

Aus für ASS in der Primärprävention

Bei wem ist ASS noch berechtigt?

Acetylsalicylure (ASS) ist eine weltweit häufig eingesetzte Substanz. Sie ist preisgünstig, und ihr Nutzen ist in der kardiovaskulären Sekundärprävention unbestritten. In der Primärprävention war ihr Nutzen jedoch nie ganz klar belegt. Wegen des erhöhten Blutungsrisikos empfehlen internationale Guidelines ASS nur bei einem 10-Jahres-Risiko > 10 Prozent für kardiovaskuläre Ereignisse. 2018 wurden drei grosse Studien publiziert, die entweder keinen oder einen kleinen Nutzen zeigten, der durch das erhöhte Blutungsrisiko aufgehoben wurde. Wo ASS seine Berechtigung hat, skizzierte Prof. Thomas Lüscher, Royal Brompton and Harefield Hospitals am Imperial College, London (UK), und Universitätsspital Zürich, am Präventionssymposium des Universitätsspitals Zürich.



Foto: vh
Prof. Thomas Lüscher

Bislang wurde ASS bei Herzpatienten in drei Bereichen eingesetzt: in der Primärprävention, bei Herzinfarkt und in der Sekundärprävention.

In der kardiovaskulären Primärprävention nahm der Aufstieg der ASS 1998 mit der Publikation der grossen HOT-Studie (n = 18 790) Fahrt auf. Diese untersuchte bei Hypertonikern den kardiovaskulären Effekt einer intensiven Blutdrucksenkung plus niedrig dosierter ASS im Vergleich zur alleinigen Blutdrucksenkung.

In der ASS-Gruppe war nach etwa 4 Jahren die Rate der aufgetretenen Herzinfarkte signifikant tiefer als in der Gruppe ohne ASS. Einen Effekt auf die Hirnschlagsrate, die kardiovaskuläre und die Gesamtmortalität hatte ASS jedoch nicht. Fälle von tödlichen Blutungen traten in beiden Gruppen etwa gleich häufig auf; unter ASS kam es jedoch zu signifikant mehr schweren Blutungen, vor allem gastrointestinaler Natur (1). Selbst Einwände von berufener Seite im Jahr 2013, wonach der beobachtete Effekt von ASS auf nicht tödliche Herzinfarkte in Studien vor dem Jahr 2000 viel grösser gewesen sei als nach dem Jahr 2000, hätten dem kardioprotektiven Ruf von ASS nichts anhaben können, berichtete Lüscher (2). Der im Zeitverlauf abnehmende Effekt

von ASS auf die Herzinfarktrate könnte jedoch das Resultat einer in der Zwischenzeit viel gesünderen Lebensweise der Patienten oder anderer Pharmakotherapien sein, so eine mögliche Begründung.

In der nun im letzten Jahr publizierten grossen ARRIVE-Studie zeigte ASS nach 5 Jahren keinen signifikanten Effekt auf das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen. Die Studie prüfte die 100-mg-Dosierung versus Placebo bei über 12 000 Teilnehmern mit moderatem kardiovaskulären Risiko (10-Jahres-Risiko 20–30%), der primäre Endpunkt war definiert als Kombination von kardiovaskulären Tod, Herzinfarkt, instabiler Angina pectoris, Hirnschlag und transien- ter ischämischer Attacke (3).

In der zweiten grossen, auch im letzten Jahr publizierten ASCEND-Studie wurde der kardiovaskulär primärpräventive Nutzen von ASS versus Placebo bei 15 480 Patienten mit Typ-2-Diabetes untersucht. ASS reduzierte zwar nach 7,4 Jahren das Auftreten von schweren vaskulären Ereignissen signifikant um 12 Prozent, doch traten unter ASS signifikant mehr ernste, vor allem gastrointestinale und andere extrakraniale Blutungen als in der Placebogruppe auf. Der kleine kardiovaskuläre Vorteil wird damit durch die um etwa 40 Prozent erhöhte Blutungsrate zunichte gemacht (4). Eine im Jahr 2015 publizierte Studie wies bereits in diese Richtung: Bei 564 Typ-2-Diabetikern mit Nephropathie, aber ohne kardiovaskuläre Erkrankung, zeigten ASS und Placebo nach 8 Jahren keinen unterschiedlichen Effekt auf das Auftreten von schweren kardiovaskulären Ereignissen (5).

KURZ & BÜNDIG

- ▶ ASS sollte in der Primärprävention nur bei Hochrisikopatienten eingesetzt werden.
- ▶ Das Blutungsrisiko muss gegenüber dem Nutzen abgewogen werden.
- ▶ ASS rettet beim akuten Koronarsyndrom Leben.
- ▶ Nach Stenteinsatz ist ASS indiziert.

Auch nicht bei Typ-2-Diabetes und fortgeschrittenem Alter

Weil die Evidenz für ASS in der kardiovaskulären Primärprävention für Typ-2-Diabetiker wie auch für Nichtdiabetiker nie wirklich gut war, wurde diese Massnahme in den Guidelines der European Society of Cardiology (ESC) von 2016 nicht empfohlen (6). Auch bei gesunden älteren Personen gibt es keinen Grund für eine ASS-Gabe, auch wenn das mittlere Alter von Herzinfarktpatienten gemäss Lüscher

zwischen 65 und 70 Jahren liegt. Das zeigte eine Studie mit 19 114 median 74 Jahre alten, zu Studienbeginn gesunden Personen ohne kardiovaskuläre Erkrankungen, Demenz oder physische Einschränkungen. Nach 5 Jahren ASS 100 mg oder Plazebo konnte kein Unterschied in Bezug auf das behinderungsfreie Überleben festgestellt werden, das als Kombination aus Tod, Demenz oder physische Behinderung definiert war. In der ASS-Gruppe war die Rate der schweren Blutungen dagegen höher (7).

Indikation bei ACS und nach Stents

Bei Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom dagegen ist ASS beziehungsweise eine Plättchenhemmung von grossem Nutzen, denn der Koronarthrombus ist das zentrale Ereignis bei einem Herzinfarkt. «Ohne Thrombozytenaggregation nach einer Plaqueruptur gibt es kein akutes Koronarsyndrom und schon gar keinem STEMI», erklärte Lüscher. Mit ASS wird Thromboxan gehemmt, das die Thrombozytenaggregation fördert. Mithilfe von ASS kann nach einem Herzinfarkt die Mortalität gesenkt werden, wie die ISIS-2-Studie mit einer 30-tägigen Gabe nach dem Infarkt ereignis bereits im Jahr 1988 demonstrieren konnte (8). In den ESC-Guidelines ist denn auch die ASS-Gabe nach einem Myokardinfarkt empfohlen (6).

Weil nach einer Revaskularisation und einem akuten Koronarsyndrom die Komplikationsrate innerhalb eines Jahres hoch bleibe, würden die Guidelines eine duale Plättchenaggregationshemmung empfehlen (9), so Lüscher abschliessend. ▲

Valérie Herzog

Quelle: «Aspirin – Ende eines Mythos?», Präventionssymposium des Universitätsospitals Zürich, 13. Juni 2019 in Zürich.

Referenzen:

1. Hansson L et al.: Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755–1762.
2. Cleland JG: Is aspirin useful in primary prevention? *Eur Heart J* 2013; 34: 3412–3418.
3. Gaziano JM et al.: Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 392: 1036–1046.
4. ASCEND Study Collaborative Group: Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2018; 379: 1529–1539.
5. Sasso FC et al.: Lack of effect of aspirin in primary CV prevention in type 2 diabetic patients with nephropathy: results from 8 years follow-up of NID-2 study. *Acta Diabetol* 2015; 52: 239–247.
6. Piepoli MF et al.: 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016; 37: 2325–2381.
7. McNeil JJ et al.: Effect of aspirin on disability-free survival in the healthy elderly. *N Engl J Med* 2018; 379: 1499–1508.
8. ISIS-2 Collaborative Group: Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17 187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; 2: 349–360.
9. Neumann FJ et al.: 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019; 40: 87–165.