

ASS zur Primärprävention kardiovaskulärer Krankheiten

Die aktuellen Empfehlungen der U.S. Preventive Services Task Force

Die U.S. Preventive Services Task Force erarbeitet in den USA regelmässig Empfehlungen zur Primärprävention verschiedener Krankheiten. Kürzlich hat sie ihre Empfehlungen zur Einnahme von Acetylsalicylsäure (ASS) zur Prävention kardiovaskulärer Krankheiten aktualisiert.

ANNALS OF INTERNAL MEDICINE

ASS (Aspirin Cardio® 100/300 und Generika) hat seit Langem einen festen Platz in der sekundären Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen. Inwieweit der Thrombozytenaggregationshemmer auch zur Primärprävention geeignet ist, darüber gingen die Meinungen lange Zeit teilweise auseinander. Die Resultate von grossen randomisierten Studien hatten zwar gezeigt, dass die regelmässige Einnahme von ASS das Herzinfarktrisiko senkt, ob sich aber Schlaganfälle verhindern lassen, blieb ebenso umstritten wie die Frage, ob ASS die kardiovaskulär bedingte Mortalität senkt. Vor allem fehlten lange Zeit verlässliche Daten von Frauen, deren Anteil in früheren Studien ziemlich gering war. Das änderte sich im Jahr 2004 mit dem Erscheinen der Women's Health Study (WHS). An ihr nahmen fast 40 000 gesunde Frauen im Alter ab 45 Jahren teil (Durchschnittsalter: 55 Jahre). Die Ergebnisse (siehe *Kasten*) fielen etwas unerwartet aus: Die Einnahme von 100 mg ASS jeden zweiten Tag konnte die Zahl kardiovaskulärer Ereignisse insgesamt nicht signifikant reduzieren. Positiv fiel jedoch auf, dass die Zahl der Schlaganfälle unter ASS signifikant verringert wurde, was vor allem auf die Verhinderung ischämischer Insulte zurückzuführen war, während hämorrhagische Schlaganfälle geringfügig, aber statistisch nicht signifikant häufiger auftraten.

Die U.S. Preventive Services Task Force hat ihre Empfehlungen nun der neuen Erkenntnislage angepasst – mit dem Resultat, dass ASS bei Männern und Frauen empfohlen wird, aber zur Prävention verschiedener Krankheiten und in einem je verschiedenen Lebensalter. Und so lauten die Empfehlungen:

1. Gesunde Männer zwischen 45 und 79 Jahren können durch regelmässige Einnahme von ASS ihr Infarktrisiko senken. Der Nutzen überwiegt das potenzielle gastrointestinale Blutungsrisiko insgesamt deutlich. Allerdings muss stets eine individuelle Bewertung erfolgen. Dabei gilt es, das jeweilige koronare Risiko zu bestimmen. Dieses bemisst sich an verschiedenen Risikofaktoren, wie Alter, Diabetes, Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, Bluthochdruck und Rauchen. Für die Berechnung existieren Kalkulatoren, die beispielsweise unter <http://healthlink.mcw.edu/article/923521437.html> einsehbar sind. Das ermittelte Risiko sollte nach Meinung der Task-Force dann gegen das individuelle Blutungsrisiko abgewogen werden. Dabei, so betonen die Autoren, könne die subjektive Sicht des Patienten eine andere sein als die des Arztes. So sei es denkbar, dass selbst ein Mann mit eher geringem Infarktrisiko ASS einnehmen möchte, da er sich vor einem Infarkt mehr fürchtet als vor einer allfälligen Blutung. Der umgekehrte Fall sei genauso denkbar. Vonseiten des Arztes sollte die Therapie aber nur aktiv propagiert werden, wenn das Nutzen-Risiko-Verhältnis eindeutig für die Behandlung spricht (*Tabelle*). Für die Behandlung von Männern unter 45 Jahren gibt es laut Task-Force keine Evidenz.
2. Bei Frauen im Alter zwischen 55 und 79 Jahren ist die Einnahme von ASS zur Schlaganfallprävention geeignet – ebenfalls auf der Basis einer Nutzen-Risiko-Abwägung. Risikofaktoren für einen Schlaganfall sind das Lebensalter,

Merksätze

- Die primärpräventive Einnahme von ASS reduziert das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, wobei Geschlechterunterschiede zu beachten sind: Männer verringern ihr Herzinfarktrisiko, Frauen ihr Schlaganfallrisiko.
- ASS erhöht aber das Blutungsrisiko. Ob die primärpräventive Einnahme von ASS im Einzelfall sinnvoll ist, hängt vom jeweiligen Krankheits- und Blutungsrisiko ab und muss individuell abgewogen werden, meint die US-amerikanische Task-Force.

Tabelle: Verhinderte Herzinfarkte und zu befürchtende Blutungen nach 10 Jahren Aspirineinnahme (bei einer hypothetischen Kohorte von 1000 Männern)

Variable	Verhinderte Herzinfarkte (pro 1000 Männer), n		
	45–59 Jahre	60–69 Jahre	70–79 Jahre
10-Jahres-KHK-Risiko			
1%	3,2	3,2	3,2
2%	6,4	6,4	6,4
3%	9,6	9,6	9,6
4%	12,8	12,8	12,8
5%	16	16	16
6%	19,2	19,2	19,2
7%	22,4	22,4	22,4
8%	25,6	25,6	25,6
9%	28,8	28,8	28,8
10%	32	32	32
11%	35,2	35,2	35,2
12%	38,4	38,4	38,4
13%	41,6	41,6	41,6
14%	41,8	41,8	41,8
15%	48	48	48
16%	51,2	51,2	51,2
17%	54,4	54,4	54,4
18%	57,6	57,6	57,6
19%	60,8	60,8	60,8
20%	64	64	64
	Komplikationen (geschätzt), n		
Art des Vorfalls			
gastrointestinale Blutung	8	24	36
hämorrhagischer Schlaganfall	1	1	1

Die angenommene Zahl der verhinderten Herzinfarkte ist abhängig vom bestehenden kardiovaskulären Risiko. Das Blutungsrisiko steigt mit dem Lebensalter (spezielle Blutungsrisiken nicht berücksichtigt). In dem rosa hinterlegten Bereich sind die Risiken der Aspirineinnahme (annähernd) so hoch wie der mutmassliche Nutzen. Eine Therapie ist hier also nicht zu empfehlen.

Die Berechnungen basieren auf folgenden Annahmen: 32-prozentige Risikoreduktion eines Herzinfarkts durch ASS, steigendes Blutungsrisiko mit dem Alter, darüber hinaus kein erhöhtes Blutungsrisiko (z.B. durch NSAR-Einnahme)

ein erhöhter Blutdruck, Diabetes, Rauchen und eine bestehende Herz-Kreislauf-Krankheit. Zur Einschätzung des Schlaganfallrisikos gibt es verschiedene Kalkulatoren, die beispielsweise (in deutscher Sprache) unter www.bnk.de/transfer/stroke.htm einzusehen sind. Die Einnahme von ASS sollte vom Arzt nur empfohlen werden, wenn der Nutzen die Risiken klar überwiegt.

Das Blutungsrisiko steigt – auch unabhängig von der Aspirineinnahme – mit dem Alter an. Andere Faktoren sind Ulkuskrankheit und die Einnahme von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR). Die gleichzeitige Einnahme von NSAR und ASS vervierfacht das Risiko schwerer Blutungskomplikationen im Vergleich zu ausschliesslicher ASS-Einnahme. Bei Frauen ist das Blutungsrisiko bis zu dreimal erhöht, wenn sie bereits früher einmal eine Magen-Darm-Blutung erlitten haben.

In welcher Dosis soll ASS eingenommen werden?

Die optimale ASS-Dosis zur Primärprävention kardiovaskulärer Krankheiten konnte bislang nicht ermittelt werden. In den einschlägigen Studien konnte die Wirksamkeit in unterschiedlichen Dosierungen nachgewiesen werden, so zum Beispiel mit 75 oder 100 mg pro Tag sowie mit 100 oder 325 mg jeden zweiten Tag. Wahrscheinlich sind 75 mg/Tag so wirksam wie höhere Dosierungen, während das Blutungsrisiko wohl bei höheren Dosierungen steigt, meint die Task-Force.

Wie hoch ist der therapeutische Nutzen?

Die Task-Force beziffert den Nutzen auf der Basis der verfügbaren randomisierten und kontrollierten Studien wie folgt: 118 Männer müssen über 5 Jahre ASS einnehmen, damit ein Myokardinfarkt verhindert wird. 350 Männer müssen ASS über 5 Jahre einnehmen, damit eine Blutung hervorgerufen wird. Allerdings variieren diese Zahlen je nach individuellen Risiken deutlich. Ein Beispiel: Bei 1000 Männern unter 60 Jahren mit einem 6-prozentigen 10-Jahres-Infarktrisiko kann die Aspirineinnahme 10 Infarkte verhindern, während 8 schwere Blutungen zu befürchten sind. Die Number Needed to Treat (NNT) bei Frauen stellt sich allgemein wie folgt dar: 417 Frauen müssen 5 Jahre ASS einnehmen, um einen ischämischen Schlaganfall zu verhindern, 392 Frauen

müssten ASS einnehmen, um eine Blutung zu erleiden. Auch hier ist die individuelle Situation entscheidend. Dazu ebenfalls ein Rechenbeispiel: Bei 1000 Frauen jünger als 60 Jahre und mit einem 10-Jahres-Schlaganfallrisiko von 6 Prozent können durch ASS 10 Schlaganfälle verhindert werden, zugleich werden 4 Blutungen hervorgerufen (sofern kein erhöhtes Blutungsrisiko besteht).

Women's Health Study in Stichworten

Studiendesign:

randomisierte kontrollierte Multizenterstudie, Verlaufsbeobachtung 10 Jahre

Teilnehmerinnen:

40 000 gesunde Frauen im Alter über 45 Jahre ohne Anamnese von koronaren und zerebrovaskulären Erkrankungen, Tumoren oder anderen chronischen Krankheiten

Ausschlusskriterien:

- Medikation mit Kortikosteroiden, NSAID oder Antikoagulanzen
- regelmässige Nahrungsergänzung mit Vitamin A, E oder Beta-Karotin

Intervention:

täglich abwechselnd 100 mg ASS oder Vitamin E; Kontrollgruppe: Plazebo

Endpunkte:

- primärer Endpunkt: Gesamtzahl schwerer kardiovaskulärer Ereignisse (nicht fataler Myokardinfarkt, nicht fataler Hirnschlag oder kardiovaskulär bedingter Todesfall)
- sekundärer Endpunkt: tödlicher und nicht tödlicher Myokardinfarkt oder Hirnschlag, ischämischer oder hämorrhagischer Hirnschlag oder kardiovaskulär bedingte Mortalität

Resultate:

- Bei 999 Frauen trat ein kardiovaskuläres Ereignis auf, bei 477 in der Interventionsgruppe, bei 522 in der Plazebogruppe.
- Der primäre Endpunkt wurde in der Interventionsgruppe um 9% seltener erreicht (nicht signifikant).
- Das Risiko für einen nicht tödlichen Schlaganfall und die Gesamtzahl der Schlaganfälle konnten unter ASS signifikant reduziert werden.
- Diese Risikoreduktion war vom ersten Jahr an sichtbar und über die Studiendauer konsistent.
- Zwischen beiden Gruppen traten keine Unterschiede in Bezug auf das Herzinfarktrisiko auf.
- Weder Vitamin E noch Beta-Karotin beeinflussten das Ergebnis.
- In einer Subgruppenanalyse bei Frauen über 65 Jahre konnte unter ASS eine signifikante Reduktion des primären Endpunkts dokumentiert werden.
- Die Nebenwirkungen, insbesondere gastrointestinale Blutungen und Ulkus, waren in der Interventionsgruppe (127) signifikant häufiger als in der Plazebogruppe (91).

65 Jahre gewesen, 76 Prozent hätten keinen oder nur *einen* kardialen Risikofaktor aufgewiesen. Das kardiovaskuläre 10-Jahres-Risiko habe nur 2,6 Prozent betragen. Betrachte man die über 65-Jährigen, so sei auch in der WHS das Herzinfarktrisiko in dieser Gruppe deutlich um 26 Prozent gesenkt worden. Insgesamt, so die Auffassung von Mehta, würde ASS primärpräventiv noch zu selten eingesetzt. Daran dürften die neuen Empfehlungen seiner Meinung nach einiges ändern: «Die Umsetzung der USPSTF-Empfehlungen in die tägliche ärztliche Praxis wird die Anwendung von ASS zweifellos erhöhen und jedes Jahr viele tausend kardiovaskuläre Ereignisse verhindern.» ■

U.S. Preventive Services Task Force: Aspirin for the prevention of cardiovascular disease: U.S. preventive services task force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2009; 150: 396-404.
Shamir R Mehta: Aspirin for prevention and treatment of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2009; 150: 414-416.

Interessenkonflikte: Die Autoren geben keine Interessenkonflikte an.

Uwe Beise

In einem begleitenden Editorial setzt Shamir R. Mehta von der McMaster-Universität in Ontario (Kanada) ein Fragezeichen hinter die Interpretation der Women's Health Study. In die Studie seien Frauen mit relativ geringem Krankheitsrisiko eingeschlossen worden, sodass ein günstiger kardioprotektiver Effekt von ASS womöglich verschleiert worden sein könnte. So seien beispielsweise nur 10 Prozent der Frauen älter als