

Journal für **Hypertonie**

Austrian Journal of Hypertension

Österreichische Zeitschrift für Hochdruckerkrankungen

Nutzen-Risiko-Profil von Aspirin

in der Primär- und Sekundärprävention

Siller-Matula J

Journal für Hypertonie - Austrian

Journal of Hypertension 2013; 17

(3), 118-119

Homepage:

www.kup.at/hypertonie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

**Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie**



Österreichische Gesellschaft für
Hypertensiologie
www.hochdruckliga.at

Indexed in EMBASE/Scopus

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Hypertonie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Hypertonie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Hypertonie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

Nutzen-Risiko-Profil von Aspirin in der Primär- und Sekundärprävention

J. Siller-Matula

Kurzfassung: Der Netto-Nutzen von Aspirin zur Sekundärprävention wird nicht bestritten: Auf 6 durch Aspirin verhinderte, schwere vaskuläre Ereignisse tritt eine schwerwiegende Blutung auf. Im Gegensatz dazu gibt es eine anhaltende Debatte um den Einsatz von Aspirin zur Primärprävention. Veröffentlichte Studien deuten darauf hin, dass in der Primärprävention für 2 durch Aspirin verhinderte, schwere vaskuläre Ereignisse eine schwere Blutung auftritt. Die Wirkung von Aspirin in der Primärprävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei Patienten mit Diabetes oder mit arterieller Hypertonie ist unklar. Basierend auf den rezenten Erkenntnissen soll die Be-

urteilung des klinischen Netto-Nutzens von Anti-thrombotika als ein wichtiger Schwerpunkt im Patientenmanagement etabliert werden.

Schlüsselwörter: Aspirin, Blutungsrisiko, Primärprävention, Sekundärprävention

Abstract: Risk-Benefit Profile of Aspirin in the Primary and Secondary Prevention. The net benefit of aspirin for secondary prevention substantially exceeds the bleeding hazard: for 6 prevented major vascular events approximately one major bleeding event occurs. In contrast, there

is an ongoing debate concerning use of aspirin for primary prevention. Published evidence shows that when aspirin is used for primary prevention, for 2 prevented major vascular events approximately one major bleeding event occurs. The effect of aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in patients with diabetes or arterial hypertension is unclear. Assessment of bleeding risk and especially of the clinical net benefit should merit more emphasis in patient management. **J Hyperton 2013; 17 (3): 117–8.**

Key words: aspirin, bleeding risk, primary prevention, secondary prevention

■ Einleitung

Aspirin wird seit Jahren sowohl für die primäre als auch sekundäre Prävention von kardiovaskulären Ereignissen verwendet [1]. Multiple wissenschaftliche Studien belegen die positive Rolle von Aspirin bei der Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen in der sekundären Prävention [2, 3].

■ Sekundärprävention

In einer Metaanalyse von 135.000 Patienten mit hohem Risiko für vaskuläre Ereignisse (90 % mit bekannter koronarer Herzkrankheit, zerebrovaskulärer Krankheit oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit) wurde gezeigt, dass Aspirin das relative Risiko von vaskulären Ereignissen (Myokardinfarkt, Schlaganfall und vaskulärer Tod) um 22 % reduzierte (absolute Risikoreduktion [ARR] = 2,5 %) auf Kosten eines relativen Risikos für schwere Blutungen von 60 % (absolute Risikoerhöhung [ARI] = 0,42 %) [2]. In einer weiteren Metaanalyse verringerte Aspirin in der Sekundärprävention das relative Risiko von Herzinfarkt um 31 %, ischämischen Schlaganfall um 22 % und kardiovaskulärem Tod um 13 % [3]. In einer hypothetischen Gruppe von 10.000 für die Sekundärprävention behandelten Patienten würde Aspirin somit rund 250 schwere vaskuläre Ereignisse verringern (number needed to treat [NNT] = 40) und etwa 40 schwerwiegende extrakranielle Blutungen verursachen (number needed to harm [NNH] = 240). Der Netto-Nutzen von Aspirin zur Sekundärprävention wird nicht bestritten: Auf 6 durch Aspirin verhinderte schwere vaskuläre Ereignisse würde eine schwerwiegende Blutung auftreten [1].

■ Primärprävention

Im Gegensatz dazu gibt es eine anhaltende Debatte um den Einsatz von Aspirin zur Primärprävention. Veröffentlichte

Studien unterstützen nicht unbedingt die Annahme, dass die Verwendung von Aspirin mit mehr Nutzen als Risiken in der primären Prävention einhergeht. In einer Metaanalyse von 95.000 Patienten verringerte Aspirin das relative Risiko für vaskuläre Ereignisse um 12 % (ARR = 0,07 %), erhöhte aber gleichzeitig das relative Risiko von extrakraniellen Blutungen um 54 % (ARI = 0,03 %) [3]. Aspirin reduzierte zwar das relative Risiko für Myokardinfarkt um 23 % (ARR = 0,05 %), beeinflusste jedoch nicht das Risiko für einen Schlaganfall oder vaskulären Tod. Für eine hypothetische Gruppe von 10.000 Patienten würde Aspirin zur Primärprävention voraussichtlich 7 schwere vaskuläre Ereignisse (NNT = 1430) verhindern, auf Kosten von 1 hämorrhagischen Schlaganfall und 3 schwerwiegenden extrakraniellen Blutungen (NNH = 2500) [1]. Dies deutet darauf hin, dass für 2 verhinderte schwere vaskuläre Ereignisse zirka eine schwere Blutung auftreten würde. Eine weitere Metaanalyse zeigte, dass die Effekte von Aspirin in der primären Prävention geschlechtsspezifisch waren: Aspirin verringerte das relative Risiko für einen Schlaganfall bei Frauen um 24 % und von Myokardinfarkt bei Männern um 32 %. Jedoch ginge diese Reduktion von ischämischen Ereignissen mit einer um 68 % erhöhten Gefahr von schweren Blutungen einher [3]. Darüber hinaus bestätigen auch weitere Studien, dass der Nutzen von Aspirin in der Primärprävention gering ist und teilweise durch die Risiken minimiert wird [4–6]: Aspirin erhöhte das relative Risiko für einen hämorrhagischen Schlaganfall um 55 %, was einen Anstieg von 20 schweren intrakraniellen Blutungen in 10.000 behandelten Patienten bedeutete (NNH = 500).

Primärprävention mit Aspirin und Diabetes

Interessanterweise erhöhte Aspirin das Risiko von Blutungen bei Patienten mit Diabetes nicht, obwohl Diabetes ein unabhängiger Prädiktor für hämorrhagische Ereignisse war [4]. Diese Beobachtung unterstreicht 2 wichtige Tatsachen: Eine verminderte gerinnungshemmende Wirkung von Aspirin bei Patienten mit Diabetes und die Überlappung von Risikofaktoren, die die vaskulären und hämorrhagischen Ereignisse voraussagen [1, 7, 8]. Die Wirkung von Aspirin in der Primärprävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei Patienten mit Diabetes ist also unklar. Mehrere Studien legen nahe, dass

Eingelangt und angenommen am 27. Mai 2013; Pre-Publishing Online am 16. Juli 2013

Aus der Klinischen Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: PD Dr. med. Jolanta Siller-Matula, PhD, Klinische Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: jolanta.siller-matula@meduniwien.ac.at

Aspirin mit einer nicht signifikanten Reduktion des relativen Risikos (10 %) von einem kombinierten Endpunkt aus schweren kardiovaskulären Ereignissen verbunden ist (ARR = 1,2 %), jedoch ohne Auswirkung auf Myokardinfarkt, Schlaganfall oder kardiovaskulären Tod [9].

Primärprävention mit Aspirin und Hypertonie

Eine Aspirin-Behandlung bei Patienten mit einer gut kontrollierten diastolischen Hypertonie erhöhte das Schlaganfallrisiko nicht und senkte die Inzidenz von Myokardinfarkten um 36 % in der HOT-Studie (Hypertension Optimal Treatment) [10]. Andererseits haben die HOT-Trialists die stillen Infarkte von der Analyse ausgeschlossen. Wenn die stillen Infarkte in die Analyse eingeschlossen wurden, war die protektive Wirkung von Aspirin nicht mehr nachweisbar. Nachdem ein unkontrollierter Bluthochdruck oder Blutdruckschwankungen unabhängige Prädiktoren für intrakranielle Blutungen darstellen, ist der Einsatz von Aspirin für die Primärprävention in diesem Patientenkollektiv als risikoreich einzustufen [11].

Der schmale Grat zwischen Nutzen und Risiko

Viele Studien belegen, dass die blutungsassoziierten prädisponierenden Faktoren (wie Diabetes, Alter, Geschlecht, Bluthochdruck, Verwendung von anderen Thrombozytenaggregationshemmern/Antikoagulanzen oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen in der Vorgeschichte) weitgehend mit etablierten atherothrombotischen Risikofaktoren überlappen (wie Framingham-Score) [1, 4]. Weiters konnte gezeigt werden, dass die Reduktion von vaskulären Ereignissen durch Aspirin nicht mit dem prognostizierten Risiko für koronare Herzkrankungen zusammenhängt [3]. Somit erscheint die Sinnhaftigkeit von Aspirin zur Primärprävention bei Patienten mit einem niedrigen bis moderaten Risiko für koronare Herzkrankheit nicht ratsam. Dementsprechend empfehlen die europäischen Leitlinien zur Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen keinen routinemäßigen Einsatz von Aspirin zur Primärprävention [12]. Ähnlich wird Aspirin bei Diabetikern ohne klinische Anzeichen einer atherosklerotischen Erkrankung nicht mehr empfohlen [12]. Interessanterweise kann laut den gleichen Leitlinien die Thrombozytenaggregationshemmer-Therapie bei Patienten mit Bluthochdruck und ohne eine Vorgeschichte von Herz-Kreislauf-Erkrankungen in Betracht gezogen werden, wenn die Patienten gleichzeitig eine eingeschränkte Nierenfunktion haben oder ein hohes kardiovaskuläres Risiko. Diese Empfehlung scheint jedoch widersprüchlich zu sein, nachdem die Leitlinien prinzipiell von der Verwendung von Aspirin in der Primärprävention abraten [12].

Ein Entscheidungsprozess über die Verwendung von Thrombozytenaggregationshemmern und Antikoagulanzen ist schwierig, da das individuelle Risiko für Blutungen und ischämische Ereignisse unbedingt zu berücksichtigen ist. Die rezenten Studien unterstreichen, dass die Beurteilung des klinischen Netto-Nutzens als weiterer Schwerpunkt im Patientenmanagement einen Stellenwert verdient. Nachdem es nur eine dünne Linie zwischen Wirksamkeit und Sicherheit gibt, erscheinen zukünftige Studien zur Risikostratifizierung der antithrombozytären Therapie im Sinne der personalisierten Medizin obligatorisch zu sein.

Es ist keine leichte Entscheidung, einem symptomlosen Patienten ein Medikament zu empfehlen, welches einerseits eine

sehr geringe Chance für die Prävention eines unerwünschten Ereignisses bietet und andererseits eine noch geringere Chance, dass es eine andere Nebenwirkung verursacht. Weder Ärzte noch Patienten sind gewöhnt, das Risiko in quantitativer Hinsicht zu werten. Der Entscheidungsprozess hat eine Graustufe anstatt wie gewohnt schwarz/weiß angenommen. Dies erfordert eine bessere Kommunikation von Risiken an die Patienten, für die es möglicherweise nicht intuitiv klar ist, dass eine relative Risikoreduktion von vaskulären Ereignissen von 12 % mit Aspirin in der Primärprävention bedeutet, dass man tausende Patienten behandeln muss, um ein Ereignis zu vermeiden.

Relevanz für die Praxis

Nachdem es nur eine dünne Linie zwischen Wirksamkeit und Sicherheit von Aspirin in der Primärprävention gibt, empfehlen die rezenten europäischen Leitlinien zur Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen keinen routinemäßigen Einsatz von Aspirin zur Primärprävention.

Interessenkonflikt

Die Autorin verneint einen Interessenkonflikt in Bezug auf diese Arbeit.

Literatur:

- Siller-Matula JM. Hemorrhagic complications associated with aspirin: an underestimated hazard in clinical practice? JAMA 2012; 307: 2318–20.
- Collaboration AT. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ 2002; 324: 71–86.
- Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet 2009; 373: 1849–60.
- De Berardis G, Lucisano G, D'Ettoe A, et al. Association of aspirin use with major bleeding in patients with and without diabetes: a population-based cohort study. JAMA 2012; 307: 2286–94.
- Fowkes FG, Price JF, Stewart MC, et al. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. JAMA 2010; 303: 841–8.
- Berger JS, Krantz MJ, Kittelson JM, et al. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease: a meta-analysis of randomized trials. JAMA 2009; 301: 1909–19.
- Siller-Matula JM, Delle-Karh G, Christ G, et al. Dual non-responsiveness to antiplate-

let treatment is a stronger predictor of cardiac adverse events than isolated non-responsiveness to clopidogrel or aspirin. Int J Cardiol 2013; 167: 430–5.

8. Siller-Matula JM, Delle-Karh G, Lang IM, et al. Phenotyping vs. genotyping for prediction of clopidogrel efficacy and safety: the PEGASUS-PCI study. J Thromb Haemost 2012; 10: 529–42.

9. De Berardis G, Sacco M, Strippoli GF, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2009; 339: b4531.

10. Hanson SR, Griffin JH, Harker LA, et al. Antithrombotic effects of thrombin-induced activation of endogenous protein C in primates. J Clin Invest 1993; 92: 2003–12.

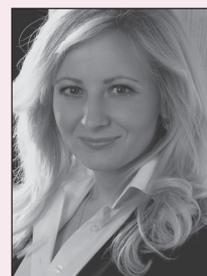
11. Liu W, Liu R, Sun W, et al. Different impacts of blood pressure variability on the progression of cerebral microbleeds and white matter lesions. Stroke 2012; 43: 2916–22.

12. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur Heart J 2012; 33: 1635–701.

PD Dr. Jolanta Siller-Matula

2000–2005 Medizinstudium in Warschau und Wien. 2011 Abschluss des PhD-Studiums, 2012 Venia legendi für Innere Medizin.

Fächerübergreifende Forschungsschwerpunkte: Kardiologie, Hämostaseologie und klinische Pharmakologie mit Fokus auf personalisierte antithrombozytäre Therapie.



Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung kostenloses e-Journal-Abo](#)

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)