

Acetylsalicylsyra förhindrar inte hjärt-kärlsjukdom

Klent vetenskapligt stöd för behandlingsriktlinjer, visar primärpreventiva studier



THOMAS MOOE, docent, överläkare, område medicin, Östersunds sjukhus; FoU-enheten, Jämtlands läns landsting
thomas.mooe@medicin.umu.se

Med primär prevention av kardiovaskulär sjukdom avses åtgärder för att förhindra att hjärt-kärlhändelser, vanligen hjärtinfarkt eller stroke, inträffar hos personer utan tidigare känd kardiovaskulär sjukdom. Erfarenheten visar att användningen av acetylsalicylsyra (ASA) på primärpreventiv indikation skiljer sig en hel del mellan doktorer såväl inom primärvård som inom slutenvård. Skall hypertoniker behandlas? Diabetiker? Kvinnor? Äldre? Hur stor är blödningsrisken vid ASA-behandling? På senare tid har studier publicerats inom flera av dessa områden, vilket ökat möjligheten att bedöma nyttan av ASA-behandling [1-3].

Syftet med denna artikel är att sammanfatta den kunskap som idag finns om ASAs roll som primärpreventiv behandling hos såväl kvinnor som män.

För att få en komplett bild av den evidens som finns inom det primärpreventiva området gjordes en litteratursökning. Följande MeSH-termer (medical subject headings) användes: aspirin AND cardiovascular disease AND (randomized controlled trial OR controlled clinical trial OR random allocation). Tidigare översikter granskades. Kriterierna för att inkludera en studie var:

- randomisering mellan ASA och kontroll, och uppföljning minst ett år
- <10 procent av patienterna fick ha känd kardiovaskulär sjukdom
- resultat avseende hjärtinfarkt, stroke, mortalitet och blödningskomplikationer fanns redovisade.

Sex studier uppfyllde dessa kriterier [2, 4-8]. Jämfört med de senaste översikterna av ASA och primär prevention [9-11] hade en studie tillkommit med väsentliga data om kvinnor [2].

De aktuella studierna uppvisade stora skillnader i effekt avseende kardiovaskulär prevention, i synnerhet när det gäller förebyggande av hjärtinfarkt, där en tidigare sammanställning redovisat signifikant heterogenitet [9]. Trots detta har tidigare översikter regelmässigt presenterat metaanalyser där samtliga data inkluderats. Detta innebär att man bortsett från stora skillnader i de studerade populationerna.

Nedan redovisas endast originaldata från respektive studie för att ge läsaren en bild av de skillnader som finns. För att underlätta bedömningen av och jämförelser mellan studier har effektmåten (hjärtinfarkt, stroke etc) genomgående räknats om till absoluta tal respektive procentenheter. Även relativ risk anges med 95 procents konfidensintervall. Vid signifikanta (och nästan signifikanta) resultat har det antal personer som behöver behandlas under 5 år för att en händelse skall undvikas

»Blödningsrisken måste också beaktas. I en aktuell studie som använde sig av epidemiologiska data för att värdera nyttan av ASA vid primärprevention hos personer ≥ 70 år konkluderades att risken för blödning var större än nyttoeffekten ...«

(number needed to treat, NNT/5 år) eller en blödningskomplikation inträffa (number needed to harm, NNH/5 år) beräknats.

Redovisningen av blödningskomplikationer är av varierande kvalitet i de olika studierna. Nedan redovisas i första hand blödningsningar som respektive författare med varierande definition angivit som allvarliga.

Randomiserade studier

British male doctors' trial (BMD). Denna öppna studie publicerades 1988 [4]. Cirka 20 000 brittiska manliga läkare tillfrågades, och efter exklusioner återstod 5 139, varav två tredjedelar randomiserades till ASA och en tredjedel till ingen behandling.

Physicians' health study (PHS). I denna dubbelblinda, placebokontrollerade studie som publicerades 1989 utgick man från cirka 260 000 amerikanska manliga, medelålders läkare. Av dessa var 60 000 villiga att delta, men 26 000 exkluderades av olika skäl [12]. Under 18 veckors inkörningsperiod (run-in) exkluderades ytterligare 11 000 doktorer på grund av dålig ordinationsföljsamhet, biverkningar m m. Slutligen randomiserades 22 071 selekterade medelålders doktorer [5].

Thrombosis prevention trial (TPT). I denna brittiska studie granskades initialt uppgifter om 135 000 manliga patienter

SAMMANFATTAT

Ett flertal riktlinjer för behandling med acetylsalicylsyra (ASA) för primär prevention av kardiovaskulär sjukdom har publicerats. Om 10-årsrisken för koronarsjukdom är över 6-10 procent rekommenderas behandling. Detta gäller t ex för många diabetiker, hypertoniker och för en stor del av såväl män som kvinnor över 70 år.

Nya data visar ingen kliniskt relevant förebyggande effekt vid ASA-behandling av kvinnor. Epidemiologiska data vi-

sar att blödningskomplikationer kan neutralisera vinsten av att behandla äldre med ASA.

I randomiserade primärpreventiva ASA-studier har primärt effektmått inte utfallit signifikant, och ingen koppling ses mellan högre risk för koronarsjukdom och påvisad nytta av behandlingen. Ingen säker evidens kan påvisas för nyttan av att behandla kvinnor, diabetiker, hypertoniker eller äldre med ASA i primärpreventivt syfte.

från 138 praktiker inom Medical Research Council [6]. Studien är dubbelblind och placebokontrollerad med s k faktoriell design, där antingen ASA eller warfarin i låg dos eller en kombination av ASA och warfarin jämfördes med placebo. Efter exklusioner (hjärtsjukdom, ulkus etc) inviterades 93 446 patienter; 61 422 infann sig. Dessa riskvärderades enligt en tidigare utvecklade metod som inkluderade rökning, hereditet, kroppsmasseindex, blodtryck, total kolesterol och fibrinogen. Därefter inkluderades 5 085 män med högst risk (20–25 procent av samtliga). Studien publicerades 1998. I datasammanställningen nedan har endast resultat som gäller ASA jämfört med placebo tagits med.

Hypertension optimal treatment trial (HOT). Denna studie med dubbelblind, placebokontrollerad design (avseende ASA/placebo) publicerades 1998 och inkluderade 18 790 män och kvinnor med hypertoni och diastoliskt blodtryck mellan 100 och 115 mm Hg [7]. Patienterna rekryterades från 26 olika länder.

Primary prevention project (PPP). Genom screening inom primärvården i Italien inkluderades 4 495 patienter, minst 50 år gamla och med minst en kardiovaskulär riskfaktor. Riskfaktorer var ålder ≥ 65 år, hypertoni ≥ 160 mm Hg systoliskt eller ≥ 95 mm Hg diastoliskt, total kolesterol $\geq 6,4$ mmol/l, diabetes, kroppsmasseindex ≥ 30 kg/m² och hereditet för hjärtinfarkt (en förstagrads släkting drabbad före 55 års ålder). Studien publicerades 2001 och var öppen utan placebo [8]. En subgruppsanalys avseende de diabetiker som inkluderades publicerades 2003 [1].

Women's health study (WHS). Efter en invitation till 1,7 miljoner kvinnor erhöles enkätsvar från 453 787, varav 65 169 var intresserade av att delta. Efter en 3-månaders inkörningsperiod med placebo återstod 39 876 kvinnor med god ordinationsföljksamhet. Studien var dubbelblind, placebokontrollerad och publicerades i mars 2005 [2].

Resultat visar liten behandlingseffekt och stor blödningsrisk
Sammanfattande data avseende studiekarakteristika och resultat presenteras i Tabell I och II. De tre först genomförda

FAKTA Förkortningar

BMD	British male doctors' trial
PHS	Physicians' health study
TPT	Thrombosis prevention trial
HOT	Hypertension optimal treatment trial
PPP	Primary prevention project
WHS	Women's health study
NNT/NNH 5 år	Number needed to treat/Number needed to harm per 5 år
	Dvs: Antalet individer som behöver behandlas i 5 år för att en händelse skall undvikas/inträffa

FAKTA Studieresultat

- I sex randomiserade studier med totalt 92 911 deltagare, varav 51 342 kvinnor, har den primärpreventiva effekten av acetylsalicylsyra avseende kardiovaskulär sjukdom värderats.
- Primärt effektmått utföll inte signifikant i någon studie (tysta infarkter var inkluderade i HOT-studien).
- Genomgående sågs en signifikant ökning av allvarlig blödning och ulkus.
- Metaanalyser av de randomiserade studierna redovisar främst en signifikant reduktion av relativ risk för hjärtinfarkt hos män.
- Metaanalysernas resultat är beroende av utfallet i PHS, en studie med selekterade, medelålders, manliga amerikanska läkare.
- Ingen enskild studie och ingen metaanalys har påvisat signifikant effekt av att behandla diabetiker med acetylsalicylsyra primärpreventivt.

FAKTA Riktlinjer

- Primärpreventiv behandling med acetylsalicylsyra rekommenderas vid hög kardiovaskulär risk; dessa riktlinjer baseras dock på metaanalyser där påvisad riskreduktion är beroende av resultatet i en lågriskpopulation.
- Utfärdade rekommendationer för primärpreventiv behandling av diabetiker baseras på två subgruppsresultat och ett icke-signifikant resultat från en studie som till stor del var sekundärpreventiv.

TABELL I. Karakteristika för samtliga randomiserade, primärpreventiva studier av behandling med acetylsalicylsyra (ASA) mot kardiovaskulär sjukdom. CHD = koronarsjukdom, inkluderar koronar död och icke-letal hjärtinfarkt; CVD = kardiovaskulär sjukdom, inkluderar kardiovaskulär död, icke-letal hjärtinfarkt och icke letal stroke; CV-död = kardiovaskulär död.

Studie	Studie					
	BMD	PHS	TPT	HOT	PPP	WHS
Antal patienter	5 139	22 071	2 540	18 790	4 495	39 876
ASA/kontroll	3 429/1 710	11 037/11 034	1 268/1 272	9 399/9 391	2 226/2 269	19 934/19 942
Kvinnor, procent	0	0	0	47	58	100
Riskenivå CHD/CVD, 10-årsrisk, procent	9/13	5/7	14/17	4/10	3,4/8	1,5/2,6
ASA-dos	500 mg × 1	320 mg ¹	75 mg × 1	75 mg × 1	100 mg × 1	100 mg ¹
Uppföljningstid, år	5,8	5,0	6,8	3,8	3,6	10,1
Primärt effektmått	CVD	CV-död	CHD	CVD	CVD	CVD
Ålder, år (procent)	<60 (47)	Medel 53	Medel 57	Medel 61	Medel 64	Medel 55
	60–69 (39)	Variationsvidd:	Variationsvidd:	Variationsvidd:	<60 (29)	45–54 (60)
	70–79 (14)	40–84	45–69	50–80	60–69 (45)	55–64 (30)
					70–79 (24)	≥ 65 (10)
Diabetes, procent	2	2	Inte angivet	8	17	3
Hypertoni, procent	10	9	26	100	68	26
Tidigare CVD	4	Inte angivet	Inte angivet	9	Inte angivet	Inte angivet

¹ Varannan dag

TABELL II. Resultat för samtliga randomiserade, primärpreventiva studier av behandling med acetylsalicylsyra (ASA) mot kardiovaskulär sjukdom. CHD = koronarsjukdom, inkluderar koronar död och icke-letal hjärtinfarkt; CVD = kardiovaskulär sjukdom, inkluderar kardiovaskulär död, icke-letal hjärtinfarkt och icke-letal stroke; CV-död = kardiovaskulär död; RR = relativ risk; KI = konfidensintervall.

Studie	Effektmått	ASA/ej ASA, antal (%)	RR (95 % KI)	P	NNT/NNH, 5 år
<i>BMD</i>	Primärt effektmått: CVD	289 (8,4)/147 (8,6)	1,02 (0,82; 1,27)	Icke-signifikant	
	Alla hjärtinfarkter	169 (4,9)/88 (5,2)	0,96 (0,73; 1,24)	Icke-signifikant	
	Alla stroke	91 (2,6)/39 (2,3)	1,17 (0,8; 1,71)	Icke-signifikant	
	Hemorragiskt stroke	13 (0,38)/6 (0,35)	1,08 (0,41; 2,85)	Icke-signifikant	
	Alla dödsfall	270 (7,9)/151 (8,8)	0,88 (0,72; 1,09)	Icke-signifikant	
	Allvarlig blödning	Inte angivet	Inte angivet	Inte angivet	
	Ulkus	88 (2,6)/28 (1,6)	1,57 (inte angivet)	<0,05	118
<i>PHS</i>	Primärt effektmått: CV-död	81 (0,7)/83 (0,8)	0,96 (0,62; 1,54)	Icke-signifikant	
	Alla hjärtinfarkter	139 (1,3)/239 (2,2)	0,56 (0,45; 0,70)	<0,00001	111
	Alla stroke	119 (1,08)/98 (0,89)	1,22 (0,93; 1,59)	Icke-signifikant	
	Hemorragiskt stroke	23 (0,21)/12 (0,11)	1,92 (0,95; 3,86)	0,06	1 003
	Alla dödsfall	217 (2,0)/227 (2,1)	0,96 (0,80; 1,14)	Icke-signifikant	
	Allvarlig blödning	48 (0,4)/28 (0,3)	1,71 (1,09; 2,69)	0,02	552
	Ulkus	169 (1,5)/138 (1,3)	1,22 (0,98; 1,53)	0,08	356
<i>TPT</i>	Primärt effektmått: CHD	83 (6,5)/107 (8,4)	0,76 (0,57; 1,03)	>0,05	72
	Alla hjärtinfarkter	Inte angivet	Inte angivet	Inte angivet	
	Alla stroke	18 (1,4)/26 (2,0)	0,69 (0,38; 1,27)	Icke-signifikant	
	Hemorragiskt stroke	3 (0,24)/2 (0,16)	1,51 (0,25; 9,03)	Icke-signifikant	
	Alla dödsfall	113 (8,9)/110 (8,6)	1,03 (0,79; 1,36)	Icke-signifikant	
	Allvarlig blödning ¹	21 (1,7)/9 (0,7)	Inte angivet	Inte angivet	144
	Ulkus	Inte angivet	Inte angivet	Inte angivet	
<i>HOT</i>	Primärt effektmått: CVD	315 (3,4)/368 (3,9)	0,85 (0,73; 0,99)	0,03	135
	CVD + tysta hjärtinfarkter	388 (4,1)/425 (4,5)	0,91 (0,79; 1,04)	0,17	
	Alla hjärtinfarkter	82 (0,9)/127 (1,4)	0,64 (0,49; 0,85)	0,002	159
	Alla hjärtinfarkter (tysta hjärtinfarkter inkluderade)	157 (1,7)/184 (2,0)	0,85 (0,69; 1,05)	Icke-signifikant, 0,13	
	Alla stroke	146 (1,6)/148 (1,6)	0,99 (0,78; 1,24)	Icke-signifikant	
	Hemorragiskt stroke	14 (0,2)/15 (0,2)	0,93 (0,45; 1,93)	Icke-signifikant	
	Alla dödsfall	284 (3,0)/305 (3,2)	0,93 (0,79; 1,09)	Icke-signifikant	
	Allvarlig blödning	129 (1,4)/70 (0,7)	1,8 (inte angivet)	<0,001	121
	Ulkus	Inte angivet	Inte angivet	Inte angivet	
<i>PPP</i>	Primärt effektmått: CVD	45 (2,0)/64 (2,8)	0,71 (0,48; 1,04)	>0,05	84
	Alla hjärtinfarkter	19 (0,8)/28 (1,2)	0,69 (0,38; 1,23)	Icke-signifikant	
	Alla stroke	16 (0,7)/24 (1,1)	0,67 (0,36; 1,27)	Icke-signifikant	
	Hemorragiskt stroke	2 (0,1)/3 (0,1)	0,67 (inte angivet)	Icke-signifikant	
	Alla dödsfall	62 (2,8)/78 (3,4)	0,81 (0,58; 1,13)	Icke-signifikant	
	Allvarlig blödning	24 (1,1)/6 (0,3)	4,1 (inte angivet)	0,0008	89
	Ulkus	Inte angivet	Inte angivet	Inte angivet	
<i>WHS</i>	Primärt effektmått: CVD	477 (2,4)/522 (2,6)	0,91 (0,80; 1,03)	Icke-signifikant	
	Alla hjärtinfarkter	198 (1,0)/193 (1,0)	1,02 (0,84; 1,23)	Icke-signifikant	
	Alla stroke	221 (1,1)/266 (1,3)	0,83 (0,69; 0,99)	0,04	895
	Hemorragiskt stroke	51 (0,3)/41 (0,2)	1,24 (0,82; 1,87)	Icke-signifikant	
	Alla dödsfall	609 (3,1)/642 (3,2)	0,95 (0,85; 1,06)	Icke-signifikant	
	Allvarlig blödning	127 (0,6)/91 (0,5)	1,40 (inte angivet)	0,02	1 119
	Ulkus	542 (2,7)/413 (2,1)	1,32 (1,16; 1,50)	<0,001	312

¹ »Major« och »intermediate«.

studierna inkluderade endast män, medan den senast publicerade inkluderade endast kvinnor. 10-årsrisken för kardiovaskulär sjukdom respektive för koronarsjukdom varierade kraftigt mellan studierna, 2,6–17 procent respektive 1,5–14 procent. Lägst var risken i WHS, högst i TPT. Medelåldern var relativt låg, och andelen patienter över 70 år var liten. Ande-

len diabetiker var låg; högst andel (17 procent) i PPP. I HOT hade 9 procent av deltagarna haft en tidigare kardiovaskulär händelse. Ingen av studierna uppnådde signifikans avseende det primära effektmåttet i respektive studie, flera av studierna låg dock nära sedvanlig signifikansnivå.

I HOT var primärt effektmått signifikant om man bortser

från tysta infarkter. WHS undantagen (endast kvinnor) tycks ASA ha en gynnsam effekt endast vad gäller prevention av hjärtinfarkt. Den absoluta effekten var liten, och dessutom är resultaten motstridiga eftersom ingen effekt sågs i BMD.

Resultaten i de studier som rapporterade en förebyggande effekt visar att mellan 70 (TPT) och 160 (HOT) patienter behöver behandlas i 5 år för att undvika en symtomgivande hjärtinfarkt. De som behandlas utsätts samtidigt för ökad risk för allvarlig blödning (ofta definierad som transfusionskrävande) och ulkus med NNH/5 år inom området 90–550 respektive 120–360. Ingen förebyggande effekt vad gäller stroke kunde påvisas i de studier som inkluderade män. Den största av dessa studier (PHS) visade även en tendens till ökad risk för hemorragiskt stroke (P=0,06).

WHS sekundära effektmått visar att medelålders kvinnor som ASA-behandlas sannolikt får en liten förebyggande effekt vad gäller stroke (NNT/5 år 895) men inte avseende hjärtinfarkt. De får samtidigt en ökad risk för allvarlig blödning (NNH/5 år 1 119) och ulkus (NNH/5 år 312).

Ingen av studierna påvisade någon effekt vad gäller total mortalitet.

Resultat i subgrupper. I PHS sågs bättre effekt av ASA dels hos äldre, dels hos patienter med låg kolesterolnivå. Blodtrycksnivå respektive diabetes påverkade inte resultatet. I TPT sågs bättre effekt vid lägre ålder och vid lägre blodtryck, medan kolesterolnivå inte hade någon betydelse [13].

HOT redovisade sämre effekt hos kvinnor men ingen inverkan av ålder [14] eller diabetes. Diabetiker angavs ha samma effekt av ASA som övriga deltagare i HOT, men någon mer detaljerad redovisning ges inte [7].

I PPP sågs sämre effekt hos diabetiker (n=1 031) [1]. Kardiovaskulära händelser (primärt effektmått) inträffade hos 3,9 procent i ASA-gruppen jämfört med 4,3 procent i kontrollgruppen, en icke-signifikant skillnad (relativ risk [RR] 0,90; 95 procents konfidensintervall 0,50–1,62). För icke-diabetiker var motsvarande utfall 1,6 procent jämfört med 2,7 procent, en signifikant skillnad med färre händelser hos ASA-behandlade (RR 0,59; 95 procents konfidensintervall 0,37–0,94). ASA-behandlade diabetiker drabbades dessutom av signifikant fler allvarliga blödningar (10 jämfört med 1, P=0,007, NNH/5 år=42).

I WHS sågs bättre effekt hos äldre (≥65 år), vid lägre kroppsmasseindex, vid högre blodtryck och vid högre lipidnivåer. I denna studie analyserades även eventuell inverkan av deltagarnas risknivå vad gäller koronarsjukdom respektive antal riskfaktorer för kardiovaskulär sjukdom. Den genomsnittliga risknivån var låg, men subgruppsanalysen avseende risknivåns inverkan visade ingen bättre effekt hos de 1 100 kvinnor som hade en 10-årsrisk för koronarsjukdom över 10 procent (RR 1,06; 95 procents konfidensintervall 0,74–1,52; P=0,74). Inte heller kvinnor med ≥3 kardiovaskulära riskfaktorer fick bättre förebyggande effekt än med placebo (RR 1,07; 95 procents konfidensintervall 0,80–1,42; P=0,66).

Behandlingsrekommendationer utan stöd

Denna översikt visar att resultaten av genomförda studier med ASA för primär prevention av kardiovaskulär sjukdom inte ger ett säkert underlag för rekommendation om ASA-behandling. Mest entydiga är resultaten vad gäller kvinnor, för vilka ingen kliniskt relevant vinst av ASA kan påvisas.

WHS är så stor att resultatet inte kan ifrågasättas när det gäller den studerade populationen. I en subgruppsanalys redovisas en viss vinst hos äldre kvinnor (≥65 år), men den absoluta vinsten är mycket liten: 186 äldre kvinnor skulle behöva behandlas i fem år för att undvika en händelse.

Blödningsrisken måste också beaktas. I en aktuell studie som använde sig av epidemiologiska data för att värdera nyttan av ASA vid primärprevention hos personer ≥70 år konkluderades att blödningskomplikationer neutraliserade nyttoeffekten [3].

Hos selekterade, medelålders, friska män motsvarande populationen i PHS finns sannolikt en förebyggande effekt av ASA vad gäller hjärtinfarkt, men resultatet ter sig inte generaliserbart. Den absoluta vinsten är liten, i storleksordningen 100 män måste behandlas i 5 år för att undvika en hjärtinfarkt. Risken för allvarlig blödning respektive ulkus ligger i samma storleksordning, vilket reducerar nyttan. ASA ger ingen reduktion av stroke eller mortalitet.

Flera riktlinjer har publicerats med rekommendationer om när ASA bör användas primärpreventivt [15–19]. Eftersom den absoluta vinsten enligt ovan är liten, har den genomgående slutsatsen varit att endast behandla patienter med hög risk. American Heart Association (AHA) rekommenderar t ex behandling vid en 10-årsrisk för koronarsjukdom ≥10 procent [17].

Som framgår av Tabell I är det emellertid endast TPT-populationen som ligger över denna risknivå. Den mest övertygande förebyggande effekten av ASA vad gäller hjärtinfarkt (sekundärt effektmått) sågs i PHS. I denna studie var 10-årsrisken för koronarsjukdom 5 procent (Tabell I). Deltagarna i PHS uppfyllde således inte riskkraven i riktlinjerna, trots att studien är avgörande för den infarktförebyggande effekt som rapporterats i metaanalyser [9–11].

När det gäller kvinnor finns inte heller något stöd för riskresonemanget, att döma av WHS. Varken en 10-årsrisk för koronarsjukdom över 10 procent eller förekomst av multipla riskfaktorer medförde någon nytta med ASA-behandling.

Frågor har fått svar

De frågor som ställdes inledningsvis om indikation för primärpreventiv behandling av kvinnor, hypertoniker, diabetiker respektive äldre kan med övertygande evidens besvaras för kvinnor: dessa har ingen nytta av ASA-behandling.

Hypertoniker. Möjligen har hypertoniker motsvarande HOT-populationen en liten absolut vinst men samtidigt en säkerställt ökad risk för allvarlig blödning. En rådgivande kommitté till Food and Drug Administration (FDA) i USA kom fram till att inte rekommendera ASA för primär prevention även om 10-årsrisken för koronarsjukdom är större än 10 procent, något som gäller för många hypertoniker [20]. Evidensen för behandlingens nytta ansågs inte tillräckligt robust.

Diabetiker. Ingen primärpreventiv studie har visat övertygande nytta för diabetiker. En metaanalys avseende diabetiker kunde inte heller påvisa signifikant preventiv effekt av ASA eller andra trombocythämmare vad gäller kardiovaskulära händelser [21]. Detta trots att en stor del av diabetikerna hade haft en tidigare hjärt-kärlhändelse. Det riskresonemang som förs i riktlinjerna [22] har inte verifierats i genomförda studier. Tvärtom talar resultatet från PPP för en sämre effekt hos diabetiker [1]. Författarna listar ett antal mekanismer som kan förklara varför ASA skulle ha en sämre antiaggregationseffekt på diabetikers trombocyter (ASA-resistens).

Trots dessa resultat har American Diabetes Association (ADA) publicerat detaljerade riktlinjer för primärpreventiv användning av ASA hos såväl män som kvinnor [22].

Dokumentet exemplifierar ett anmärkningsvärt bristfälligt underlag för rekommendation av ASA-behandling till stora patientgrupper. Tre studier anges motivera rekommendationerna: en subgruppsanalys av PHS (2 procent diabetiker), en sub-

gruppsanalys av HOT (8 procent diabetiker) och ETDRS (Early treatment diabetic retinopathy study) [23]. I ETDRS var varken primärt effektmått (mortalitet) eller hjärtinfarkter signifikant reducerade, trots att 49 procent av deltagarna uppgavs ha anamnes på tidigare kardiovaskulär sjukdom.

Äldre. Inte heller för äldre kan någon säker vinst spåras [3, 13].

Satsa på andra insatser i stället

Sammantaget kan konstateras att övertygande dokumentation

för nyttan av ASA som primärpreventiv behandling saknas. Det ter sig rimligt att prioritera preventiva insatser som har dokumenterad nytta, t ex rökstopp, motion och adekvat behandling av hypertoni, hyperlipidemi och diabetes [24, 25].

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Sacco M, Pellegrini F, Roncaglioni MC, Avanzini F, Tognoni G, Nicolucci A. Primary prevention of cardiovascular events with low-dose aspirin and vitamin E in type 2 diabetic patients: results of the Primary Prevention Project (PPP) trial. *Diabetes Care.* 2003;26:3264-72.
- 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.
- Nelson MR, Liew D, Bertram M, Vos T. Epidemiological modelling of routine use of low dose aspirin for the primary prevention of coronary heart disease and stroke in those aged > or =70. *BMJ.* 2005; 330:1306.
- Peto R, Gray R, Collins R, Wheatley K, Hennekens C, Jamrozik K, et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1988; 296:313-6.
- 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.
- 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.
- 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. *HOT Study Group. Lancet.* 1998;351:1755-62.
- de Gaetano G. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. *Lancet.* 2001;357:89-95.
- Hayden M, Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2002;136:161-72.
- Eidelman RS, Hebert PR, Weisman SM, Hennekens CH. An update on aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease. *Arch Intern Med.* 2003;163:2006-10.
- Meade TW, Brennan PJ. Determination of who may derive most benefit from aspirin in primary prevention: subgroup results from a randomised controlled trial. *BMJ.* 2000;321:13-7.
- Kjeldsen SE, Kolloch RE, Leonetti G, Mallion JM, Zanchetti A, Elmfeldt D, et al. Influence of gender and age on preventing cardiovascular disease by antihypertensive treatment and acetylsalicylic acid. The HOT study. *Hypertension Optimal Treatment. J Hypertens.* 2000;18:629-42.
- Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, Eckel RH, Fair JM, Fortmann SP, et al. AHA Guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 Update: Consensus panel guide to comprehensive risk reduction for adult patients without coronary or other atherosclerotic vascular diseases. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. *Circulation.* 2002;106: 388-91.
- Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ, Berra K, Chandra-Strobo N, Fabunmi RP, et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *Circulation.* 2004;109:672-93.
- Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28:S4-S36.
- Pickering TG. Should hypertensive patients take aspirin? A report from the Food and Drug Administration. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2004;6:146-9.
- 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.
- Colwell JA. Aspirin therapy in diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27 Suppl 1:S72-3.
- Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2003;348:383-93.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004;364:937-52.

Det finns fler än 30 000 artiklar i Läkartidningens artikelarkiv.

Som medlem i Sveriges läkarförbund når du arkivet via vår webbplats www.lakartidningen.se

Utmanande
saklig

Läkartidningen