

Aspirin in der Primärprävention

Choose wisely ... oder am besten gar nicht ...

Aspirin ist eines der am häufigsten verschriebenen Arzneimittel in der Vorbeugung von kardiovaskulären Erkrankungen. Während in der Sekundärprävention die Datenlage und Therapieempfehlungen klar sind, bleibt der Einsatz von Aspirin in der Primärprävention höchst umstritten. Trotz geringfügiger Reduktion von nicht fatalen kardiovaskulären Ereignissen wird die Benefit/Risiko Ratio einer primärprophylaktischen Aspirin-Therapie durch vermehrte gastrointestinale und zerebrale Blutungen neutralisiert. Ein Überlebensvorteil kann durch Aspirin in der Primärprävention nicht erwartet werden.



L'aspirine est l'un des médicaments les plus couramment prescrits dans la prévention des maladies cardiovasculaires. Bien que les données et les recommandations thérapeutiques pour la prévention secondaire soient claires, l'utilisation de l'aspirine dans la prévention primaire demeure très controversée. Malgré une légère réduction des événements cardiovasculaires non mortels, le rapport bénéfice/risque du traitement prophylactique primaire avec l'aspirine est neutralisé par une augmentation des saignements gastro-intestinaux et cérébraux. Un avantage de survie ne peut pas être attendu de l'aspirine dans la prévention primaire.

Erfreulicherweise konnte in den letzten Jahrzehnten ein stetiger Rückgang der kardiovaskulären Mortalität in westlichen Ländern verzeichnet werden. Dabei haben Fortschritte in der Prävention und Behandlung des Myokard- und Hirninfarktes eine wesentliche Rolle gespielt. Die Behandlung mit Aspirin gehört seit Jahrzehnten zum kardiovaskulären Behandlungs-Portfolio und ist eine der ältesten Therapien überhaupt.

Bereits die Assyrer und Ägypter haben vor 3500 Jahren über die analgetischen und antiinflammatorischen Effekte des Extrakts (Salicin) aus der Weidenrinde berichtet. Die eigentliche Acetylsalicylsäure wurde erstmals 1897 von Felix Hoffman in den Farbfabriken von Bayer & Co synthetisiert. Aspirin wird seit 1977 von der WHO auf der Liste der unentbehrlichen Arzneimittel aufgeführt und ist bis heute eines der am häufigsten verordneten Medikamente. Über 40% der US-Amerikaner über 50 Jahre gönnen sich täglich ein Aspirin um kardiovaskulären Ereignissen vorzubeugen. Aspirin hemmt bekannterweise die Cyclooxygenasen COX-1 und COX-2, wobei in der üblichen kardiovaskulären Dosierung (75–100 mg) bevorzugt COX-1 gehemmt wird. Dadurch wird die Synthese von Thromboxan A₂, ein potenter Vasokonstriktor und Thrombozytenaggregator, in den Blutplättchen gehemmt. Eine Hemmung von COX-1 führt zusätzlich auch zu einer verminderten Prostaglandin Synthese in der Gefäßwand, was wiederum die Vasorelaxation, renale Perfusion und Thrombozytenaggregation hemmt. Aspirin kann aus diesen Gründen zu unangenehmen Nebenwirkungen wie Dyspepsie,



PD Dr. med. Otmar Pfister
Basel

gastrointestinalen Blutungen und Ulzera sowie chronischen Nierenerkrankungen und zerebralen Blutungen führen (1).

Aspirin in der Prävention von kardiovaskulären Ereignissen

Obwohl in der kardiovaskulären Prävention weit verbreitet, bleibt die Evidenz für eine Langzeittherapie mit Aspirin dünn. Wirklich gute Evidenz besteht lediglich für die Akutbehandlung von kardiovaskulären Ereignissen, wie die Landmark-Studie International Study of Infarct Survival (ISIS)-2 vor 30 Jahren zeigen konnte (2). In ISIS-2 wurden 17187 Patienten mit akutem Myokardinfarkt zu einer 28-tägigen Therapie mit Aspirin (160 mg) oder Placebo in Kombination mit oder ohne Streptokinase-Lyse randomisiert. Die Therapie mit Aspirin reduzierte dabei unabhängig von der Streptokinase-Lyse die Infarkt mortalität (relative Risikoreduktion: 25%) und die Re-Infarktrate (relative Risikoreduktion 50%). Obwohl Aspirin nur kurzfristig, während insgesamt 28 Tagen eingenommen wurde, persistierte der Behandlungsvorteil bis zu 10 Jahren (3). Nach Absetzen von Aspirin stellte sich kein Rebound-Phänomen ein, so dass die kardiovaskulären Ereignisse nach Abschluss der Aspirintherapie bis zum 10-Jahres Follow-up zwischen den Gruppen vergleichbar waren. Bei Patienten mit instabiler Angina pectoris führte eine 12-wöchige Behandlung mit 324 mg Aspirin im Vergleich zu Placebo zu einer 50%igen Reduktion von Todesfällen oder akuten Myokardinfarkten (4). Diese Resultate verdeutlichen, dass Aspirin vorwiegend in der Akutphase eines kardiovaskulären Ereignisses, also zum Zeitpunkt maximaler Thrombozytenaktivierung und Inflammation maximal wirksam ist. Hingegen ist der Benefit einer langfristigen Aspirintherapie bei stabiler atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung unklar. So ist beispielsweise die Durchgängigkeitsrate von koronaren Bypässen nach drei Jahren vergleichbar, egal ob man nur ein Jahr oder die volle Dauer von drei Jahren mit Aspirin 324 mg/Tag therapiert (5).

Aspirin in der Primärprävention von atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankungen

Während die Gabe von Aspirin im Rahmen eines akuten kardiovaskulären Ereignisses unumstritten ist und die Langzeittherapie

TAB. 1 Empfehlungen bezüglich Aspirin in der Primärprävention	
European Society of Cardiology (ESC) 2016	– Nicht empfohlen
Canadian Cardiovascular Society 2011	– Nicht empfohlen
US Preventive Service Task Force 2016	– Nicht empfohlen im Alter < 50 oder ≥ 70 Jahre – Empfohlen im Alter 50–59 Jahre falls 10-Jahres CVD-Risiko ≥ 10% und kein erhöhtes Blutungsrisiko und Lebenserwartung ≥ 10 Jahre – Individualisiert im Alter 60–69 Jahre falls 10-Jahres CVD-Risiko ≥ 10% und kein erhöhtes Blutungsrisiko und Lebenserwartung ≥ 10 Jahre

in diesem Patientenkollektiv durch die internationalen Guidelines breit abgestützt ist, bleibt die prophylaktische Gabe von Aspirin bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung umstritten. Entsprechend uneinheitlich sind die Therapieempfehlungen der verschiedenen nationalen und internationalen Gesellschaften (Tab. 1). Die Fülle der Studiendaten über Aspirin in der Primärprävention zeigen keine Mortalitätsreduktion. Auch die Reduktion von nicht-fatalen kardiovaskulären Ereignissen ist gering und wird oft durch Blutungskomplikationen wettgemacht. Die prominenteste Aspirin Studie in der Primärprävention, die Physicians' Health Study, wurde durch das Data Monitoring Committee frühzeitig wegen «futility» («Nutzlosigkeit») gestoppt, da der primäre Endpunkt «Gesamtmortalität» nicht erreicht werden konnte. Dennoch wird die Studie immer wieder zitiert, wenn es um den Nutzen von Aspirin in der Primärprävention geht. In der Publikation im New England Journal of Medicine von 1989 wurde nämlich der nicht präspezifizierte Endpunkt «fataler und nicht-fataler Myokardinfarkt» als Hauptresultat aufgeführt (6). Dieser wurde um eindrucksvolle 44% reduziert. Leider haben die damaligen Autoren den plötzlichen Herztod, welchem ja bekanntlich meist ein akutes Koronarsyndrom zugrunde liegt, nicht in die Endpunktrechnung einbezogen. Wäre dies geschehen, so hätte es keine Unterschiede bezüglich fatalem Myokardinfarkt und plötzlichem Herztod zwischen der Aspirin-Gruppe und Placebo-Gruppe gegeben (7). In einer Metaanalyse von 8 Studien mit insgesamt 87 524 Patienten, welche ausschliesslich Aspirin-Dosen ≤ 100 mg/Tag untersuchten, zeigte sich ein ähnliches Bild. Die Gesamtmortalität konnte nicht gesenkt werden, nicht-fatale Myokardinfarkte und Hirn-schläge wurden um 17% respektive 14% reduziert (8). In den jüngsten randomisierten Studien mit gut ausgebauter Basistherapie mit Statinen und optimaler Blutdruckkontrolle konnte die zusätzliche Gabe von Aspirin die Gesamtzahl kardiovaskulärer Ereignisse (fatal und nicht-fatal) nicht reduzieren (9). Nicht einmal Diabetiker profitieren von einer prophylaktischen Aspirin-Gabe, wie eine grosse Metaanalyse aus dem Jahr 2017 zeigte (10).

Sonderfall: Der Hochrisikopatient

Die Mehrzahl der Primärpräventionsstudien schlossen Patienten mit niedrigem kardiovaskulären Risiko ein (10-Jahresrisiko < 10%). Im niedrigen bis intermediären Risikobereich wird die Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen durch die unter Aspirin vermehrt auftretenden gastrointestinalen und zerebralen Blutungen wettgemacht, sodass keine positive Benefit / Risiko Ratio zu erwarten ist (11). Erst ab einem kardiovaskulären 10-Jahresrisiko > 10% wurde eine positive Benefit / Risiko Ratio von maximal 1–2% über fünf Jahre beschrieben (11, 12). Unabhängig vom kardiovaskulären Risiko wird Aspirin nicht bei Patienten < 50 oder ≥ 70 Jahre empfohlen. Gespannt dürfen die Resultate der aktuell laufenden Studien in Hochrisikopatienten unter optimaler Basistherapie, inklusive Statinen, erwartet werden.

PDDr. med. Otmar Pfister

Leiter Ambulante Kardiologie, Universitätsspital Basel,
Spitalstrasse 21, 4031 Basel
Otmar.Pfister@usb.ch

+ **Interessenskonflikt:** Der Autor hat keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Take-Home Message

- ◆ Bisher konnte keine Primärpräventionsstudie einen Überlebensvorteil durch die Einnahme von Aspirin zeigen.
- ◆ Bei fehlenden Kontraindikationen (insbesondere tiefes Blutungsrisiko) und einem stark erhöhten kardiovaskulären Risiko kann die Gabe von Aspirin auf individualisierter Basis bei Patienten im Alter zwischen 50 und 70 Jahren erwogen werden.
- ◆ Internationale Guidelines raten von einer routinemässigen Primärprophylaxe mit Aspirin ab. Dies gilt auch für Patienten mit Diabetes.

Messages à retenir

- ◆ Jusqu'à présent, aucune étude de prévention primaire n'a démontré l'avantage de la prise d'aspirine sur le plan de la survie.
- ◆ En l'absence de contre-indications (particulièrement risque de saignement faible) et d'augmentation significative du risque cardiovasculaire, l'utilisation de l'aspirine sur une base individualisée peut être envisagée chez les patients âgés de 50 à 70 ans.
- ◆ Les directives internationales déconseillent la prophylaxie primaire de routine avec de l'aspirine. Cela s'applique également aux patients diabétiques.

Literatur:

- 1 Morant SV, McMahon AD, Cleland JGF, Davey PG et al. Cardiovascular prophylaxis with aspirin: costs of supply and management of upper gastrointestinal and renal toxicity. *Br J Clin Pharmacol* 2004;57:188-198
- 2 Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet*. 1988 Aug 13;2(8607):349-60
- 3 Baigent C, Collins R, Appleby P, Parish S, Sleight P, Peto R ISIS-2: 10 year survival among patients with suspected acute myocardial infarction in randomised comparison of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither. The ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *BMJ*. 1998 May 2;316(7141):1337-43
- 4 Lewis HD Jr, Davis JW, Archibald DG, Steinke WE, Smitherman TC, Doherty JE 3rd, Schnaper HW, LeWinter MM, Linares E, Pouget JM, Sabharwal SC, Chesler E, DeMots H. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med*. 1983 Aug 18;309(7):396-403
- 5 Goldman S, Copeland J, Moritz T, Henderson W, Zadina K, Ovitt T, Kern KB, Sethi G, Sharma GV, Khuri S, et al. Long-term graft patency (3 years) after coronary artery surgery. Effects of aspirin: results of a VA Cooperative study. *Circulation*. 1994 Mar;89(3):1138-43
- 6 Steering committee of the Physicians' Health Study research group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med*. 1989;321(3):129-135
- 7 Cleland JGF. Is aspirin useful in primary prevention? *Eur Heart J*. 2013;34:3412-3418
- 8 Whitlock EP, Williams SB, Burda BU, Feightner A, Beil T. Aspirin Use in Adults: Cancer, All-Cause Mortality, and Harms: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2015 Sep
- 9 Ikeda Y, Shimada K, Teramoto T, Uchiyama S, Yamazaki T, Oikawa S, Sugawara M, Ando K, Murata M, Yokoyama K, Ishizuka N. Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in Japanese patients 60 years or older with atherosclerotic risk factors: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014 Dec 17;312(23):2510-20
- 10 Kunutsor SK, Seidu S, Khunti K. Aspirin for primary prevention of cardiovascular and all-cause mortality events in diabetes: updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabet Med*. 2017 Mar;34(3):3316-327
- 11 Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373(9678):1849-1860
- 12 Seshasai SR1, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Erqou S, Sattar N, Ray KK. Effect of aspirin on vascular and nonvascular outcomes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2012 Feb 13;172(3):209-16