

# ASS zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen

Schon geringe Dosierungen bieten Schutz

**Viele Menschen nehmen langfristig Acetylsalicylsäure (ASS) zur Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen ein. Doch sind sich die Experten über die optimale Tagesdosis uneins. Ein amerikanisches Forscherteam kommt zu dem Schluss, dass bereits niedrige Dosierungen für die Langzeitprävention ausreichen.**

## JAMA

Kein anderes Medikament wird weltweit so häufig konsumiert wie ASS. Experten schätzen, dass etwa 36 Prozent der erwachsenen Amerikaner langfristig ASS einnehmen, um kardiovaskulären Erkrankungen (CVD) vorzubeugen. Von den Patienten mit bekannter CVD werden über 80 Prozent mit ASS behandelt. Es stehen verschiedene ASS-Präparate zur Verfügung, doch erhalten amerikanische Patienten meist eine Tagesdosis von 81 mg beziehungsweise 325 mg, schreiben Charles L. Campbell von der University of Kentucky und Kollegen in der Zeitschrift JAMA.

Auch wenn ASS im Allgemeinen gut vertragen wird, so kann das Medikament doch zu erheblichen Nebenwirkungen führen, die meist dosisabhängig sind. Gerade bei einem Medikament, das so häufig verordnet wird wie ASS, ist es deshalb sehr wichtig, die optimale Dosis zu definieren, um den maximalen Nutzen aus der Behandlung zu ziehen und gleichzeitig die Risiken so gering wie möglich zu halten.

Um herauszufinden, welche Zusammenhänge zwischen der ASS-Dosierung und der Wirksamkeit und Sicherheit des Medikaments bestehen, führten die Autoren eine umfangreiche Recherche der englischsprachigen Fachliteratur durch, wobei sie die Datenbanken MEDLINE und EMBASE zu Hilfe nahmen. Ausgewertet wurden klinische Studien, in denen unterschiedliche ASS-Dosierungen bei Patienten mit CVD angewandt wurden.

### Wirkmechanismus

Sowohl die günstigen als auch die ungünstigen ASS-Effekte können in erster Linie auf die Inhibition der Prostanoid-Biosyn-

these zurückgeführt werden, insbesondere auf die Hemmung von Thromboxan A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) und Prostaglandinen (z.B. PGE<sub>2</sub> und PGI<sub>2</sub>). ASS inhibiert irreversibel die Cyclooxygenase 1 (COX-1) der Thrombozyten, dadurch sind die Blutplättchen ausserstande, Prostaglandin H<sub>2</sub> zu synthetisieren, das unter normalen Umständen in TXA<sub>2</sub> umgewandelt wird. Die COX-1-Inhibition durch ASS hält während der gesamten acht- bis zehntägigen Lebensdauer der Thrombozyten an.

COX-1 erfüllt verschiedene Aufgaben ausser der TXA<sub>2</sub>-Produktion in Blutplättchen. Von besonderer Bedeutung ist die Synthese zytoprotektiver Prostaglandine in Zellen der Magenschleimhaut. Wird COX-1 durch ASS gehemmt, können diese Zellen erst nach einigen Stunden wieder magenschützende Prostaglandine bilden.

### Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Oral verabreichte ASS wird im Magen und oberen Gastrointestinaltrakt rasch absorbiert, innerhalb von 30 Minuten werden maximale Plasmaspiegel erreicht. Die systemische Bioverfügbarkeit von ASS beträgt bei oralen Einzeldosen von 20 bis 1300 mg etwa 50 Prozent. Es wurden unterschiedliche Methoden zur Bestimmung der thrombozytenhemmenden Wirkung von ASS untersucht, doch gibt es derzeit keinen Goldstandard zur Messung der ASS-Pharmakodynamik.

In verschiedenen Studien wurde untersucht, wie man in der Akutsituation mit ASS möglichst rasch eine maximale Thrombozytenfunktionshemmung erreicht. Dabei zeigte sich, dass man innerhalb von 15 Minuten maximale ASS-Wirkungen erzielen kann, wenn man mindestens 162 mg (oder 324 mg) ASS kaut oder auflöst und dann erst schluckt.

## Merksätze

- Zur langfristigen Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen sollte ASS in einer Tagesdosis von 75 bis 81 mg verabreicht werden.
- Höhere Dosierungen führen nicht zu einem besseren Schutz vor kardiovaskulären Ereignissen, sondern nur zu einem erhöhten Risiko gastrointestinaler Blutungen.

Ist eine komplette COX-1-Inhibition durch ASS erzielt, benötigt man für die Langzeittherapie nur geringe ASS-Dosen, um die COX-1-Aktivität in neu gebildeten Thrombozyten zu hemmen. Bei Gesunden genügen bereits 30 mg ASS täglich, um die Serumspiegel von Thromboxan B2 vollständig zu unterdrücken.

## Klinische Wirksamkeit

Schon im Jahr 1948 schrieb Paul Gibson, dass Salicylsäure bei Koronarthrombose nützlich sein könnte. Doch erst in den Achtzigerjahren wurde der bemerkenswerte klinische Nutzen, den ASS in der kurzfristigen Behandlung und in der Langzeitprävention der Atherosklerose entfaltet, in randomisierten, plazebokontrollierten Studien beschrieben.

Seither haben zahlreiche grosse, kontrollierte Studien die optimale ASS-Dosis in verschiedenen klinischen Situationen untersucht. Fast alle diese Studien kamen zu dem Schluss, dass höhere ASS-Dosen nicht zu einer besseren Wirksamkeit führen. Heute wird in den USA am häufigsten eine Tagesdosis von 81 mg verschrieben (60%), an zweiter Stelle folgt die 325-mg-Dosis.

Prospektive Studien untersuchten den Effekt verschiedener ASS-Dosierungen auf die klinischen Ergebnisse. In diese Studien wurden Patienten mit verschiedenen Manifestationen der Atherosklerose aufgenommen, beispielsweise Patienten mit Schlaganfall, transitorischer ischämischer Attacke (TIA) oder Herzinfarkt sowie Patienten, bei denen perkutane Interventionen an den Koronarien beziehungsweise an peripheren Gefässen oder aber eine Karotisendarteriektomie vorgenommen wurden. Insgesamt wurden für diese Studien fast 10 000 Patienten rekrutiert, die ASS-Dosen zwischen 30 mg und 1300 mg pro Tag erhielten. In keiner Studie konnte ein signifikanter Nutzen höherer ASS-Dosierungen nachgewiesen werden; in den meisten Untersuchungen wurden die niedrigsten Ereignisraten bei denjenigen Patienten beobachtet, die eine niedrige ASS-Dosis erhielten.

In einer Studie bekamen 3131 Patienten nach einer TIA oder einem Schlaganfall entweder 283 mg oder 30 mg ASS täglich verabreicht. Nach einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 2,6 Jahren war der kombinierte Endpunkt aus vaskulärem Tod, Herzinfarkt oder Schlaganfall in beiden Gruppen vergleichbar (14,7% in der 30-mg-Gruppe, 15,2% in der 283-mg-Gruppe). In zahlreichen weiteren plazebokontrollierten Studien und in Beobachtungsstudien, die fast 35 000 Patienten einschlossen, konnte ebenfalls keine bessere Wirksamkeit bei höheren ASS-Dosierungen festgestellt werden.

## Nebenwirkungen

ASS geht – wie andere nichtsteroidale antiinflammatorische Medikamente (NSAID) auch – mit einem erhöhten Blutungsrisiko einher. Am häufigsten kommt es zu Blutungen im Magen-Darm-Trakt. Eine aktuelle Untersuchung von Patienten, die mit Ulkusblutungen hospitalisiert wurden, ergab, dass die niedrig dosierte ASS-Therapie so häufig zu Ulkusblutungen führte wie alle anderen NSAID zusammengenommen.

Durch die Inhibition von COX-1 in der Magenschleimhaut reduziert ASS die Bildung zytoprotektiver Prostaglandine. Der Einfluss von ASS auf die Prostaglandinspiegel im Magen ist

## ASS in der Schweiz

In der Schweiz sind einige Acetylsalicylsäure-Präparate speziell zur Prävention kardialer, peripher vaskulärer oder zerebrovaskulärer Erkrankungen erhältlich, wobei die Minimaldosis bei 100 mg liegt: Aspirin Cardio® 100/300, ASS Cardio Spirig® 100, Kardégic®, Thrombace® Neo 100, Tiatral®

dosisabhängig, wobei schon eine Tagesdosis von 30 mg zu einer fast 50-prozentigen Inhibition führt. Bei etwa 1300 mg ASS pro Tag kommt es zu einer maximalen Inhibition. In Übereinstimmung mit diesen Daten gehen alle konventionellen ASS-Dosierungen mit einem erhöhten Blutungsrisiko einher. Höhere ASS-Dosen führen häufiger zu Blutungen, auch wenn die Tagesdosis nicht über 325 mg liegt. In einer Metaanalyse, die über 192 000 Patienten einschloss, erlitten Patienten mit einer ASS-Tagesdosis von unter 100 mg signifikant weniger starke Blutungen als diejenigen Patienten, welche mehr als 200 mg ASS täglich erhielten.

Überträgt man die Zahlen aus den Studien auf die amerikanische Population, die derzeit ASS zur Prävention einnimmt, so würde die tägliche Gabe von 325 mg ASS im Vergleich zur Behandlung mit 81 mg ASS täglich jedes Jahr zu mehr als 900 000 zusätzlichen starken Blutungen führen. Dies verdeutlicht, dass auch eine geringe Gesamtinzidenz an Nebenwirkungen zu beträchtlichen klinischen Auswirkungen führt, wenn sehr viele Menschen mit einem bestimmten Medikament behandelt werden.

## Schlussfolgerung

Zahlreiche Studien belegen, dass bei höheren ASS-Dosen das Nebenwirkungsrisiko zunimmt, die Wirksamkeit jedoch bei höheren Dosierungen nicht steigt. Deshalb sollte nach der raschen Inhibition der Thrombozyten-COX-1 mit 160 bis 325 mg ASS in der Akutphase jede Anstrengung unternommen werden, die langfristig verabreichte Dosis zu senken. Klinische Daten sprechen derzeit für die Gabe von 75 bis 81 mg ASS täglich.

Die grösste Herausforderung der Zukunft besteht darin, für jeden einzelnen Patienten die beste Methode der Thrombozytenfunktionshemmung herauszufinden. Um dieses Ziel zu erreichen, wird es notwendig sein, während einer ASS-Behandlung (oder einer anderen Form der Thrombozytenfunktionshemmung) einen klinisch relevanten Parameter der Thrombozytenfunktion und dessen Beziehung zum klinischen Ergebnis routinemässig bestimmen zu können. ■

C.L. Campbell (Gill Heart Institute, University of Kentucky, Lexington) et al.: Aspirin Dose for the Prevention of Cardiovascular Disease. A Systematic Review. JAMA 2007; 297: 2018-2024.

Interessenkonflikte: Drei der vier Autoren geben Verbindungen zu verschiedenen Pharmafirmen an, für die sie beratend tätig sind oder von denen sie Forschungsstipendien oder Referentenhonorare erhalten.

Andrea Wülker