

Lågdos-ASA bör inte ges som primärprevention

Risken större än nytta – också vid hög risk för hjärt-kärlsjukdom

JAN HÅKANSSON, distriktsläkare, Krokoms hälsocentral
jan.hakansson@jll.se

ANDERS HERNBORG, distriktsläkare, Hyltebruks vårdcentral
anders.hernborg@thalland.se



Acetylsalicylsyra (ASA) var en av de första stora moderna kommersiella framgångarna på det farmakologiska området. Det introducerades för mer än hundra år sedan (1899) under varunamnet Aspirin och lade grunden för dåvarande färgtillverkaren Bayers fortsatta expansion som läkemedelsföretag.

Det skulle dröja till 1970-talet innan man kunde kartlägga ASA:s verkningsmekanism på trombocyter och därmed utnyttja den välkända biverkningen – ökad blödningsbenägenhet – terapeutiskt för att minska risken för tromboemboliska händelser. Flera prövningar kunde påvisa att risken för ny hjärtinfarkt eller stroke minskade för patienter som haft sådana händelser, och efter flera år av kontrovers införlivades ASA i riktlinjer för sekundärprevention. Tanken väcktes också att personer utan manifesterad hjärt-kärlsjukdom skulle kunna minska sin risk för allvarlig hjärt-kärlsjukdom på samma sätt.

Ett antal sådana prövningar har gjorts de senaste decennierna, där nu flera metaanalyser publicerats, varav en i Läkartidningen [1-4]. Metaanalyserna har med olika inklusionskriterier analyserat i stort sett samma studier, där främst sex stora randomiserade placebokontrollerade studier med totalt nästan 100 000 deltagare varit centrala. Slutsatserna i metaanalyserna har varit likartade med små variationer.

Den metaanalys som väger tyngst är den senaste, som gjorts av Antithrombotic Trialists' Collaboration (ATT) [1]. I denna har man haft tillgång till data på individnivå, och man har därför kunnat göra subgruppsanalyser. ATT gör regelbundna uppdateringar av studier som gjorts med trombocytaktiva läkemedel, där studier med ASA utgör majoriteten.

Den senaste metaanalysen fokuserar på studier med ASA som primärprevention, dvs till personer utan känd hjärt-kärlsjukdom, jämfört med sekundärprevention. Den närmast föregående metaanalysen fokuserade på studier med ASA huvudsakligen som sekundärprevention till patienter med hög risk [5].

ASA som sekundärprevention

I studier som ATT klassat som sekundärpreventiva är den relativa riskminskningen för hjärtinfarkt i medeltal 20 procent (95 procents konfidensintervall [KI] 12–27 procent), för stroke

»... väcker tanken att nyttan av lågdos-ASA är som störst närmaste tiden efter en hjärtinfarkt/stroke och därefter avtar.«

19 procent (95 procents KI 8–29 procent) och för vaskulär död 9 procent (95 procents KI 0–18 procent). Den absoluta riskminskningen beror på studiepopulationens absoluta risk och hur länge studierna pågått.

I de sekundärpreventiva studier ATT analyserat var i medeltal den absoluta riskminskningen för hjärtinfarkt 1,00 per 100 patientår, för stroke 0,46 per 100 patientår och för vaskulär död 0,29 per 100 patientår. Riskminskningen för någon kardiovaskulär händelse var 1,49 per 100 patientår. Den ökade risken för blödning har inte redovisats i alla studierna, men där det gjorts är den avsevärt mindre än riskminskningen för hjärt-kärlhändelser; se även Tabell I.

I metaanalysen från 2002 [5] har man särskilt redovisat effekten av lågdos-ASA under den första månaden efter en inträffad hjärtinfarkt eller stroke, och där framgår att både risken och riskminskningen med lågdos-ASA är mycket påtaglig redan under den första månaden, vilket väcker tanken att nyttan av lågdos-ASA är som störst närmaste tiden efter en hjärtinfarkt/stroke och därefter avtar.

ASA som primärprevention

Vid primärprevention behandlas en »frisk« människa (oftast med riskfaktorer) för att minska risken för en oönskad händelse. Toleransen för biverkningar i denna situation är lägre än då det gäller en person som redan är »sjuk«. Liknelsen med den låga toleransen för biverkningar vid vaccination av friska barn ligger nära.

I de sex studier som ATT klassat som primärpreventiva är den relativa riskminskningen i samma storleksordning som i de sekundärpreventiva för hjärtinfarkt (18 procent; 95 procents KI 10–25 procent), men lägre och inte statistiskt signifikant för stroke (5 procent; 95 procents KI –6–15 procent) och kardiovaskulär död (3 procent; 95 procents KI –9–13 procent).

Den absoluta riskminskningen är avsevärt mindre i de primärpreventiva studierna än i de sekundärpreventiva, motsvarande 0,06 per 100 patientår för hjärtinfarkt, 0,01 per 100 patientår för stroke och 0,01 per 100 patientår för kardiovaskulär död. Riskminskningen för någon kardiovaskulär händelse är 0,07 per 100 patientår; se Tabell I.

För stroke noteras att risken för ischemisk stroke minskar med ASA-behandling, men risken för hemorragisk stroke ökar. Risken för dödlig stroke ökar med ASA-behandling, men ingen av skillnaderna på strokesidan är statistiskt signifikant. När den minskade risken för hjärt-kärlhändelser är så pass li-

■ sammanfattat

Acetylsalicylsyra (ASA) i lågdos (75–160 mg) används för att förebygga arteriella trombotiska händelser både hos personer med förhöjd risk för hjärt-kärlsjukdom men utan känd sådan sjukdom (primärprevention) och hos personer med känd kärlsjukdom (sekundärprevention).

Vinsten med behandlingen måste alltid vägas mot risken för biverkningar i form av allvarliga blödningar. Aktuella data talar för att vinsten överväger i de flesta fall av sekundärprevention, medan motsatsen gäller vid primärprevention.

TABELL 1. Relativ och absolut riskminskning (95 procents konfidensintervall [KI] anges inom parentes) för allvarliga hjärt–kärlhändelser vid sekundär- och primärprevention med lågdos-ASA jämfört med placebo [2].

	Hjärtinfarkt	Stroke	Kardiovaskulär död	Någon kardiovaskulär händelse
Sekundärprevention, relativ riskminskning, procent	20 (12–27)	19 (8–29)	9 (0–18)	
Sekundärprevention, absolut riskminskning per 100 patientår	1,00	0,46	0,29	1,49
Primärprevention, relativ riskminskning, procent	18 (10–25)	5 (–6–15) ns	3 (–9–13) ns	
Primärprevention, absolut riskminskning per 100 patientår	0,06	0,01	0,01	0,07

ten som den är vid primärprevention, blir det högst relevant att ta hänsyn till risken för allvarliga blödningar med lågdos-ASA. ATT-metaanalysen har beräknat risken för allvarliga blödningar (major bleeds) till 0,03 per 100 patientår, en siffra som ligger nära de vinster som kan tillskrivas lågdos-ASA vid hjärt–kärlsjukdomar.

Olika subgrupper

Kön. I en av metaanalyserna [3] av primärpreventiva studier framkommer att män tycks ha en något minskad risk för hjärtinfarkt men inte stroke och att kvinnor tycks ha en något minskad risk för stroke men inte hjärtinfarkt. ATT anser däremot att en könsskillnad trots en sådan tendens i de primärpreventiva studierna är osannolik. Man argumenterar bla att skillnaderna är små och att någon sådan heterogenitet inte kan påvisas i de sekundärpreventiva studierna med ASA. En skillnad skulle även vara biologiskt svärförklarad. Den största primärpreventiva studien med kvinnor kan dock kritiserats för att ha använt en för låg dos – 100 mg ASA varannan dag [6].

Ålder. ATT har i sin analys bedömt om det finns skillnader i de primärpreventiva studierna mellan personer under respektive över 65 år. Som väntat har de äldre en högre risk än de yngre, men den relativa riskminskningen med lågdos-ASA är likartad i storlek, och effekten är inte signifikant i någon av åldersgrupperna. Risken för blödning som biverkan är därtill större för äldre.

Högrisk kontra lågrisk. ATT har också klassificerat studiedeltagarna i de primärpreventiva studierna efter deras totala beräknade risk. Inte heller här kan man se att någon särskild riskgrupp skulle ha signifikant nytta av lågdos-ASA. Det är till och med så att bland dem med högst risk drabbades fler av de ASA-behandlade än av de med placebo av någon hjärt–kärlhändelse – det var dock ganska få deltagare som klassades i den högsta riskgruppen.

Ett annat intressant samband lyckas man också få fram genom att man har tillgång till individdata från de ingående studierna. Den ökade risken för blödningsbiverkan av ASA har i tidigare metaanalyser ansetts vara lika stor hos studiedeltagarna. I ATT-analysen får man emellertid fram att riskfaktorerna för blödning är väsentligen desamma som för ischemiska hjärt–kärlhändelser. Personer med högre risk för hjärt–kärlsjukdom har alltså även en högre risk att få blödningskomplikation av ASA, en risk som således balanserar en eventuell marginell vinst på den ischemiska sidan.

Diabetes. I många riktlinjer för diabetes rekommenderas fortsatt ASA som primärprevention till dem som förutom diabetes även har andra riskfaktorer [7, 8]. Resonemanget bygger på att de som har särskilt hög risk också har mest att vinna på att minska risken genom multipla åtgärder och att den relati-

va riskminskningen är densamma som för andra kategorier.

I sin näst sista uppdatering från 2002 konstaterade ATT att en sammanställning av subgruppen med diabetes i dittills publicerade blandade studier tycktes ha mindre nytta av ASA än hela gruppen (relativ, icke-signifikant riskreduktion 7 procent för diabetiker jämfört med 22 procent för hela gruppen) [5]. Under 2008 har två ASA-studier med enbart diabetiker publicerats: en skotsk studie med diabetiker utan känd hjärtsjukdom men med perifer kärlsjukdom [9] och en japansk med patienter utan tidigare ischemisk hjärtsjukdom eller stroke [10]. Ingen av studierna kunde påvisa gynnsam effekt av ASA.

Frågan om ASA ska rekommenderas till diabetiker som primärprevention är fortfarande trots detta kontroversiell. Det är därför intressant att notera att ASA-profylax som primärprevention inte rekommenderas i Socialstyrelsens aktuella förslag till nationella riktlinjer för diabetes [11]. Samma bedömning görs i Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer för förebyggande av aterosklerotisk hjärt–kärlsjukdom från 2006 [12].

Perifer arteriell sjukdom. I många riktlinjer för behandling av perifer arteriell sjukdom rekommenderas lågdos-ASA, i regel med motiveringen att patienter med symtom på aterosklerotisk kärlsjukdom har hög risk för ischemisk hjärt- eller cerebrovaskulär sjukdom. Evidensen för rekommendationen är svag, enligt en nyligen publicerad metaanalys [13], och i en nyligen presenterad men ännu inte publicerad studie av patienter med asymtomatisk perifer kärlsjukdom med ankel–armindex <0,95 (Aspirin for asymptomatic atherosclerosis) notades ingen gynnsam effekt på ischemiska händelser, men däremot en påtagligt ökad blödningsproblematik.

Hypertoni. I ATT-metaanalysen av de primärpreventiva studierna har patienter med respektive utan hypertoni likartad relativ riskminskning av de kardiovaskulära händelserna. En systematisk översikt från 2004 konkluderar att lågdos-ASA inte kan rekommenderas för primärprevention till patienter med högt blodtryck, eftersom riskerna för allvarliga blödningar uppväger vinsterna [14]. I de sekundärpreventiva studierna omfattande personer med både känd kärlsjukdom och högt blodtryck är däremot nyttan med lågdos-ASA betydligt större än riskerna.

Förändrad epidemiologi

I Sverige – liksom flera andra västländer – har risken för både insjuknande och död i allvarliga hjärt–kärlsjukdomar minskat väsentligt [15]. Förändrade levnadsvanor och intensivare behandling av riskfaktorer, men också andra okända faktorer, kan ha betydelse [16]. Flera av de primärpreventiva studierna gjordes under 1980- och 1990-talen, vilket kan ha betydelse, eftersom risken för både insjuknande och död i allvarlig hjärt–kärlsjukdom minskat kraftigt de senaste decennierna.

»En enkel tumregel blir alltså: ja till ASA som sekundärprevention, nej som primärprevention. Tumregler har naturligtvis alltid begränsningar.«

Därmed kan nyttan med såväl ASA som andra interventioner tänkas vara mindre i dag än då några av de primärpreventiva ASA-studierna gjordes.

Slutsats

ASA (75–160 mg) som sekundärprevention är väldokumenterat för personer med genomgången hjärtinfarkt eller TIA/stroke; den relativa riskminskningen ligger i storleksordningen 20 procent. Den absoluta riskminskningen för någon kardiovaskulär händelse är 1,49 per 100 patientår, och ASA bör därför erbjudas alla som haft hjärtinfarkt eller stroke om inte kontraindikationer finns.

Hur länge behandlingen ska pågå är däremot osäkert – merparten av de sekundärpreventiva studierna har pågått mindre än 3 år och den största nyttan av ASA tycks föreligga under de första månaderna [5].

Nyttan av ASA som primärprevention balanserar däremot inte risken att drabbas av allvarliga blödningar och bör därför inte rekommenderas. Detta gäller även personer med diabetes utan manifest kärlsjukdom och möjligen också för patienter med perifer aterosklerotisk sjukdom.

En enkel tumregel blir alltså: ja till ASA som sekundärpre-

vention, nej som primärprevention. Tumregler har naturligtvis alltid begränsningar. Några gränfall som kräver allmänmedicinskt förnuft och god patientkommunikation är:

- När är risken för hjärtinfarkt/ischemisk stroke så stor att primärprevention med lågdos-ASA trots allt är motiverad?
- När är blödningsproblematiken vid sekundärprevention så påtaglig att patienten har mer att förlora än att vinna på medicineringsen?

Vår bedömning är att den första frågan delvis är besvarad i ATT-analysen, där man såg att inte ens de som hade högst risk vid primärprevention hade säker nytta av lågdos-ASA och därtill också ökad risk för blödningsproblem. Den andra frågan är svårare att besvara generellt: om det är ventrikel-duodenalulkus som är problemet, har protonpumpshämmare en skyddande effekt vid samtidig användning av ASA. Frågan måste vägas mot hur stark indikationen för ASA-behandling bedöms vara; dessutom måste hänsyn tas till polyfarmaciproblematik om ytterligare ett läkemedel för kontinuerlig användning ska läggas till.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

■ *Jan Håkansson är ordförande och Anders Hernborg medlem i SFAM.L (Svensk förening för allmänmedicin; läkemedelsrådet). Jan Håkansson är medlem i Jämtlands läns läkemedelskommitté, och Anders Hernborg är informationsläkare i Hallands läns läkemedelskommitté.*

REFERENSER

1. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. 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.
2. Patrono C, García Rodríguez LA, Landolfi R, Baigent C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med*. 2005;353:2373-83.
3. Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown DL. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2006;295:306-13.
4. Moote T. Acetylsalicylsyra förhindrar inte hjärt-kärlsjukdom. Klent vetenskapligt stöd för behandlingsriktlinjer, visar primärpreventiva studier. *Läkartidningen*. 2006;103:2732-6.
5. Antithrombotic Trialists' Coopera-
6. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2005;352:1293-304.
7. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GI, Clark NG, Costa F, Eckel R, et al. Primary prevention of cardiovascular disease in people with diabetes mellitus; a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2007; 30:162-72.
8. American Diabetes Association. Summary of revisions for the 2009 clinical practice recommendations. *Diabetes Care*. 2009;32 (Suppl 1):S3-5.
9. Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R, et al. Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes Study Group; Diabetes Registry Group; Royal College of Physicians Edinburgh. The Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ*. 2008;337:a1840. doi: 10.1136/bmj.a1840.
10. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, Uemura S, Kanauchi M, Doi N, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;300(18):2134-41.
11. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för diabetesvården, beslutsstöd för prioriteringar 2009 – preliminär version. Stockholm: Socialstyrelsen; 2009.
12. Förebyggande av arteriosklerotisk hjärt-kärlsjukdom. Uppsala: Information från Läkemiddelsverket. 2006;17(3):16-95.
13. Berger JS, Krantz MJ, Kittelson JM, Hiatt WR. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2009;301(18):1909-19.
14. Lip GYH, Felmeden DC. Antiplatelet agents and anticoagulants for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3):CD003186.
15. Folkhälsorapport 2009. Stockholm: Socialstyrelsen; 2009. <http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2009/2009-126-71>
16. Hardoon SL, Whincup PH, Lennon LT, Wannamethee SG, Capewell S, Morris RW. How much of the recent decline in the incidence of myocardial infarction in British men can be explained by changes in cardiovascular risk factors? *Circulation*. 2008;117:598-604.

Dela med dig av dina erfarenheter

Kommentera artiklarna i *Läkartidningen* direkt på Lakartidningen.se

Utmanande saklig
Läkartidningen