

Wechselwirkung zwischen niedrigdosierter ASS und Protonenpumpeninhibitoren?

Nach dem verwirrenden Hin und Her um die vermeintliche Wechselwirkung zwischen Clopidogrel und Protonenpumpeninhibitoren (PPIs) kommt jetzt eine erneute Warnung vor einer u.U. gefährlichen Interaktion – diesmal zwischen Acetylsalicylsäure (ASS) und PPIs. Dänische Kardiologen aus Aarhus und Kopenhagen werteten über zehn Jahre sämtliche Akten von mit ASS (in Dänemark üblich: 75 mg/d) und PPIs behandelten Patienten aus, die mindestens 30 Tage einen ersten Myokardinfarkt überlebt hatten.

Die administrativen Voraussetzungen für eine solche Studie sind in Dänemark ideal, da jeder Einwohner bei Geburt (Immigranten bei Einbürgerung) eine Registrierungsnummer erhält, die es erlaubt, z.B. Krankenhausaufnahmen und Diagnosen lückenlos zu dokumentieren. Verordnete Medikamente wurden über Apothekendaten gelistet.

Von den identifizierten 97.499 Infarktpatienten (Alter > 30 Jahre, ca. 62% Männer) wurden ca. 48.000 ausgeschlossen, rund 20.000 verstarben innerhalb eines Monats, gut 28.000 erhielten Clopidogrel. Von den verbleibenden 49.452 Personen lösten annähernd 30.000 ihr ASS-Rezept nach der Entlassung nicht ein (s.u.), sodass 19.925 verblieben. Davon wurden 4.306 mit und 15.619 ohne ein PPI behandelt. PPI-Patienten waren älter, öfter Frauen und litten unter häufigeren Begleiterkrankungen als Personen, die keine PPIs einnahmen.

Primärer Endpunkt der Studie war die Kombination aus kardiovaskulärem Tod bzw. stationärer Wiederaufnahme wegen Rezidiv-Infarkt oder Schlaganfall. Alle Patienten wurden 12 Monate poststationär nachverfolgt.

Patienten, die ASS und einen PPI einnahmen, hatten ein signifikant hö-



Foto: fotolia/granata68

heres kardiovaskuläres Risiko als Personen, die keinen PPI erhielten (relatives Risiko 1,46 [95% Konfidenzintervall 1,33–1,61]). Unterschiede zwischen verschiedenen PPIs gab es nicht und – um es gleich vorwegzunehmen – verordnete H₂-Rezeptorenblocker wie z.B. Ranitidin erhöhten das Risiko nicht.

Über mögliche Ursachen des kardiovaskulären Risikos der zusätzlich eingenommenen PPIs kann man nur spekulieren: Zum einen vermindert der erhöhte pH der Magenschleimhaut die Bioverfügbarkeit des ASS; zum zweiten könnten PPIs selbst ein vergrößertes kardiovaskuläres Risiko haben und schließlich könnten auch die beschriebenen Patientencharakteristika (Alter, Komorbidität) beigetragen haben – Letzteres ist allerdings unwahrscheinlich.

Ohne auf die zusätzlichen und mit komplexen statistischen Methoden durchgeführten Analysen einzugehen, kann man feststellen, dass die Autoren sauber gearbeitet haben und durch keine pharmazeutischen Gelder unterstützt wurden (Sponsor war die dänische Herzstiftung). Trotz dieser Tatsache kommt man allerdings nicht an der Feststellung vorbei, dass es sich hier um eine retrospektive Beobachtungsstudie handelt, die grundsätzlich fehleranfällig ist. Als weitere Einschränkung kommt hinzu, dass sowohl ASS als auch H₂-Blocker rezeptfrei erhältlich waren (erklärt die

relativ große Anzahl an nicht eingelösten Rezepten mit ASS) und dass andere potenzielle Risikofaktoren wie Lipidwerte, Body Mass Index oder Rauchstatus nicht vorlagen.

Dennoch: Die lückenlose Erfassung aller Infarktpatienten jeglichen Alters (> 30 Jahre) über das ganze Land und die kompletten Verord-

nungsdaten lassen die Studie als wichtigen wissenschaftlichen Beleg für das erhöhte Risiko einer gemeinsamen Verordnung von ASS und PPIs erscheinen.

Jetzt kommt aber die für die tägliche Praxis wichtige Frage: Müssen alle Patienten mit chronischer, niedrigdosierter ASS-Therapie einen „Magenschutz“ erhalten? Nein müssen sie definitiv nicht. Auch Personen über 60 Jahre, die

- keine Vorgeschichte eines peptischen Ulkus oder einer Magenblutung haben,
- gastrointestinal beschwerdefrei sind (keine Dyspepsie, keinen gastroösophagealen Reflux),
- nicht antikoaguliert sind,
- keine duale Thrombozytenaggregation und
- keine Corticoide erhalten, brauchen keine begleitenden PPIs.

Und die anderen? Bis zum Vorliegen eines prospektiven, randomisierten Studie, welche diese Ergebnisse bestätigt oder widerlegt (wenn sie denn jemals kommt ...) würde ich trotz etwas geringerer Wirksamkeit an erster Stelle H₂-Antagonisten einsetzen.

Charlot M et al. Proton pump inhibitor use and risk of adverse cardiovascular events in aspirin treated patients with first time myocardial infarction: nationwide propensity score matched study. *BMJ* 2011; 342: d2690