



# Primärprophylaxe kardiovaskulärer Ereignisse mit Acetylsalicylsäure bei Frauen

**ABSTRACT:** (Apothekenmagazin 2005;23(6):132-133). The results of currently published studies provide only weak evidence for the use of low dose aspirin to prevent cardiovascular events in women without overt coronary artery disease. Subsequently, the guidelines of the American Heart Association recommend aspirin use only for women having a 10 year cumulative cardiovascular risk of more than 10 %. A subgroup analysis of recently published data of the Women's Health study has shown that primary prevention with 100 mg aspirin every other day significantly reduces the frequency of major cardiovascular events (including cardiovascular death), myocardial infarction and ischemic stroke. Thus, it appears reasonable to recommend the use of low-dose aspirin in women beyond 65 years if the associated significantly increased risk of bleeding is closely followed.

**Abstrakt.** (Apothekenmagazin 2005;23(6):132-133). Die bisherige Datenlage zur kardiovaskulär prophylaktischen Wirkung von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure (ASS) bei Frauen ohne manifeste Koronarerkrankung lässt keine Empfehlung für die Anwendung von ASS zu. Die amerikanische Kardiologengesellschaft (American Heart Association) schlägt daher eine Primärprophylaxe nur bei Frauen vor, die ein kalkuliertes 10-Jahresrisiko von mehr als 10 % aufweisen. Neue Ergebnisse aus der „Women's Health Study“ zeigen nun, dass eine Primärprophylaxe mit 100 mg ASS alle 2 Tage bei Frauen ab dem 65. Lebensjahr die Inzidenz von allen kardiovaskulären Ereignissen (einschließlich kardiovaskulärem Tod), Myokardinfarkten und ischämischen Schlaganfällen deutlich reduziert. Daher kann bei Beachtung der Therapierisiken, insbesondere der Blutungskomplikationen und der sich daraus ergebenden Kontraindikationen, bei Frauen dieser Altersgruppe eine Empfehlung für niedrig dosiertes ASS ausgesprochen werden.

## Liebe Kolleginnen, liebe Kollegen!

Die nahezu selektive antithrombotische Wirkung von niedrig dosierter ASS (50-100 mg/Tag) wird heute weltweit zur **Prophylaxe arterieller Thrombosen** eingesetzt. Die Evaluierung des Nutzens dieser Wirkung von ASS für die Prophylaxe akuter Koronarsyndrome begann vor etwa 20 Jahren und wird auch heute noch mit Nachdruck fortgeführt. Eine wichtige Konsequenz dieser Entwicklung ist die weltweite Empfehlung, niedrig dosiertes ASS für die Primär- und Sekundärprävention des Myokardinfarktes sowie für die Behandlung der instabilen Angina und des Myokardinfarktes einzusetzen. Darüber hinaus wird ASS für die Prävention zerebrovaskulärer Ereignisse verwendet. Die Erkenntnis dieser protektiven Wirkungen von ASS ist rasch und effektiv in die klinische Praxis umgesetzt worden. So zeigen die Ergebnisse der **EUROASPIRE II-Studie**, dass 86 % der Koronarpatienten 6 Monate nach Entlassung aus dem Krankenhaus mit ASS behandelt werden, während der Anteil der Behandlung solcher Patienten mit anderen, ebenfalls für diese Indikation empfohlenen Arzneimitteln wie  $\beta$ -Blocker (63 %), ACE-Hemmer (38 %) und Lipid-senker (61 %) deutlich niedriger liegt (1).

## Die selektive Wirkung von ASS auf die Aktivierbarkeit von Thrombozyten

Die protektiven Wirkungen von niedrig dosiertem ASS sind direkt mit der antiaggregatorischen Wirkung verbunden, die auf einer selektiven Hemmung der Zyklooxygenase-1 (COX-1) der Thrombozyten beruht (2). Die Selektivität für Thrombozyten kommt durch die einzigartige und irreversible Acetylierung der Aminosäure Serin 530 im katalytischen Zentrum der COX-1 zustande. Dadurch wird die Bindung von Arachidonsäure und die Bildung von Prostaglandin H<sub>2</sub>, einer essentiellen Zwischenstufe im Verlauf der Synthese von Thromboxan in Blutplättchen, verhindert. Weil ihnen der Zellkern fehlt, können Thrombozyten eine einmal acetylierte COX-1 nicht durch Neusynthese ersetzen und sind daher für ihre Lebensdauer (ca. 10 Tage) ihrer natürlichen Funktion beraubt. Im Gegensatz dazu bilden die anderen für die Wirkung von ASS relevanten Körperzellen wie

Neuronen (analgetisch, antipyretisch) und Endothelzellen (Synthese von antiaggregatorisch wirksamem Prostazyklin, PGI<sub>2</sub>) neues COX-1-Protein und ersetzen damit das acetylierte Enzym.

## Was leistet ASS bei der Sekundärprophylaxe kardiovaskulärer Erkrankungen?

Die Pharmakotherapie kardiovaskulärer Erkrankungen schließt heute die Prävention weiterer kardiovaskulärer Ereignisse, also die Sekundärprophylaxe, ein. Damit gilt für Arzneistoffe zur Behandlung von Patienten mit durchgemachtem Myokardinfarkt die Forderung, dass sie unabhängig von ihrer symptomatischen (z.B. blutdrucksenkenden) Wirkung die Prognose der Patienten verbessern müssen (z.B. ACE-Hemmer). Arzneistoffe wie ASS werden bei Zustand nach Myokardinfarkt nur wegen ihrer prognostisch günstigen Wirkung eingesetzt. Die Zusammenfassung vieler einzelner Studien in einer Metaanalyse zeigte, dass ASS bei Postinfarktpatienten die Inzidenz nicht tödlicher Reinfarkte (-33%), nicht tödlicher Schlaganfälle (-25%) und vaskulär bedingter Todesfälle (-16 %) vermindern kann (3).

Nebenwirkung	Erhöhung des relativen Risikos (CI)	Signifikanz
Gastrointestinale Blutung		
jede	22% (10 – 34%)	P < 0.001
erfordert Transfusion	40% ( 7 – 83%)	P = 0.02
Peptische Ulcera	32% (16 – 50%)	P < 0.001
Hämaturie	6% ( 1 – 12%)	P = 0.02
Blutergüsse	40% (37 – 45%)	P < 0.001
Nasenbluten	16% (11 – 22%)	P < 0.001

**Tabelle 1: Erhöhtes Blutungsrisiko Risikoerhöhung durch niedrig dosierte Acetylsalicylsäure (CI = Konfidenzintervall, aus (6)).**

## Was leistet ASS bei der Primärprophylaxe kardiovaskulärer Ereignisse?

Präventive pharmakotherapeutische Ansätze bei „Gesunden“ (**Primärprophylaxe**) sind ebenfalls von großer Bedeutung. Klinische Studien mit ca. 55.000 Patienten haben gezeigt, dass ASS das Risiko von Erkrankungen wie Myokardinfarkt oder instabiler Angina pectoris um ca. 30 % reduziert, während die kardiovaskuläre Mortalität oder die Inzidenz von Schlaganfällen nicht vermindert wird (4). In diese Studien wurden insgesamt nur **ca. 20 % Frauen** eingeschlossen! In einer der Studien aus dieser Metaanalyse an 18.790 Patienten mit Hypertonie (HOT-Studie) waren allerdings die Hälfte der Patienten Frauen. Hier erbrachte die Prüfung von ASS (75 mg/Tag) eine Reduktion der Inzidenz von Myokardinfarkt (um 36%) und schweren kardiovaskulären Ereignissen insgesamt (um 15 %), aber keinen Effekt auf die Schlaganfallshäufigkeit (5).

## Wirkt ASS bei Frauen und Männern verschieden?

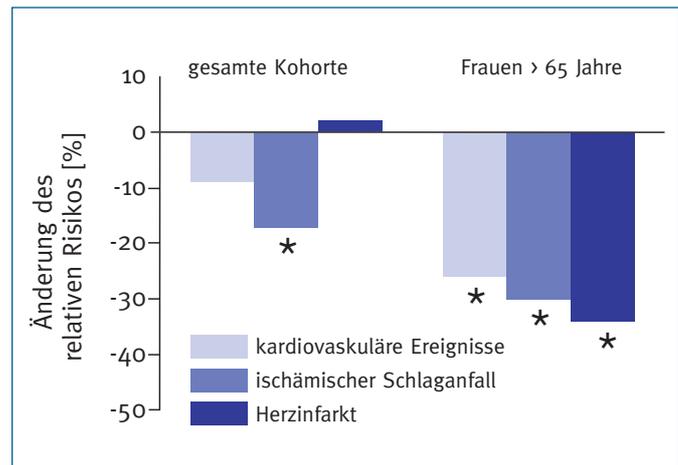
Auch wenn das Ergebnis der HOT-Studie darauf hindeutet, dass Frauen und Männer mit Hypertonie gleichermaßen von ASS profitieren, stand bis heute eine randomisierte Studie zum Effekt von ASS in der Primärprävention kardiovaskulärer Ergebnisse bei Frauen aus. Nun zeigen neue Ergebnisse der „**Women's Health Study**“, dass sich die präventiven Effekte von ASS bei Männern und Frauen unterscheiden (6). In der Studie erhielten insgesamt 39.876 gesunde Frauen (mittleres Alter 54 Jahre) für 10 Jahre alle 2 Tage entweder Placebo oder eine Kombination von 100 mg ASS und 600 IU Vitamin E. Dabei zeigte sich, dass ASS bei Frauen keinen Effekt auf die Häufigkeit der kardiovaskulären Ereignisse insgesamt (nicht tödlicher Herzinfarkt oder Schlaganfall, Tod kardiovaskulärer Ursache) hat.

„Thus, as with men, any decision about the use of aspirin in primary prevention among women must ultimately be made after a woman consults her physician or health care provider, so that the net absolute benefits and risks for the individual patient can be ascertained“ (aus (6)).

Werden die kardiovaskulären Ereignisse im Einzelnen betrachtet, fällt auf, dass ASS die Inzidenz von Schlaganfällen signifikant um 17 % reduziert. Bei Subgruppenanalysen traten weitere signifikante Wirkungen von ASS auf. Bemerkenswert ist vor allem, dass ASS bei Frauen > 65 Jahre, also bei 4.097 Teilnehmerinnen der Studie, die Häufigkeit aller kardiovaskulären Ereignisse um 26 % vermindert. Damit existieren **deutliche Unterschiede** bei der präventiven Wirkung von ASS zwischen Männern und Frauen. Während ASS bei Männern die Inzidenz von Infarkten und kardiovaskulären Todesfällen vermindert und das Risiko von Schlaganfällen tendenziell erhöht, kommt es bei Frauen zu einer Reduktion der Inzidenz von Schlaganfällen. Wie bei Studien an Männern beruhen die Therapierisiken im Wesentlichen auf Blutungskomplikationen (**Tabelle**).

## Bei welchen Frauen lohnt sich die Empfehlung einer ASS-Prophylaxe?

Die Autoren der Studie kommen zu folgendem Schluss: „...eine Entscheidung über den Einsatz von ASS zur Primärprävention bei Frauen muss letzten Endes nach Befragung der Betroffenen durch ihren Arzt oder andere Beteiligte an der Gesundheitsversorgung erfolgen, damit die individuelle Nutzen-Risiko-Relation sichergestellt werden kann“ (**Kasten**). Daher stellt sich auch für den Apotheker die Frage, welcher Frau die Einnahme von niedrig dosiertem ASS empfohlen werden kann. Die bisherigen Empfehlungen der „American Heart



**Abbildung 1:** Risikoreduktion durch niedrig dosierte Acetylsalicylsäure bei Frauen ohne manifeste koronare Herzerkrankung (kardiovaskuläre Ereignisse: Gesamtinzidenz nicht tödlicher Herzinfarkte und Schlaganfälle sowie kardiovaskulärer Tod, \*=statistisch signifikanter Unterschied).

Association“ sehen eine Therapie mit ASS nur bei Patientinnen mit hohem (> 20 %) und mäßig erhöhtem (10-20%), nicht jedoch bei gering erhöhtem kardiovaskulärem 10-Jahres-Risiko (<10%) vor (5). Dagegen legen die Ergebnisse der „Women's Health Study“ nahe, jede Frau ab dem 65. Lebensjahr zu behandeln, obwohl zwei Drittel dieser 4.097 Frauen nur ein geringfügig höheres Risiko aufwiesen, denn der Anteil der Studienteilnehmerinnen mit einem kardiovaskulären Risiko > 10 % betrug insgesamt lediglich 4 % (1.595 Frauen). Dies lässt darauf schließen, dass auch Frauen mit einem gering erhöhten kardiovaskulären Risiko ab einem Lebensalter von 65 Jahren von ASS profitieren. Daher kann bei Beachtung der Therapierisiken, insbesondere der Blutungskomplikationen und der sich daraus ergebenden Kontraindikationen, bei Frauen > 65 Jahren eine Empfehlung für niedrig dosiertes ASS ausgesprochen werden.

Herzlichst  
Ihr

Literatur

1. EUROASPIRE II Study Group Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries; principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme. Eur Heart J 2001;22:554-572.
2. Kojda G, D Hafner, M Behne, M Wilhelm: *Pharmakologie Toxikologie Systematisch*. Bremen, London, Boston, UNI-MED AG, 2002, pp 1-987.
3. 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.
4. Eidelman RS, Hebert PR, Weisman SM, Hennekens CH. An update on aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease. Arch Intern Med 2003;163:2006-2010.
5. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, 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. HOT Study Group. Lancet 1998;351:1755-1762.
6. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. N Engl J Med 2005;352:1293-1304.