



Lavdose acetylsalisylsyre som primærprofylakse mot kardiovaskulær sykdom

Acetylsalisylsyre har i løpet av de siste 15–20 årene fått økende anvendelse i behandlingen av kardiovaskulære og cerebrovaskulære sykdommer.

Mens sekundærprofylaktisk gevinst er veldokumentert, er primærprofylaktisk nytte av acetylsalisylsyre ikke avklart. Det foreligger noen få «eldre» studier hvor doseringen har vært høy, men nytteeffekten har vært liten pga. bivirkninger. I løpet av de siste årene er det publisert noen nyere, primærprofylaktiske studier hvor doseringen har vært lavere. Inkludert har vært individer med én eller flere risikofaktorer for kardiovaskulær sykdom, og hos disse reduserte acetylsalisylsyre i forhold til placebo hyppigheten av kardiovaskulære hendelser og iskemisk hjertesykdom, mens total dødelighet var likt fordelt i de to gruppene. Også i disse undersøkelsene var hyppigheten av blødninger økt. Hos lavrisikoindivider vil årlig < 0,5 % få et akutt hjerteinfarkt. Hvis primærprofylaktisk behandling skal være et aktuelt terapivalg, bør derfor bare individer med minst én kardiovaskulær risikofaktor være aktuelle kandidater, og da under forutsetning av at blodtrykket er adekvat kontrollert.

Acetylsalisylsyre har vært benyttet som medikament i mer enn 100 år, og bruken av preparatet er blitt etablert og veldokumentert behandlingsprinsipp ved kardiovaskulære sykdommer (1). I en norsk undersøkelse utført i allmennpraksis fant man at i årene 1996/97 brukte 58 % av pasienter med arteriosklerotisk sykdom preparatet (2). I The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE)-studien, hvor høyriskopasienter (ca. 80 % hadde klinisk koronarsykdom) ble inkludert, brukte ca. 75 % acetylsalisylsyre (3).

Indikasjonen for primærprofylaktisk bruk av acetylsalisylsyre er ikke helt avklart, og problemet har lenge vært debattert (4). I noen «eldre» studier, hvor friske individer ble inkludert, fant man få kardiovaskulære hendelser og liten gevinst pga. relativt hyp-

Knud Landmark

k.h.landmark@ioks.uio.no

Institutt for farmakoterapi

Postboks 1065 Blindern

0316 Oslo

pige bivirkninger (5–7). I løpet av de siste årene er det imidlertid publisert noen få, nyere undersøkelser hvor man igjen har undersøkt hvorvidt acetylsalisylsyre har primærprofylaktisk effekt ved kardiovaskulær sykdom.

Primærprofylaktisk bruk av acetylsalisylsyre

Eldre studier

Noen «eldre» studier har indikert en viss effekt av acetylsalisylsyre. The Physicians' Health Study var en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie, som inkluderte vel 22 000 friske, amerikanske leger (5). Doseringen var 325 mg acetylsalisylsyre hver 2. dag i gjennomsnitt fem år. Det var en signifikant 44 % reduksjon i risikoen for fatale og ikke-fatale hjerteinfarkter hos de aktivt behandlede individene. Men tallene var små idet bare 0,44 % per år i placebo-gruppen mot 0,26 % per år hos de aktivt behandlede individene opplevde en kardiovaskulær hendelse. Den gunstige effekten var

bare til stede hos individer over 50 år. Ingen effekt ble funnet mht. kardiovaskulær og total dødelighet. Den relative risikoen for ulcus, behov for blodtransfusjon og for slag hos de aktivt behandlede individene var henholdsvis 1,22 ($p = 0,08$), 1,71 ($p = 0,02$) og 1,22 ($p = 0,15$), men de absolutte tallene var små. Imidlertid var relativ risiko for hjerneblødning 2,14 (0,21 % mot 0,11 %) hos de individene som hadde brukt acetylsalisylsyre ($p = 0,06$). Med andre ord var gevinsten liten når man målte effekten opp mot bivirkninger og total dødelighet.

Liknende funn er gjort i en observasjonell studie hvor vel 87 000 amerikanske, kvinnelige sykepleiere i alderen 34–65 år ble fulgt i seks år (6). Ingen hadde tegn til koronar hjertesykdom, slag eller kreft ved inklusjonen. Hos dem som brukte fra én til seks tabletter acetylsalisylsyre per uke ($n = 22\ 698$) (antatt tablettstyrke 325 mg) var det en signifikant 32 % reduksjon i aldersjustert risiko for ikke-fatal hjerteinfarkt og fatal koronar hjertesykdom. Men også her var det få hendelser. Ingen effekt ble funnet hos individer som tok over 7 tabletter per dag. Hyppigheten av hjerneblødning var ikke økt, og total dødelighet ble ikke redusert. Fordi dette er en observasjonell studie, må funnene vurderes kritisk.

I en randomisert undersøkelse fra Storbritannia, som omfattet 5 139 tilsynelatende friske, mannlige leger, var det ingen effekt på fatalt og ikke-fatalt hjerteinfarkt av acetylsalisylsyre 500 mg/dag i seks år (7). En liten, men ikke signifikant økning i slaghyppighet ble funnet hos dem som ble randomisert til acetylsalisylsyre. Dyspeptiske plager var hyppigere hos de aktivt behandlede individene.

Nyere studier

Det som skiller de nyere studiene fra de «eldre» er at doseringen av acetylsalisylsyre har vært lavere, videre har de inkluderte individene hatt én eller flere risikofaktorer for utvikling av koronar hjertesykdom. I én av disse studiene var det også en del individer med etablert sykdom (8).

En undersøkelse, som omfattet til sammen 5 499 menn med høy risiko for iskemisk hjertesykdom (gjennomsnittsalder vel 57 år), hadde en faktoriell design med fire armer (warfarin + acetylsalisylsyre, war-

Hovedbudskap

- Nyten av acetylsalisylsyre er veldokumentert ved sekundærprofylakse av kardiovaskulære sykdommer
- Primærprofylaktisk behandling med acetylsalisylsyre hos friske individer er ikke indisert fordi nytteeffekten er minimal
- Primærprofylaktisk behandling med acetylsalisylsyre hos individer med minst én risikofaktor for utvikling av koronar hjertesykdom kan være et behandlingsalternativ, men totalgevinsten er også her relativt liten. Blodtrykket må være normalisert.

Tabell 1 Effekt av acetylsalisylsyre på en rekke kardiovaskulære endepunkter, slag og total dødelighet, omarbeidet etter The Primary Project Study Group (11)

	Ikke acetylsalisylsyre	Acetylsalisylsyre	NNT ¹	NNH ²	Relativ risiko (95 % konfidensintervall)
	(n = 2 269) Antall (%)	(n = 2 226) Antall (%)			
Totale kardiovaskulære hendelser	187 (8,2)	141 (6,3)	111	–	0,77 (0,62–0,95)
Kardiovaskulær død	31 (1,4)	17 (0,8)	167	–	0,56 (0,31–0,99)
Hjerteinfarkter (fatale + ikke-fatale)	28 (1,2)	19 (0,8)	250	–	0,69 (0,38–1,23)
Slag (fatale + ikke-fatale)	24 (1,1)	16 (0,7)	250	–	0,67 (0,36–1,27)
Total dødelighet	78 (3,4)	62 (2,8)	167	–	0,81 (0,58–1,13)
Blødningskomplikasjoner	6 (0,3)	24 (1,1)	–	125	p < 0,001

¹ «Number needed to treat», dvs. det antall individer som må behandles i 3,6 år for å forhindre en hendelse

² «Number needed to harm», dvs. det antall individer som må behandles i 3,6 år for å utløse en blødningskomplikasjon

farin + placebo acetylsalisylsyre, placebo warfarin + acetylsalisylsyre og placebo warfarin + placebo acetylsalisylsyre) (9). Individer med tidligere slag eller hjerteinfarkt ble ikke inkludert. 15–16 % hadde en positiv familieanamnese med tidlig opptreden av iskemisk hjertesykdom og vel 40 % var røykere. Oppfølgingstiden var ca. åtte år, og doseringen av acetylsalisylsyre 75 mg/dag. Mens det ikke var noen effekt på død av iskemisk hjertesykdom, var det en signifikant 32 % risikoreduksjon i hyppigheten av ikke-fatal iskemisk hjertesykdom (fra 8,5 % til 5,8 %). Reduksjonen i det totale antall tilfeller av iskemisk hjertesykdom var 20 % (fra 11,8 % til 9,5 %), og en subgruppeanalyse viste at effekten var størst hos individer med systoliske blodtrykkverdier < 130 mm Hg (45 % reduksjon) og minst hos den med verdier > 145 mm Hg (6 % reduksjon) (10). Det var ingen signifikante effekter på slaghyppighet eller total dødelighet, men mindre alvorlige blødninger var noe hyppigere hos de individene som brukte acetylsalisylsyre.

I HOT (Hypertension Optimal Treatment)-studien ble nesten 19 000 hypertensive pasienter (gjennomsnittsalder 61,5 år, 47 % kvinner) inkludert og fulgt i gjennomsnittlig 3,8 år (8). 1,5 % av de inkluderte individene hadde gjennomgått et tidligere hjerteinfarkt, og ca. 6 % hadde en annen koronar hjertesykdom. 8 % hadde diabetes mellitus, og ca. 16 % av de inkluderte var røykere. Basisbehandlingen var felodipin med eventuelt tillegg av andre hypertensive medikamenter. Vel 9 000 pasienter fikk i tillegg acetylsalisylsyre 75 mg/dag. Hos disse pasientene var det signifikante reduksjoner i hyppigheten av kardiovaskulære hendelser samt av hjerteinfarkt (fatale og ikke-fatale) på henholdsvis 15 % (fra 10,5 % til 8,9 %) og 36 % (fra 3,6 % til 2,3 %). Fatale blødninger og slaghyppighet var likt fordelt mellom de to gruppene, men det var signifikant flere ikke-fatale, større blødninger hos dem som fikk acetylsalisylsyre, 129 (1,4 %) mot 70 (0,8 %), dvs. en økning på 83 %. Kardiovaskulær og total dødelighet ble ikke signifikant redusert. Forfatterne konkluderte med

at acetylsalisylsyre kombinert med antihypertensiver kunne anbefales under forutsetning av at blodtrykket ble tilfredsstillende kontrollert. Hypertensjon er en av de hyppigste årsaker til hjerneblødning, og er blitt betraktet som en kontraindikasjon til behandling med acetylsalisylsyre (8).

Nylig ble det publisert en studie som også viste gunstig effekt av lavdose acetylsalisylsyre. I en randomisert, kontrollert, åpen 2 · 2 faktoriell undersøkelse var hensikten å se om acetylsalisylsyre 100 mg/dag og vitamin E (300 mg/dag) kunne forebygge kardiovaskulære hendelser hos individer med én eller flere risikofaktorer for kardiovaskulær sykdom (hypertensjon, hyperkolesterolemi, diabetes mellitus, fedme, tidlig hjerteinfarkt i familieanamnesen, alder) (11). 4 495 individer, som ble rekruttert i allmennpraksis og fra hypertensjonspoliklinikker (gjennomsnittsalder 64,4 år, 57 % kvinner), ble fulgt i 3,6 år. Totale kardiovaskulære hendelser samt kardiovaskulær død ble, hos de aktivt behandlede individer, signifikant redusert med henholdsvis 23 % (fra 8,2 % til 6,3 %)

Tabell 2 Effekt versus risiko ved bruk av acetylsalisylsyre ved forskjellige kliniske tilstander, omarbeidet etter Patrono (12)

Klinisk tilstand	Effekt ¹	Risiko ²
Menn med lav kardiovaskulær risiko	1–2	1–3
Essentiell hypertensjon	1–2	1–3
Kronisk stabil angina pectoris	10	1–3
Tidligere hjerteinfarkt	20	1–3
Ustabil angina pectoris	50	1–3

¹ Antall individer beskyttet mot en større vaskulær hendelse per 1 000 individer/år

² Antall individer med en større blødning per 1 000 individer/år

og 44 % (fra 1,4 % til 0,8 %) (tab 1). Studien ble stoppet pga. resultater fra andre undersøkelser. Det var imidlertid ingen signifikante reduksjoner i antall hjerteinfarkter, slag eller total dødelighet. Antall blødninger var signifikant økt med ca. 250 % (fra 0,3 % til 1,1 %), og hos individer behandlet med acetylsalisylsyre var hyppigheten av gastrointestinale blødninger mer en tredoblet.

Uheldige gastrointestinale bivirkninger av acetylsalisylsyre er doseavhengige, og minste effektive dose som ligger på 75 mg – 160 mg/dag bør derfor benyttes (12). Men selv ved lav dosering er det en reell risiko for gastrointestinal blødning. I en metaanalyse som omfattet 24 randomiserte studier med til sammen rundt 66 000 deltakere, opptrådte gastrointestinal blødning hos 2,3 % av pasientene som tok acetylsalisylsyre < 163 mg/dag mot 1,45 % hos dem som fikk placebo (13).

Konklusjon

Er primærprofylaktisk bruk av acetylsalisylsyre indisert? Hos lavrisikoindivider er den årlige risikoen for et hjerteinfarkt < 0,5 % (4, 5). Følgelig vil enhver intervensjon også med acetylsalisylsyre bare ha helt marginale effekter. Når acetylsalisylsyre selv i små doser kan fremkalle dyspeptisk besvær og i sjeldne tilfeller alvorlige blødninger (gastrointestinale og intracerebrale), må man være restriktiv med bruken av preparatet. Det er beregnet at hos menn med lav risiko for kardiovaskulær sykdom kan acetylsalisylsyre forhindre en til to større vaskulære hendelser per 1 000 individer/år, mens risikoen for større blødninger ligger på fra en til tre per 1 000 individer/år (12) (tab 2). Hos individer med høy risiko og med mer enn én kardiovaskulær risikofaktor kan derimot lavdose acetylsalisylsyre som profylaktikum være et billig og relativt sikkert alternativ når det gjelder å redusere hyppigheten av kardiovaskulære hendelser og iskemisk hjertesykdom (tab 2). Da både acetylsalisylsyre og hypertensjon er risikofaktorer for hjerneblødning, må det være en absolutt forutsetning at blodtrykket er normalisert.

Spalten er redigert av Olav Spigset i samarbeid med Avdeling for legemidler ved Regionsykehuset i Trondheim og de øvrige klinisk farmakologiske miljøene i Norge



Se også kunnskapspørve på www.tidsskriftet.no/quiz

Litteratur

1. Landmark K. Acetylsalisylsyre i behandlingen av kardiovaskulære og cerebrovaskulære sykdommer. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1997; 117: 4432–6.
2. Svilaas A, Thoresen M, Kristoffersen JE, Hjartaaker J, Westheim A. How well are patients with atherosclerotic disease treated? Secondary prevention in primary care. *Scand J Prim Health Care* 2000; 18: 232–6.
3. The Heart Outcomes Prevention Evaluation

Study Investigators. Effect of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145–53.

4. Verheugt FWA. Aspirin, the poor man's statin? *Lancet* 1998; 351: 227–8.
5. Final report on the aspirin component of the ongoing physicians' health study. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. *N Engl J Med* 1989; 321: 129–35.
6. Manson JAE, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Rosner B, Speizer FE et al. A prospective study of aspirin use and primary prevention of cardiovascular disease in women. *JAMA* 1991; 266: 521–7.
7. Peto R, Gray R, Collins R, Wheatley K, Hennekens C, Jamrozik K et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *BMJ* 1988; 296: 313–6.
8. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S 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: 1755–62.
9. Thrombosis prevention trial: randomised trial

of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. *Lancet* 1998; 351: 233–41.

10. Meade TW, Brennan PJ on behalf of the MRC General Practice Research Framework. Determination of who may derive most benefit from aspirin in primary prevention: subgroup results from a randomised controlled trial. *BMJ* 2000; 321: 13–7.
11. Collaborative Group of the Primary Prevention Project (PPP). Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. *Lancet* 2001; 357: 89–95.
12. Patrono C. Aspirin: new cardiovascular uses for an old drug. *Am J Med* 2001; 100 (suppl 1A): 62–5.
13. Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ* 2000; 321: 1183–7.