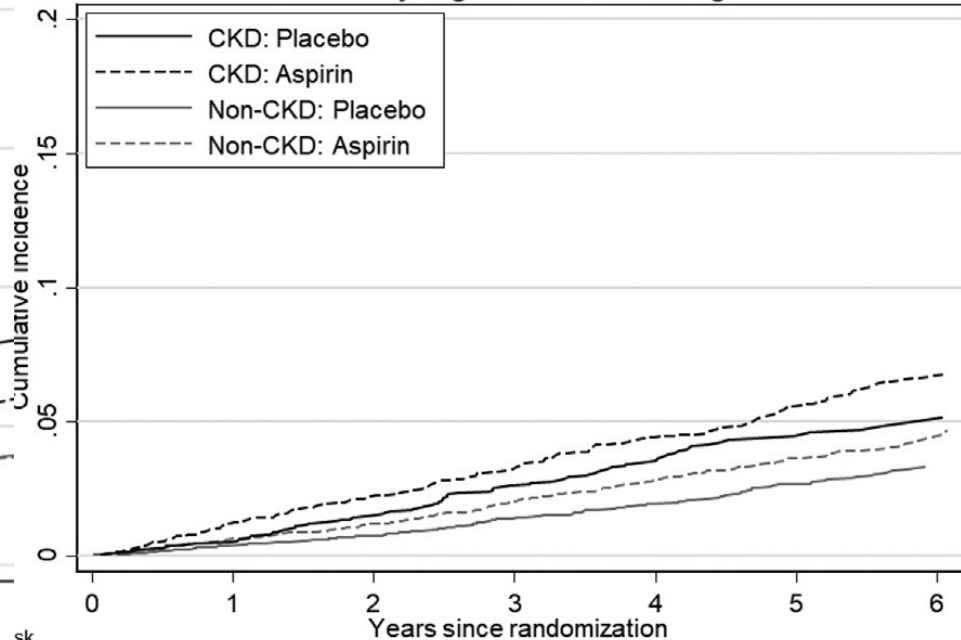
Wolfe et al., Kidney Int

2021;99:466-74 (N= 4758; 4.7 years)

### MACE



### Clinically significant bleeding

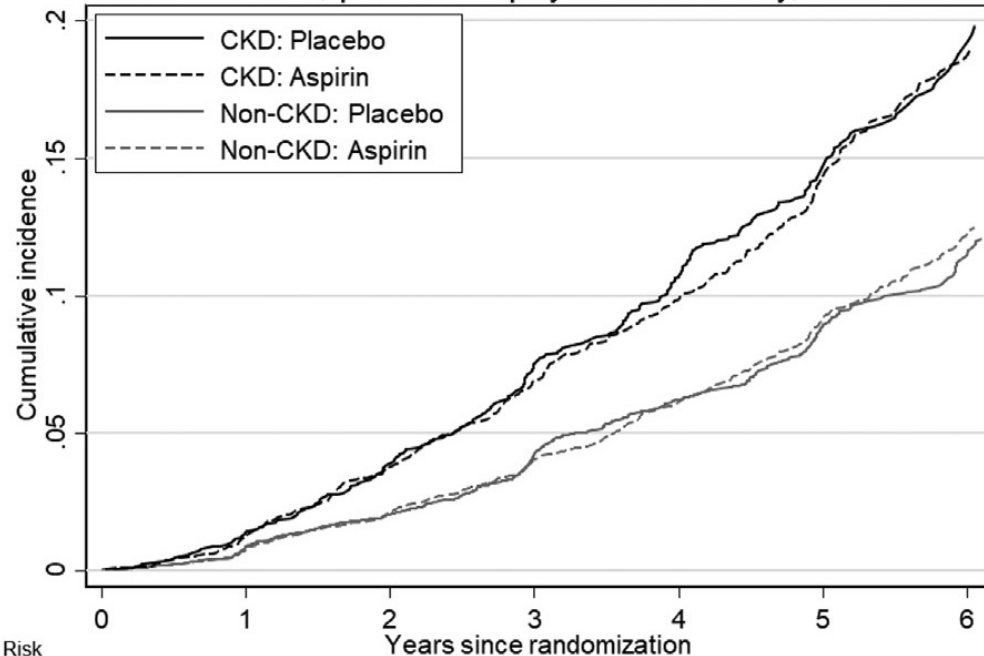


# ASS in elderly with CKD: ASPREE subgroup analysis

Wolfe et al., *Kidney Int* 2021;99:466-74 (N= 4758; 4.7 years)

**a**

Dementia, persistent physical disability, or death



No. at Risk	0	1	2	3	4	5	6
CKD: Aspirin	2379	2346	2275	1982	1533	937	350
CKD: Placebo	2379	2343	2272	1989	1534	970	340
Non-CKD: Aspirin	6443	6385	6277	5472	4145	2655	968
Non-CKD: Placebo	6561	6496	6398	5559	4209	2669	947



# ASS in elderly with CKD: ASPREE subgroup analysis

Wolfe et al., *Kidney Int* 2021;99:466-74 (N= 4758; 4.7 years)

CKD, eGFR <60 ml/min/m<sup>2</sup> or UACR  
≥3 mg/mmol (N = 4758)

Events	Aspirin		Placebo		HR (95% CI)
	n <sup>a</sup>	Rate <sup>b</sup>	n <sup>a</sup>	Rate <sup>b</sup>	
Dementia, persistent physical disability, or death	323	30.2	336	31.3	0.97 (0.83–1.12)
MACE	114	11.0	149	14.2	0.77 (0.61–0.99)
Clinically significant bleeding	121	11.7	96	9.1	1.28 (0.98–1.68)
Myocardial infarction <sup>c</sup>	61	5.8	66	6.2	0.94 (0.66–1.33)
Ischemic stroke <sup>c</sup>	46	4.4	74	7.0	0.63 (0.44–0.91)
All-cause mortality	211	19.1	197	17.7	1.08 (0.89–1.32)
Cardiovascular mortality	29	2.6	47	4.2	0.63 (0.39–0.99)

Rate: per 1000



# ASS in elderly with CKD: ASPREE subgroup analysis

Wolfe et al., *Kidney Int* 2021;99:466-74 (N= 4758; 4.7 years)

Endpoints	Aspirin		Placebo		Aspirin vs. placebo, HR (95% CI)
	n	Rate <sup>a</sup>	n	Rate <sup>a</sup>	
<b>MACE</b>					
UACR <3 mg/mmol	263	7.5	268	7.6	0.99 (0.84–1.17)
UACR ≥3 mg/mmol	47	10.8	84	18.7	0.58 (0.41–0.83)
eGFR ≥60 ml/min per 1.73 m <sup>2</sup>	224	7.0	251	7.7	0.91 (0.76–1.08)
eGFR 45–59 ml/min per 1.73 m <sup>2</sup>	70	11.9	84	14.2	0.84 (0.61–1.15)
eGFR <45 ml/min per 1.73 m <sup>2</sup>	16	12.2	17	13.3	0.93 (0.47–1.84)
<b>Clinically significant bleeding</b>					
UACR <3 mg/mmol	268	7.7	197	5.6	1.38 (1.15–1.66)
UACR ≥3 mg/mmol	66	15.3	56	12.4	1.24 (0.87–1.77)
eGFR ≥60 ml/min per 1.73 m <sup>2</sup>	256	8.0	197	6.0	1.33 (1.10–1.60)
eGFR 45–59 ml/min per 1.73 m <sup>2</sup>	62	10.5	48	8.0	1.30 (0.89–1.89)
eGFR <45 ml/min per 1.73 m <sup>2</sup>	16	12.4	8	6.2	1.98 (0.85–4.63)

Rate: per 1000



# ASS in people with high CV risk and CKD: TIPS-3 subgroup analysis

Mann, Joseph, Gao, Yusuf, in Arbeit (N= 983; 4.6 years F/U)

N= 5.713 Personen, Verlauf 4,6 J.

- ohne CV Vorerkrankungen
- 11% mit Antihypertensiva, 0% Statine
- Hypertonie 84%, Diabetes 36%

ASS 75mg/d oder Placebo

**Subgruppe N= 983 mit eGFR <60 ml/min**

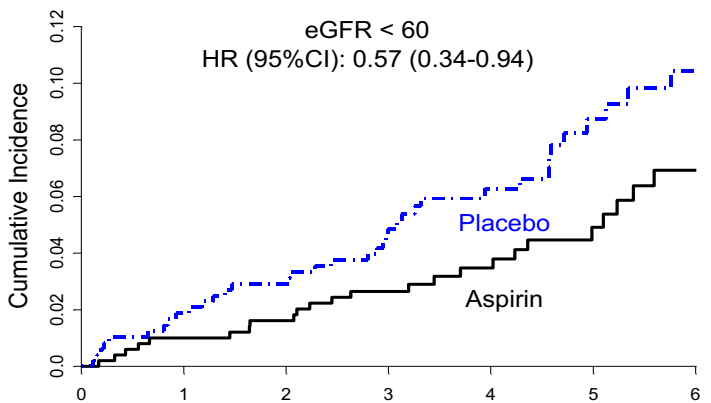


# ASS in people with high CV risk and CKD: TIPS-3 subgroup analysis

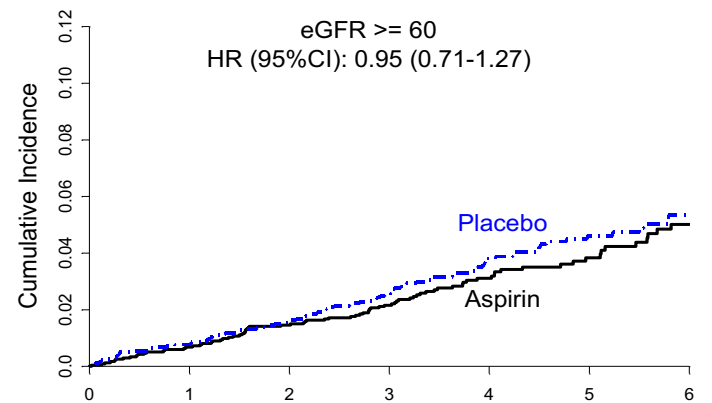
Mann, Joseph, Gao, Yusuf, in Arbeit (N= 983; 4.6 years F/U)

## Outcome: MI, stroke, CV death

Cumulative incidence



No. at Risk	Years	0	1	2	3	4	5	6
Aspirin		502	492	478	452	303	211	149
Placebo		481	470	461	418	274	188	134



No. at Risk	Years	0	1	2	3	4	5	6
Aspirin		2357	2314	2276	2087	1284	796	509
Placebo		2372	2326	2285	2098	1295	823	530

eGFR < 60

>60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>



# Zusammenfassung

- Die vorhandenen Daten sagen, dass Aspirin bei Personen mit CKD-ND ohne CV Vorerkrankung sinnvoll ist, um CV Erkrankungen zu verhindern.
- Ausmaß dieser CV Primärprävention ist moderat und wahrscheinlich größer als Blutungsrisiko
- Pat. mit CKD-ND und Blutungsrisiko ausschliessen
- Die ATTACK Studie (2025 fertig) untersucht Aspirin in der Primärprävention bei CKD-ND

# Wie manage ich das CV Risiko ? Belege??

- Patientin mit IgA Nephropathie, 55 Jahre, Hypertonie (**normotensiv** eingestellt mit **Rami/Amlo 5/5**), eGFR 38 ml/min, UACR um 400 mg/g, LDL um 90 mg/dl mit **Statin**, keine weiteren Erkrankungen.
- Normotension (SPRINT), Statin (SHARP), ACEH (HOPE, AIPRI), kein Nikotin, Normgewicht, Bewegung

**ASS geben** eher ja !

