



Acetylsalicylsäure im Alter

Acetyl Salicylic Acid in Elderly Patients

Frage

Führt die Gabe von Acetylsalicylsäure auch bei Über-75-Jährigen in der Sekundärprophylaxe von KHK und Schlaganfall zu einer Reduktion des kardiovaskulären Risikos?

Antwort

In einer Subgruppenanalyse einer allerdings nicht unumstrittenen großen randomisiert kontrollierten Studie zeigte die Therapie mit Acetylsalicylsäure (ASS) in der sekundären Schlaganfallprophylaxe bei Über-75-Jährigen eine signifikante Risikoreduktion. Eine spezifische Analyse für die Sekundärprophylaxe bei KHK für Ältere bietet diese Studie hingegen nicht. Die Studienlage reicht insgesamt nicht aus, um eine abschließende Aussage über die Wirksamkeit von ASS in der Sekundärprophylaxe bei Älteren zu treffen.

Question

Can secondary prevention by acetylsalicylic acid (ASA) treatment of coronary artery disease (CAD) and cerebral ischemia reduce cardiovascular risk?

Answer

A subgroup analysis of a large (but possibly flawed) randomised controlled study showed a significant risk reduction in patients over 75 years treated by ASA as secondary prevention of cerebral ischemia. A specific analysis for CAD, however, was not done. There is insufficient evidence to draw final conclusions about efficacy of ASA in secondary prevention in elderly patients.

Evidenz / Evidence	Evidenzgrad / Evidence Grade	
ASS führt in der sekundären Schlaganfallprophylaxe bei Patienten über 75 zu einer relativen Risikoreduktion von 13 %.	2b	RCT, post-hoc durchgeführte Subgruppenanalyse
<i>ASA as secondary prevention of cerebral ischemia in elderly patients shows a relative risk reduction by 13 % in patients over 75 years.</i>	2b	<i>RCT, post-hoc subgroup analysis</i>

Hintergrund

Acetylsalicylsäure (ASS) wird zur Prophylaxe kardiovaskulärer Erkrankungen (Schlaganfall, KHK) angewendet, da es über die irreversible Hemmung des Enzyms Cyclooxygenase-1 zu einer verminderten Plättchenaggregation führt und dadurch thrombotischen Gefäßverschlüssen vorbeugt [1]. Ob ASS auch bei älteren Patienten einen Vorteil bringt oder nicht, ist im Sinne einer Vermeidung von Polypharmazie und auch in Anbetracht des assoziierten Blutungsrisikos von großer Bedeutung.

Studienlage

Eine Metaanalyse über sechs randomisiert kontrollierte Studien mit Patienten mit einem Durchschnittsalter von 55 bis 67 Jahren zeigte, dass niedrigdosierte ASS (50–325 mg) in der Sekundärprophylaxe das kardiovaskuläre Risiko (nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder Schlaganfall, kardiovaskulärer Tod) um 21 % senkt (95 % CI 0,72–0,88), jedoch gleichzeitig das Risiko starker Blutungen erhöht (Odds Ratio 2,2, 95 % CI 1,4–3,4) [2]. In dieser Arbeit wurde jedoch keine Subgruppenanalyse für Patienten über 75 Jahre durchgeführt.

Die einzige Studie, die sich bisher explizit mit der Wirkung von ASS bei Älteren befasste, ist die „Second European Stroke Prevention Study“ (ESPS2) aus dem Jahr 1999, die auch in den oben er-

wähnten Review inkludiert worden war. In dieser Studie erlaubte die insgesamt große Teilnehmerzahl von 6602 eine Subgruppenanalyse über die Wirksamkeit von ASS bei den 1797 Patienten über 75 Jahre [3]. Es wurden insgesamt vier Gruppen verglichen: 50 mg ASS vs. 400 mg Dipyridamol vs. Kombination beider Medikamente vs. Placebo. Primäre Endpunkte waren Schlaganfall und/oder Tod. Bei den Über-75-Jährigen erlitten 32,7 % in der ASS-Gruppe und 37,5 % der Placebo-Gruppe einen Schlaganfall und/oder starben, dies entspricht einer adjustierten statistisch signifikanten relativen Risikoreduktion von 13,4 % ($p = 0,038$). Diese Studie muss allerdings mit kritischem Blick betrachtet werden. Zum einen handelt es sich um eine post-hoc durchgeführte Subgruppenanalyse, was die Aussagekraft in Anbetracht multiplen Testens deutlich einschränkt. Zum zweiten wurde in der Subgruppenanalyse ESPS2 keine Nutzen-Risikobewertung im Hinblick auf Blutungen durchgeführt, sondern nur einseitig eine Nutzenbewertung im Hinblick auf die gewählten Endpunkte. Zum dritten war die vom Dipyridamol-Hersteller Boehringer finanzierte ESPS2 primär darauf angelegt, den Vorteil von Dipyridamol bzw. der Kombinationstherapie aus ASS und Dipyridamol zu zeigen. Die industriefinanzierte ESPS2 ist aus zwei Gründen ins Kreuzfeuer der Kritik gekommen: Erstens wurde ihr der Vorwurf unethischen Handels angelastet, weil die Gabe von niedrigdo-

Der *Rechercheservice Evidenzbasierte Medizin (REM)* wird vom *Institut für Allgemein-, Familien- und Präventivmedizin (Vorstand Univ. Prof. Dr. A. Sönnichsen)* der *Paracelsus Medizinischen Privatuniversität Salzburg (PMU)* und der *Fa. Actavis Österreich* betrieben und *niedergelassenen Ärzten in Österreich und der Schweiz* angeboten. *Inhaltlich ist ausschließlich das Institut für Allgemein-, Familien- und Präventivmedizin der PMU verantwortlich.* *Actavis stellt die Internetumgebung (http://www.actavis.at/de-service-frage_antwort.htm) sowie finanziellen und technischen Support zur Verfügung und nimmt auf den Inhalt der Antworten keinen Einfluss.*
Kontakt: rem@pmu.ac.at

stierter ASS bereits vor der Studie den Behandlungsstandard zur Sekundärprävention des Schlaganfalls darstellte und sich daher eine Kontrolle gegen Placebo verbat. Aus diesem Grund wurde die Publikation der Studie vom Lancet abgelehnt. Zweitens kam kurz nach der Publikation auf, dass in einem Studienzentrum mehr als 400 Patienten mit gefälschten Daten eingeschlossen wurden [4].

Es erscheint also sehr fragwürdig, gerade die ESPS2 heranzuziehen, um den Beleg für den Nutzen von ASS bei Älteren zu liefern.

Eine (weitere) spezifische Analyse für die Sekundärprophylaxe der KHK für Ältere konnten wir in unserer Literaturrecherche nicht ausfindig machen.

Praxisrelevanz

In einer Subgruppenanalyse einer nicht unumstrittenen randomisiert kontrollierten Studie zeigte die Therapie mit Aspirin in der sekundären Schlaganfallprophylaxe auch bei Über-75-Jährigen eine signifikante Risikoreduktion, allerdings ohne die erforderliche Nutzen-Risiko-Bewertung im Hinblick auf Blutungen. Eine spezifische Analyse für die Sekundärprophylaxe bei KHK für Ältere bietet diese Studie aber nicht. Insgesamt

ist die Studienlage also nicht ausreichend, um eine abschließende Aussage zu treffen.

In den Leitlinien wird Aspirin in der Sekundärprophylaxe nach KHK und Schlaganfall empfohlen, für die spezielle Altersgruppe der Patienten über 75 gibt es jedoch keine explizite Empfehlung [5–7].

Dr. Nina Enthaler

Rechercheservice Evidenzbasierte Medizin, PMU Salzburg

Literatur

1. Lazzaro MA, Malhotra K, Mohammad YM. The role of antithrombotics in secondary stroke prevention. *Semin Neurol* 2010; 30: 492–500
2. Berger JS, Brown DL, Becker RC. Low-dose aspirin in patients with stable cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med* 2008; 121: 43–9
3. Sivenius J, Cunha L, Diener HC, Forbes C, Laakso M, Lowenthal A, et al. Second European Stroke Prevention Study: antiplatelet therapy is effective regardless of age. *ESPS2 Working Group. Acta Neurol Scand* 1999; 99: 54–60
4. Enserink M. Fraud and Ethics Charges Hit Stroke Drug Trial. *Science* 1996; 274: 2004–5
5. MI: secondary prevention Secondary prevention in primary and secondary care for patients following a myocardial infarction. *NICE Guidelines* 2007 May
6. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth 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 J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14 Suppl 2: E1–40
7. Primär- und Sekundärprävention der zerebralen Ischämie. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und der Deutschen Schlaganfallgesellschaft 2008. Prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.*, 14 Suppl 2 (2007) E1–40