

# **Acetylsalicylsäure in der Primärprophylaxe kardiovaskulärer Erkrankungen**

Andreas Waltering, Lars Hemkens, Christiane Florack

(Stand der Bearbeitung: 30. Mai 2005)

Kontakt:

DIeM - Institut für evidenzbasierte Medizin GmbH – <http://www.di-em.de>  
Venloer Str. 301-303  
50823 Köln  
A. Waltering  
E-Mail: [a.waltering@di-em.de](mailto:a.waltering@di-em.de)



## ***1. Fragestellung***

**Führt die medikamentöse Therapie mit Acetylsalicylsäure (ASS) bei Patienten ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung zu einer Reduktion der Gesamtsterblichkeit und/oder der tödlichen und nicht tödlichen kardiovaskulären Ereignisse?**

## ***2. Hintergrund***

In der Bundesrepublik Deutschland waren 2003 in der männlichen Bevölkerung die koronare Herzkrankheit (9,7 %) und der akute Myokardinfarkt (8,8 %) die häufigste Todesursache, der Schlaganfall (3,3 %) lag nach dem Bronchialkarzinom (7,2 %) und der Herzinsuffizienz (4,8 %) auf dem fünften Platz.

Bei der weiblichen Bevölkerung war die häufigste Todesursache ebenfalls die koronare Herzkrankheit (11,8 %), gefolgt von der Herzinsuffizienz (8,8 %). Schlaganfall und akuter Myokardinfarkt lagen mit jeweils 6,5 % gleichauf, noch vor dem Mammakarzinom (3,8 %).<sup>(1)</sup>

Etwa 30 % aller Männer und 15 % aller Frauen in Deutschland erkranken im Laufe ihres Lebens an einer koronaren Herzkrankheit, mit dem Alter nimmt die Erkrankungswahrscheinlichkeit zu. Frauen sind bis zu den Wechseljahren weniger häufig betroffen, nach dem 75. Lebensjahr sind die Erkrankungsraten bei Frauen und Männern dann etwa gleich hoch.

Die mittlere jährliche Häufigkeit des Hirninfarktes beträgt 2,7 % (Männer) bzw. 2,1 % (Frauen). Die Lebenszeit-Prävalenz in der deutschen Bevölkerung von 18-79 Jahren beträgt insgesamt 15,5 % bei Männern und 17,3 % bei Frauen. Altersspezifische Prävalenzraten steigen bei Frauen jenseits des 60. und bei Männern bereits jenseits des 50. Lebensjahres sprunghaft an<sup>(33)</sup>.

Während der Nutzen einer Therapie mit Acetylsalicylsäure in der Sekundärprophylaxe belegt ist<sup>(2)</sup>, ist die diesbezügliche Beurteilung in der Primärprophylaxe auch im Hinblick auf die Therapiesicherheit Gegenstand teils kontroverser Diskussionen<sup>(3, 4, 5, 6, 7)</sup>. Zudem besteht für die entsprechenden Präparate in der Bundesrepublik Deutschland keine entsprechende Zulassung.

Ziel dieses Reviews ist, die für oben genannte Fragestellung relevante Literatur zu identifizieren, zu bewerten und eine evidenzbasierte Entscheidungsgrundlage für Ärzte und Patienten zu erstellen.

## ***3. Suchstrategie***

Es wurde eine Online-Recherche in folgenden Datenbanken durchgeführt: Medline, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Cochrane Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), Cochrane Controlled Trial Register (CENTRAL) und Cochrane Health Technology Database (HTA). Die Referenzen der gefundenen und als potentiell relevant erachteten Arbeiten wurden ebenfalls auf infrage kommende Zitate durchgesehen. Bezüglich der Suchstrategien für die jeweilige Datenbank verweisen wir auf den Anhang.

Die **Einschlusskriterien** lauteten wie folgt:

1. **Studiendesign:** doppelblinde randomisierte kontrollierte Studien (ASS vs. Placebo oder ASS vs. keine Therapie) oder offene randomisierte kontrollierte Studien mit verblindeter Endpunktauswertung (PROBE) oder systematische Reviews oder Metaanalysen (Publikationsdatum  $\geq$  2001) solcher Studien.
2. **Studienteilnehmer:** Alter  $\geq$  18 Jahre, beiderlei Geschlecht. keine vorbestehende kardiovaskuläre Erkrankung.
3. **Intervention:** Primärprävention mittels Gabe von Acetylsalicylsäure (unabhängig von der Dosis) im Vergleich zu einer Placebogabe von mindestens einem Jahr Dauer. Studien, bei denen zusätzlich zur Acetylsalicylsäure noch ein weiteres Verum verabreicht wurde, wurden eingeschlossen, wenn der ASS-Effekt bestimmt und eventuelle Wechselwirkungen ausgeschlossen werden konnten.
4. **Endpunkte:**
  - Mortalität (gesamt und aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse)
  - Myokardinfarkt (tödlich und nicht tödlich) nach den Diagnosekriterien der WHO
  - Schlaganfall (tödlich und nicht tödlich) ischämischer oder hämorrhagischer Genese
  - TIA
  - Angina pectoris
  - Blutungsereignisse und andere unerwünschte Wirkungen
  - Lebensqualität

**Suchdatum: 02. Mai 2005**

## **4. Suchergebnis**

Die Literaturrecherche anhand der beschriebenen Kriterien erbrachte insgesamt 2.456 potentiell relevante Publikationen. Von diesen konnten nach Durchsicht der Abstracts 2.395 primär ausgeschlossen werden, 61 wurden als Volltext bewertet. Von diesen wurden folgende Arbeiten als relevant identifiziert:

1. **Einzelstudien:**
  - British Male Doctors trial (BMD)<sup>(8)\*</sup>
  - Physicians' Health Study (PHS)<sup>(9)\*</sup>
  - Thrombosis Prevention Trial (TPT)<sup>(10)</sup>
  - Hypertension Optimal Treatment Trial (HOT)<sup>(11)\*</sup>
  - Primary Prevention Project (PPP)<sup>(12)</sup>
  - Women's Health Study (WHS)<sup>(13)</sup>

\*Anmerkung:

Der aufgeführte Hypertension Optimal Treatment Trial (HOT)<sup>(11)</sup> entsprach streng genommen nicht unseren Einschlusskriterien, da nach Aufgliederung der Basischarakteristika in dieser Studie bei mindestens 6 % (1127 /18790) der Probanden bereits bei Einschluss eine kardiovaskuläre

Erkrankung (stattgehabter Myokardinfarkt, koronare Herzkrankheit, stattgehabter Schlaganfall) bekannt war. In der Veröffentlichung und der nachfolgenden Korrespondenz wird von den Studienleitern sogar eine Zahl von 3080 (16,4 %) Probanden mit bekannter kardiovaskulärer Vorerkrankung angegeben, eine genaue Auflistung sei wegen Platzmangels aus dem ursprünglich zur Veröffentlichung eingereichten Manuskript gestrichen worden.<sup>(15)</sup> Das gleiche Problem, wenn auch nicht in identischer Größenordnung stellte sich bei der BMD - Studie<sup>(8)</sup> und bei der PHS<sup>(9)</sup>. Hier waren mindestens 6 %, respektive 1 % der Probanden vorerkrankt. Die Einbeziehung dieser Studien zur Beurteilung eines Nutzens von ASS für die Primärprophylaxe ist daher wegen einer wahrscheinlichen Verfälschung des Ergebnisses zugunsten des Verums (da dieses in der Sekundärprophylaxe einen bekannten Nutzen hat) zumindest fraglich.

## 2. Systematische Übersichtsarbeiten/Metaanalysen:

P. Sanmuganathan et al. Aspirin for primary prevention of coronary heart disease.<sup>(14)</sup>

M. Hayden et al. Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events.<sup>(7)</sup>

R. Eidelman et al. An update on Aspirin in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease.<sup>(5)</sup>

Die aufgeführten systematischen Übersichtsarbeiten/Metaanalysen beziehen die HOT-Studie, die BMD-Studie und die PHS mit ein, daraus ergibt sich auch für diese Arbeiten oben geschilderte Problematik.

## 5. Darstellung der Einzelstudien

Tabelle 1: Studienübersicht

	BMD (8)	PHS (9)	TPT (10)	HOT (11)	PPP (12)	WHS (13)
Veröffentlichung	1988	1989	1998	1998	2001	2005
Studienort	UK	USA	UK	Global	Italien	USA
Mittlere Nachbeobachtung	5,8 Jahre	5 Jahre	6,8 Jahre	3,8 Jahre	3,6 Jahre	10,1 Jahre
Probanden (weiblich)	5.139 (0)	22.071 (0)	2.540 (0)	18.798 (8.831)	4.495 (2.583)	39.876 (39.876)
ASS-Dosis	500 mg täglich	325 mg alle 2 Tage	75 mg täglich	75 mg täglich	100 mg täglich	100 mg alle 2 Tage
Kontroll-Gruppe	Kein Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Kein Placebo	Placebo
Begleit-therapie	Keine	Betakarotin	Warfarin	Felodipin, evtl. zus. Antihypertensiva	Vitamin E	Vitamin E
Studien-population	Männliche Ärzte	Männliche Ärzte	Hochrisiko-Patienten	Diastolischer Blutdruck > 100-115 mmHg	Mindestens ein kardiovaskulärer Risikofaktor	Gesunde Frauen ≥ 45 Jahre
Mittleres Alter	Keine Angabe (60 bis 79 Jahre)	53 Jahre (40 bis 84 Jahre)	57,5 Jahre (45 bis 69 Jahre)	61,5 Jahre (50 bis 80 Jahre)	64,4 Jahre (56 bis 79 Jahre)	54,6 Jahre (45 bis ≥ 65 Jahre)

I.

Die **British Male Doctors Studie**<sup>(8)</sup>, durchgeführt von 1978-1984 untersuchte in einem prospektiven randomisierten offenen Design mit verblindeter Endpunktauswertung den Nutzen einer Therapie mit täglich 500 mg ASS bei 5.139 offensichtlich gesunden („apparently healthy“) Probanden (britischen Ärzten). Frauen wurden nicht eingeschlossen, 46,8% der Probanden waren jünger als 60 Jahre, 39,3 % waren 60-69, 13,9 % 70-79 Jahre alt. 66,6 % (3.429) der Probanden erhielten täglich 500 mg ASS, die übrigen 33,3 % (1.710) wurden aufgefordert, während des Studienzeitraumes die Einnahme von ASS zu vermeiden.

Einschlusskriterien wurden nicht dezidiert aufgeführt, Ausschlusskriterien waren ein stattgehabter Schlaganfall oder Myokardinfarkt, Kontraindikationen gegen ASS oder bereits bestehende Aspirineinnahme. Eine koronare Herzkrankheit, transitorisch ischämische Attacken in der Vorgeschichte oder andere vaskuläre Erkrankungen waren kein Ausschlusskriterium, so dass zwischen 6 - 12 % der Probanden bereits bei Studieneinschluss Symptome einer kardiovaskulären Erkrankung aufwiesen.

Untersuchte Endpunkte waren Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität und kardiovaskuläre Ereignisse. Eine Differenzierung des Endpunktes Schlaganfall nach ischämischer oder hämorrhagischer Genese war wegen eingeschränkter bzw. fehlender Möglichkeiten einer Computertomographie nur in wenigen Fällen möglich. Der mittlere Beobachtungszeitraum betrug 5,8 Jahre, die Rate der Probanden für die bei Studienende keine Daten vorlagen (lost to follow up) lag unter 1 %, die Auswertung erfolgte nach dem Intention to treat Prinzip.

#### Ergebnisse:

Weder bezüglich der Gesamtmortalität, noch der Auftretenshäufigkeit eines tödlichen oder nicht tödlichen Myokardinfarktes oder eines tödlichen oder nicht tödlichen Schlaganfalles zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Tabelle 2).

Tabelle 2: Ereignisraten der British Male Doctors Studie

	ASS (n = 3.429)	Kontrolle (n = 1.710)	Relatives Risiko (95% CI)	NNT *
Tödlicher Myokardinfarkt	89 (2,59 %)	47 (2,75 %)	0,94 (0,67 bis 1,34)	n. s.
Nicht tödlicher Myokardinfarkt	80 (2,33 %)	41 (2,40 %)	0,97 (0,67 bis 1,41)	n. s.
Tödlicher Schlaganfall	30 (0,87 %)	12 (0,70 %)	1,25 (0,64 bis 2,43)	n. s.
Nicht tödlicher Schlaganfall	61 (1,77 %)	27 (1,58 %)	1,27 (0,72 bis 1,77)	n. s.
Kardiovaskuläre Mortalität	148 (4,32 %)	79 (4,62 %)	0,93 (0,71 bis 1,22)	n. s.
Gesamt-mortalität	270 (7,87 %)	151 (8,83 %)	0,89 (0,74 bis 1,08)	n. s.

#### Unerwünschte Ereignisse:

\* in dieser und in den folgenden Tabellen wird die NNT bzw. NNH für die Studiendauer und in Klammern für 1 Jahr angegeben. Die Errechnung des Ein-Jahreswertes geht von der Annahme einer linearen Ereignisrate aus, dieser Wert ist daher nur eine Annäherung. Die Werte werden nur bei statistisch signifikantem Unterschied aufgeführt.

1.348 (39 %) der Probanden setzten im Verlauf der Studie die ASS-Medikation vorwiegend wegen dyspeptischer Beschwerden ab, im Beobachtungszeitraum trat bei 69 (2 %) der Probanden unter ASS-Therapie eine gastrointestinale Blutung auf. Der Schweregrad wurde nicht aufgeführt, die Zahl entsprechender Ereignisse in der Kontrollgruppe fehlte ebenfalls.

In der British Male Doctors Studie konnte der Nutzen einer Primärprophylaxe mit täglich 500 mg ASS bezüglich der Schlaganfallshäufigkeit, der Myokardinfarktrate, der kardiovaskulären oder der Gesamtmortalität nicht belegt werden.

## II.

In der dreifach verblindeten, randomisierten und Placebo-kontrollierten **Physicians' Health Study**<sup>(9)</sup> wurden 22.071 ausschließlich männliche Ärzte im Alter von 40 – 84 Jahren (mittleres Alter  $53,2 \pm 9,5$ )<sup>(16)</sup> einer Therapie mit 325 mg ASS (n= 11.037) jeden zweiten Tag vs. Placebo (n= 11.034) jeden zweiten Tag zugeordnet. (Unter der Fragestellung einer eventuellen Reduktion maligner Erkrankungen erfolgte gleichzeitig eine Randomisierung zu einer Therapie mit Betakarotin, welches in der Verumgruppe jeweils am ASS/Placebo-freien Tag gegeben wurde.)

Die Einschlusskriterien wurden nicht aufgeführt, Ausschlusskriterien waren stattgehabter Schlaganfall oder Myokardinfarkt sowie eine transitorisch ischämische Attacke in der Anamnese. Weiterhin führten eine Leber- oder Niereninsuffizienz, eine maligne Vorerkrankung, eine bekannte Gicht, ein bekanntes gastroduodenales Ulkusleiden, die Einnahme anderer NSAR sowie die Einnahme von Vitamin A zu einem Ausschluss von der Studienteilnahme.<sup>(17)</sup> Ca. 1 % der Studienpopulation berichtete bereits bei Einschluss über aufgetretene pektanginöse Beschwerden<sup>(16)</sup>.

Die untersuchten Endpunkte umfassten die Gesamtmortalität, die kardiovaskuläre Mortalität, sowie das Auftreten anderer kardiovaskulärer Ereignisse.

Die Studie wurde im Dezember 1987 nach einem mittleren Beobachtungszeitraum von 60,2 (45,8 bis 77,0) Monaten vorzeitig abgebrochen, die „lost to follow up“ - Rate lag bei 0,3 %, die Auswertung erfolgte nach dem Intention to treat Prinzip.

Der vorzeitige Studienabbruch erfolgte aufgrund einer in einer Zwischenauswertung gesehenen signifikanten Reduktion der Myokardinfarkthäufigkeit in der Verumgruppe, weiterhin wurde bei überraschend niedriger kardiovaskulärer Gesamtmortalität\* ein eventuell sichtbarer diesbezüglicher ASS-Effekt nicht vor dem Jahre 2000 erwartet.

In der Verumgruppe hatten bei Studienende 14,29 % der Teilnehmer die Studienmedikation ausgesetzt, 14,23 % der Ärzte in der Placebogruppe nahmen eine unabhängig von der Studie verordnete ASS-Medikation ein.

---

\* bei in der Studienpopulation aufgetretenen 164 kardiovaskulär bedingten Todesfällen wären im gleichen Zeitraum in einer Vergleichspopulation aus der „Normalbevölkerung“ mit dem gleichen Altersprofil aufgrund bekannter Inzidenz 733 kardiovaskulär bedingte Todesfälle zu erwarten gewesen.

**Ergebnisse:**

In der Verumgruppe traten signifikant weniger Myokardinfarkte auf (1,26 % vs. 2,17 %; ARR = 0,91 %; NNT(6,2a) = 110; RRR = 44 %;  $p < 0,0001$ ). Dies betraf vor allem die Häufigkeit der nicht tödlichen (1,17 % vs. 1,93 %; ARR = 0,76 %; NNT(6,2a) = 131; RRR = 41 %;  $p < 0,0001$ ), aber auch der tödlichen Ereignisse (0,09 % vs. 0,24 %; ARR = 0,15 %; NNT(6,2a) = 667; RRR = 66 %).

Die Zahl der Schlaganfälle, die kardiovaskuläre und die Gesamtmortalität blieb in beiden Gruppen ohne statistisch signifikant Unterschied, es zeigte sich ein Trend zu einer erhöhten Schlaganfallhäufigkeit in der Verumgruppe (Tabelle 3).

Tabelle 3: Ereignisse in der Physicians' Health Study

	ASS (n = 11.037)	Kontrolle (n = 11.034)	Relatives Risiko (95% CI)	NNT (NNT/1a)
Tödlicher Myokardinfarkt	10 (0,09 %)	26 (0,24 %)	0,34 (0,15 bis 0,75)	667 (4135)
Nicht tödlicher Myokardinfarkt	129 (1,17 %)	213 (1,93 %)	0,59 (0,47 bis 0,74)	131 (812)
Myokardinfarkte gesamt	139 (1,26 %)	239 (2,17 %)	0,56 (0,45 bis 0,70)	110 (682)
Tödlicher Schlaganfall	9 (0,08 %)	6 (0,05 %)	1,51 (0,54 bis 4,28)	n. s.
Nicht tödlicher Schlaganfall	110 (0,99 %)	92 (0,83 %)	1,20 (0,91 bis 1,59)	n. s.
Schlaganfälle gesamt	119 (1,08 %)	98 (0,89 %)	1,22 (0,93 bis 1,60)	n. s.
Kardiovaskuläre Mortalität	81 (0,73 %)	83 (0,75 %)	0,96 (0,60 bis 1,54)	n. s.
Gesamt-mortalität	217 (1,97 %)	227 (2,06 %)	0,96 (0,80 bis 1,14)	n. s.

**Unerwünschte Ereignisse:**

Bezüglich dyspeptischer Beschwerden, ösophagealer und gastraler Ulzera, Hämatemesis und der Zahl unspezifischer gastrointestinaler Blutungen fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.

In der Verumgruppe traten jedoch signifikant häufiger Duodenalulzera (0,4 % vs. 0,2 %; ARI = 0,2 %; NNH(6,2a) = 500;  $p = 0,03$ ), Meläna (3,3 % vs. 2,2 %; ARI = 1,1 %; NNH(6,2a) = 91;  $p < 0,0001$ ), Blutergüsse (14,4 % vs. 9,3 %; ARI = 5,1 %; NNH(6,2a) = 20;  $p < 0,0001$ ) und Epistaxis (7,8 % vs. 5,8 %; ARI = 2 %; NNH(6,2a) = 50;  $p < 0,0001$ ) auf.

Insgesamt erlitten 48 Probanden der Verumgruppe und 28 Probanden der Kontrollgruppe eine transfusionspflichtige Blutung (0,43 % vs. 0,25 %; ARI = 0,18 %; NNH(6,2a) = 556;  $p = 0,02$ ), die Blutungslokalisation wurde nicht genauer aufgeschlüsselt.

Die PHS zeigte aufgrund der signifikanten Reduktion sowohl der tödlichen (NNT = 4.135<sub>Jahr</sub>), als auch der nicht tödlichen (NNT = 812<sub>Jahr</sub>) Myokardinfarkte auch eine signifikante Reduktion des Gesamtfarktrisikos (NNT = 682<sub>Jahr</sub>). Bezüglich der kardiovaskulären und der Gesamtmortalität zeigte sich kein Nutzen einer

prophylaktischen ASS-Gabe (aufgrund der in der vorangehenden Fußnote geschilderten Problematik, reichte die diesbezügliche Power der Studie nicht aus).

Auf die Schlaganfallshäufigkeit hatte die ASS-Gabe keinen positiven Einfluss, es wurde im Gegenteil ein statistisch nicht signifikanter Trend bezüglich einer erhöhten Insultrate in der Verumgruppe gesehen.

### III.

Der **Thrombosis Prevention Trial**<sup>(10)</sup> sollte die Primärprophylaxe einer koronaren Herzkrankheit bei Hochrisikopatienten mittels Antikoagulation mit Warfarin (angestrebte INR 1,5) und/oder der täglichen Gabe von 75 mg ASS evaluieren. Zu diesem Zweck wurden in dieser doppelblinden randomisierten Placebo-kontrollierten Studie 5.499 ausschließlich männliche Probanden einer Therapie mit Aspirin oder Warfarin oder Aspirin plus Warfarin oder Aspirin plus Placebo zugeordnet. Das mittlere Alter der Probanden betrug 57,5 (45-69) Jahre.

Eingeschlossen wurden männliche Probanden, die unter die führenden 20 % eines nicht explizit aufgeführten Risikoscores für eine kardiovaskuläre Erkrankung eingestuft werden konnten, bzw. aus einer geographischen Region Großbritanniens kamen, die zu den führenden 25 % bezüglich der kardiovaskulären Mortalität gehörte.

Ausschlusskriterien waren ein rezidivierendes oder zurückliegendes gastrointestinales Ulkusleiden, ein stattgehabter Myokardinfarkt oder Schlaganfall oder eine bestehende Dauermedikation, die zu Wechselwirkungen mit der Studienmedikation hätte führen können.

Primärer Endpunkt war die Manifestation einer koronaren Herzkrankheit in Form eines tödlichen/nicht tödlichen Myokardinfarktes oder eines Koronartodes. Das Auftreten eines Schlaganfalles, wenn möglich differenziert bezüglich ischämischer oder hämorrhagischer Genese, war der sekundäre Endpunkt. Weitere Endpunkte waren Gesamtmortalität und malignomassoziierte Todesfälle.

Zudem wurden unerwünschte Ereignisse registriert, aufgetretene Blutungen wurden in die folgenden drei Schweregrade eingeteilt.

- Schwer: Zerebrale Hämorrhagie oder tödliche/lebensbedrohliche Blutung anderer Lokalisation, die einen operativen Eingriff und/oder eine Bluttransfusion notwendig machten.
- Mittelgradig: Eine Meldung des Ereignisses erfolgte außerhalb der Routineuntersuchungen, in der Regel handelte es sich um eine ausgeprägtere Epistaxis, eine Makrohämaturie oder größere Blutergüsse.
- Leicht: Kleinere Blutergüsse oder diskrete perianale Blutungen oder leichte Epistaxis, über die im Rahmen der Kontrolluntersuchungen berichtet wurden.

Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 6,8 Jahre, die „lost to follow up“ - Rate lag bei 1,1 %. In jedem der vier Studienarme setzten fast 60 % der Probanden ihre Studienmedikation im Laufe vorzeitig der Studie ab.

**Ergebnisse\*:**

Durch die tägliche Gabe von 75 mg ASS wurde im Vergleich zu Placebo das Risiko eines nicht tödlichen Myokardinfarktes statistisch signifikant (3,71 % vs. 5,74 %; ARR 2,03 %; NNT(6,8a) = 49; RRR = 35 %;  $p < 0,025$ ) gesenkt. Die Häufigkeit eines tödlichen Myokardinfarktes war in beiden Gruppen nahezu gleich (2,84 % vs. 2,67 %). Zusammengefasst zeigte die Zahl der Myokardinfarkte in beiden Gruppen einen, allerdings statistisch nicht signifikanten, Trend zugunsten der Verumgruppe (6,55 % vs. 8,41 %; RR 0,78; 95%CI: 0,59 bis 1,02).

Bezüglich der Schlaganfallhäufigkeit wurde für die ASS-Therapie kein statistisch signifikanter Nutzen gezeigt (1,42 % vs. 2,04 %; RR 0,69; 95%CI 0,38 bis 1,26). In der Verumgruppe traten zwei tödliche Schlaganfälle auf, in der Kontrollgruppe einer. Zwei Insulte in der Verumgruppe waren hämorrhagischer Genese, in der Kontrollgruppe trat kein nachgewiesener hämorrhagischer Insult auf.

Die kardiovaskuläre Mortalität war in beiden Gruppen nahezu identisch, auch bezüglich der Gesamtmortalität ergab sich kein relevanter Unterschied (Tabelle 4).

Tabelle 4: Ereignisse in der TPT-Studie

	ASS (n = 1.268)	Kontrolle (n = 1.272)	Relatives Risiko (95% CI)	NNT (NNT/1a)
Tödlicher Myokardinfarkt	36 (2,84 %)	34 (2,67 %)	1,06 (0,67 bis 1,67)	n. s.
Nicht tödlicher Myokardinfarkt	47 (3,71 %)	73 (5,74 %)	0,65 (0,45 bis 0,92)	49 (333)
Myokardinfarkte gesamt	83 (6,55 %)	107 (8,41 %)	0,78 (0,59 bis 1,02)	n. s.
Tödlicher Schlaganfall	2 (0,16 %)	1 (0,08 %)	2,00 (0,18 bis 22,10)	n. s.
Nicht tödlicher Schlaganfall	16 (1,26 %)	25 (1,96 %)	0,64 (0,34 bis 1,20)	n. s.
Schlaganfälle gesamt	18 (1,42 %)	26 (2,04 %)	0,69 (0,38 bis 1,26)	n. s.
Kardiovaskuläre Mortalität	49 (3,86 %)	49 (3,85 %)	1,00 (0,68 bis 1,48)	n. s.
Gesamt-mortalität	113 (8,91 %)	110 (8,65 %)	1,03 (0,80 bis 1,32)	n. s.

**Unerwünschte Ereignisse:**

Im Vergleich zur Kontrollgruppe trat in der Verumgruppe die doppelte Anzahl schwerer Blutungskomplikationen (0,63 % vs. 0,32 %; RR 2,00; 95%CI 0,61 bis 6,65) auf, vor allem durch Blutungen im Bereich des oberen Gastrointestinaltraktes. Aufgrund der geringen Ereigniszahl war der Unterschied nicht statistisch signifikant.

\* in der Originalpublikation werden zur Beurteilung der Wirksamkeit von ASS die Ergebnisse der Studienarme Warfarin plus Aspirin und Aspirin vs. Warfarin und Placebo gewertet. Dieses Vorgehen halten wir wegen nicht auszuschließender Wechselwirkung zwischen Aspirin und Warfarin und dadurch möglicher Ergebnisverfälschung für nicht korrekt und beschränkten uns bei unserer Auswertung lediglich auf den Vergleich Aspirin vs. Placebo.

Auch der Unterschied in der Rate der mittelgradigen Blutungskomplikationen blieb unterhalb des Signifikanzniveaus (3,78 % vs. 2,59 %; RR 1,46; 95%CI 0,94 bis 2,26).

Lediglich leichte Blutungskomplikationen traten in der mit ASS behandelten Gruppe signifikant häufiger auf (38,17 % vs. 31,29 %; RR 1,22; 95%CI 1,10 bis 1,36); ARI = 6,88; NNH(6,8a) = 14,5).

Im Thrombosis Prevention Trial zeigte sich bei Hochrisikopatienten eine statistisch signifikante Reduktion der Rate nicht tödlicher Myokardinfarkte (NNT = 333<sub>Jahr</sub>). Bezüglich der Gesamtzahl der Myokardinfarkte (tödlich und nicht tödlich), der Schlaganfallshäufigkeit, der kardiovaskulären und der Gesamtmortalität konnte kein Nutzen durch eine prophylaktische ASS-Gabe belegt werden.

Leichte Blutungsereignisse traten in der Verumgruppe signifikant häufiger auf, auch über mittelgradige und schwere Blutungskomplikationen wurden in der Verumgruppe ebenfalls häufiger berichtet. Der Unterschied war jedoch aufgrund der insgesamt geringen Fallzahl statistisch nicht signifikant. Problematisch bezüglich der Validität der Studie ist die Tatsache, dass ca. 60 % der Probanden im Laufe der Studie ihre Studienmedikation vorzeitig absetzten.

#### IV.

In der **Hypertension Optimal Treatment (HOT) -Studie**<sup>(11)</sup> wurde zum einen der Effekt einer intensiven Blutdrucksenkung, zum anderen der Nutzen einer täglichen Gabe von 75 mg ASS bezüglich der Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse untersucht.

Eingeschlossen wurden 18.790 Probanden, davon waren 8.831 (47 %) Frauen. Das mittlere Alter betrug 61,5 (40-80) Jahre. Die Probanden wurden in drei Gruppen mit unterschiedlichen diastolischen Zielblutdruckwerten ( $\leq 90$  mmHg;  $\leq 85$  mmHg;  $\leq 80$  mmHg) randomisiert, jeweils die Hälfte der Probanden in den drei Armen wurde zudem zufällig einer Therapie mit täglich 75 mg ASS zugeordnet. Die Studienteilnehmer waren im Hinblick auf die antihypertensive Therapie nicht verblindet, die ASS-Gabe erfolgte doppelblind. Die Endpunktauswertung erfolgte generell verblindet. Zur Blutdrucksenkung wurde primär der Calciumantagonist Felodipin verabreicht, bei nicht ausreichendem Effekt war ein genaues Stufenschema bezüglich der Therapieerweiterung um ACE-Hemmer, Betablocker und Diuretika vorgegeben.

Einschlusskriterien waren ein diastolischer Blutdruck zwischen 100-115 mmHg, weitere Ein- und Ausschlusskriterien wurden in der Hauptpublikation und in der Veröffentlichung der Ergebnisse der Pilotphase nicht dezidiert aufgeführt<sup>(11, 32)</sup>.

Der ursprünglich festgelegte kombinierte Endpunkt war das Auftreten schwerer kardiovaskulärer Ereignisse, definiert als tödlicher und nicht tödlicher Myokardinfarkt, tödlicher und nicht tödlicher Schlaganfall und alle anderen kardiovaskulär bedingten Todesfälle. Bei der endgültigen Auswertung wurden die stummen Myokardinfarkte entgegen der ursprünglichen Planung gesondert betrachtet und nicht mit einbezogen.

Die Studie wurde im Oktober 1992 begonnen und vorzeitig nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 3,8 (3,3-4,9) Jahren abgebrochen. Die „lost to follow up“ - Rate lag bei 2,6 %, die Compliance der Teilnehmer bezüglich der ASS-Einnahme wurde nicht explizit beschrieben. Die Auswertung erfolgte nach dem Intention to treat Prinzip.

**Ergebnisse\*:**

Die Zahl der schweren kardiovaskulären Ereignisse war in der Verumgruppe signifikant niedriger (3,35 % vs. 3,92 %; ARR = 0,57 %; NNT(3,8a) = 175; RRR = 15 %; p = 0,049), ebenso die Zahl der symptomatischen Myokardinfarkte (0,87 % vs. 1,35 %; ARR = 0,48 %; NNT(3,8a) = 208; RRR = 35 %; p = 0,002).

Zählte man zu oben genannten Ereignissen die stummen Myokardinfarkte hinzu, wie es zunächst im Studiendesign vorgesehen war\*\*, zeigte sich zwar weiterhin ein Trend bezüglich einer niedrigeren Ereignisrate in der Verumgruppe, das statistische Signifikanzniveau von p < 0,05 wurde aber nicht mehr erreicht.

Bezüglich der Zahl der Schlaganfälle, sowie der kardiovaskulären und der Gesamtmortalität ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Studiengruppen (Tabelle 5).

Tabelle 5: Ereignisse in der HOT-Studie

	<b>ASS</b> (n = 9.399)	<b>Kontrolle</b> (n = 9.391)	<b>Relatives Risiko</b> (95% CI)	<b>NNT</b> (NNT/1a)
Schwere kardiovaskuläre Ereignisse	315 (3,35 %)	368 (3,92 %)	0,85 (0,73 bis 0,99)	175 (665)
Schwere kardiovaskuläre Ereignisse inkl. stummer Myokardinfarkte	388 (4,13 %)	425 (4,53 %)	0,91 (0,79 bis 1,04)	n. s.
Myokardinfarkte gesamt	82 (0,87 %)	127 (1,35 %)	0,64 (0,49 bis 0,85)	208 (790)
Myokardinfarkte gesamt inkl. stummer Myokardinfarkte	157 (1,67 %)	184 (1,96 %)	0,85 (0,69 bis 1,05)	n. s.
Schlaganfälle gesamt	146 (1,55 %)	148 (1,58 %)	0,98 (0,78 bis 1,24)	n. s.
Kardiovaskuläre Mortalität	133 (1,41 %)	140 (1,49 %)	0,95 (0,75 bis 1,20)	n. s.
Gesamt-mortalität	284 (3,02 %)	305 (3,25 %)	0,93 (0,79 bis 1,09)	n. s.

**Unerwünschte Ereignisse:**

Die Zahl der tödlichen Blutungsereignisse war in beiden Gruppen mit sieben vs. acht Ereignissen nahezu identisch. In der Verumgruppe traten jedoch statistisch signifikant häufiger nicht tödliche, als schwerwiegend klassifizierte Blutungskomplikationen auf (1,37 % vs. 0,74 %; ARI = 0,63 %; NNH(3,8a) = 159; RRI = 84 %; p < 0,0001). Auch als leicht eingestufte Blutungen traten in der Verumgruppe signifikant häufiger auf (1,66 % vs. 0,93 %; ARI = 0,73 %; NNH(3,8a) = 137; RRI = 79 %; p < 0,0001) (Tabelle 6). Die Kriterien, nach denen die Klassifikation erfolgte, sind in der Publikation nicht aufgeführt.

\* aufgrund der Thematik dieses Reviews beschränken wir uns auf eine Ergebnisdarstellung des Aspirinarmes.

\*\* im primären Studiendesign war der stumme Myokardinfarkt in den Endpunkt „schwere kardiovaskuläre Ereignisse“ miteinbezogen. (18)

Tabelle 6: Blutungsereignisse in der HOT-Studie

	ASS (n = 9.399)	Kontrolle (n = 9.391)	Relatives Risiko (95% CI)	NNH (NNH/1a)
Tödliches Blutungsereignis	7 (0,07 %)	8 (0,08 %)	0,87 (0,32 bis 2,41)	n. s.
Schweres Blutungsereignis	129 (1,37 %)	70 (0,74 %)	1,84 (1,38 bis 2,46)	159 (604)
Leichtes Blutungsereignis	156 (1,66 %)	87 (0,93 %)	1,79 (1,38 bis 2,32)	137 (521)

Die HOT-Studie zeigte eine statistisch signifikante Reduktion der symptomatischen Myokardinfarkte ( $NNT_{\text{Jahr}} = 790$ ) und der schweren kardiovaskulären Ereignisse, definiert als kombinierter Endpunkt aus tödlichem und nicht tödlichem Myokardinfarkt, tödlichem und nicht tödlichem Schlaganfall und allen anderen kardiovaskulär bedingten Todesfällen ( $NNT_{\text{Jahr}} = 665$ ). Diesem Nutzen steht eine signifikante Zunahme der schweren und leichten Blutungen gegenüber, wobei die NNH für ein schweres Blutungsereignis ( $604_{\text{Jahr}}$ ) unterhalb sowohl der NNT für die Verhinderung eines akuten Myokardinfarktes, als auch für die Verhinderung eines schweren kardiovaskulären Ereignisses liegt.

Eine statistisch signifikante Senkung der Schlaganfallsrate, der kardiovaskulären und der Gesamtmortalität wurde nicht gesehen.

Problematisch schien, dass ca. 16 % der Probanden bereits bei Einschluss in die Studie an einer kardiovaskulären Erkrankung litt, so dass es sich bei der ASS-Gabe bei diesen Probanden um eine Sekundärprophylaxe handelte, deren Nutzen unstrittig ist. Infolge war von einer Verzerrung der Studienergebnisse zugunsten der Verumgruppe auszugehen.

Weiterhin stellte auch die Änderung des prädefinierten Endpunktes vor Studienauswertung die Validität der Studie infrage, zumal die statistische Signifikanz der o.a. Ergebnisse bei Auswertung nach dem ursprünglich festgelegten Endpunkt durch Miteinbeziehen der stummen Myokardinfarkte verloren ging.

Die Frage, warum die Studie nach einer mittleren Beobachtungsdauer von 3,8 Jahren noch vor Erreichen der in der Power-Analyse errechneten notwendigen Ereigniszahl abgebrochen wurde, bleibt durch die Autoren unbeantwortet.<sup>(15, 18)</sup>

## V.

Die im Rahmen des **Primary Prevention Projects**<sup>(12)</sup> erfolgte randomisierte, kontrollierte und offene Studie mit verblindeter Endpunktauswertung untersuchte in einem 2x2 faktoriellen Design die Primärprävention bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse durch eine tägliche Gabe von 100 mg ASS und/oder 300 mg Vitamin E bei Probanden mit mindestens einem Risikofaktor oder -marker (arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus, Adipositas, positive Familienanamnese oder Alter  $\geq 65$  Jahre). Es wurden 4.495 Probanden eingeschlossen, davon waren 2.538 (58 %) weiblich. Das mittlere Alter betrug 64,4 ( $\pm 7,6$ ) Jahre. Die Verumgruppe erhielt, wie oben erwähnt, täglich ASS (und/oder 300 mg Vitamin E), die Kontrollgruppe erhielt im Rahmen des offenen Designs kein Placebo.

Einschlusskriterium war das Vorhandensein eines oder mehrerer der oben angeführten Risikofaktoren oder -marker. Ausschlusskriterien waren eine bekannte kardiovaskuläre Vorerkrankung, chronische Einnahme von

NSAR oder Antikoagulantien, bestehende Kontraindikationen hinsichtlich der Studienmedikation, eine schwere Begleiterkrankung mit schlechter Prognose und angenommene psychologische oder logistische Probleme, welche die Compliance beeinflussen könnten.

Der primäre Endpunkt wurde definiert als eine Kombination aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt und nicht tödlichem Schlaganfall. Weitere prädefinierte Endpunkte waren kardiovaskuläre Mortalität, Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Ereignisse (TIA, pAVK, Angina pectoris und Revaskularisierungsrate).

Studienbeginn war 1994, die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 3,6 ( $\pm$  1) Jahre. Die „lost to follow up“ - Rate lag bei 7,7 %. Bei Studienende hatten insgesamt 19,3 % der Probanden in der Verumgruppe die ASS-Medikation abgesetzt, 7,9 % wegen unerwünschter Nebenwirkungen. 7,2 % der Probanden der Kontrollgruppe nahmen außerhalb der Studie regelmäßig ASS ein.

Die Studie wurde 1998 aufgrund der Ergebnisse einer geplanten Zwischenanalyse vorzeitig beendet. Als Begründung wurde angegeben, den Probanden aufgrund der Daten der in dem Jahr veröffentlichten HOT-Studie<sup>(10)</sup> und der Ergebnisse des Thrombosis Prevention Trial<sup>(11)</sup> aus ethischen Gründen eine ASS-Therapie nicht vorenthalten zu können. Weiterhin sei ein signifikantes Ergebnis im Vitamin E – Arm der Studie in absehbarer Zeit nicht zu erwarten.

Die Studiauswertung erfolgte nach dem Intention to treat Prinzip.

### **Ergebnisse\* :**

In der Verumgruppe wurde die Zahl der gesamten kardiovaskulären Ereignisse<sup>(siehe ## Tab. 7)</sup> (Probanden mit einem oder mehreren folgenden Ereignissen: kardiovaskulär bedingter Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall, Angina pectoris, TIA, pAVK, Revaskularisierung) statistisch signifikant gesenkt (6,3 % vs. 8,2 %; ARR = 1,9 %; NNT(3,6a) = 53; RRR = 23 %; p = 0,014). Hinsichtlich der kardiovaskulären Mortalität zeigte sich eine grenzwertig signifikante Reduktion (0,8 % vs. 1,4 %; ARR = 0,6 %; NNT(3,6a) = 167; RRR = 44%; p = 0,049).

Kein statistisch signifikanter Unterschied fand sich bezüglich des kombinierten primären Endpunktes<sup>(siehe ### Tab.7)</sup> (kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall), der Myokardinfarktrate, der Schlaganfallrate, der Häufigkeit pektanginöser Beschwerden, der Revaskularisierungsrate, der Häufigkeit einer pAVK und der Rate transitorisch ischämischer Attacken (Tabelle 7).

---

\* es werden nur die Ergebnisse des ASS-Armes der Studie dargestellt.

Tabelle 7: Ereignisse in der PPP-Studie

	<b>ASS</b> (n = 2.226)	<b>Kontrolle</b> (n = 2.269)	<b>Relatives Risiko</b> (95% CI)	<b>NNT</b> (NNT/1a)
Kardiovaskuläre Ereignisse <sup>##</sup>	141 (6,3 %)	187 (8,2 %)	0,77 (0,62 bis 0,95)	53 (191)
Kombinierter Endpunkt <sup>###</sup>	45 (2,0 %)	64 (2,8 %)	0,71 (0,48 bis 1,04)	n. s.
Kardiovaskuläre Mortalität	17 (0,8 %)	31 (1,4 %)	0,56 (0,31 bis 0,99)	167 (601)
Gesamt- mortalität	62 (2,8 %)	78 (3,4 %)	0,81 (0,58 bis 1,13)	n. s.
Nicht tödliche Myokardinfarkte	15 (0,7 %)	22 (1,0 %)	0,69 (0,36 bis 1,33)	n. s.
Tödliche Myokardinfarkte	4 (0,18 %)	6 (0,26 %)	0,68 (0,19 bis 2,40)	n. s.
Myokardinfarkte Gesamt	19 (0,8 %)	28 (1,2 %)	0,69 (0,38 bis 1,23)	n. s.
Nicht tödlicher Schlaganfall	15 (0,7 %)	18 (0,8 %)	0,84 (0,42 bis 1,67)	n. s.
Tödlicher Schlaganfall	1 (0,04 %)	6 (0,26 %)	0,17 (0,02 bis 1,41)	n. s.
Schlaganfall gesamt	16 (0,7 %)	24 (1,1 %)	0,67 (0,36 bis 1,27)	n. s.
Angina pectoris	54 (2,4 %)	67 (3,0 %)	0,82 (0,58 bis 1,17)	n. s.
TIA	28 (1,3 %)	40 (1,8 %)	0,71 (0,44 bis 1,15)	n. s.
pAVK	17 (0,8 %)	29 (1,3 %)	0,60 (0,33 bis 1,08)	n. s.
Revaskularisierung	20 (0,9 %)	29 (1,3 %)	0,70 (0,40 bis 1,24)	n. s.

**Unerwünschte Ereignisse:**

In der Verumgruppe traten signifikant häufiger Blutungskomplikationen auf (1,08 % vs. 0,26 %; ARI = 0,82 %; NNH(3,6a) = 122;  $p < 0,005$ ), vor allem fand sich eine signifikante Zunahme der gastrointestinalen Blutungen (0,76 % vs. 0,22 %; ARI = 0,54 %; NNH(3,6a) = 185;  $p < 0,025$ ). Die aufgeführten Komplikationen werden in der Publikation als schwerwiegend bezeichnet, genauere Angaben zur eventuell notwendigen Häufigkeit der Substitution von Erythrozytenkonzentraten oder einer operativen Revision wurden nicht gemacht (Tabelle 8).

Es traten vier tödliche Blutungsereignisse auf, eins in der Verumgruppe, 3 in der Kontrollgruppe. Genauere Angaben zur Lokalisation oder eventuell ursächlichen Begleiterkrankungen gehen aus der Veröffentlichung nicht hervor.

Tabelle 8: **Schwere Blutungsereignisse in der PPP-Studie**

	<b>ASS</b> (n = 2.226)	<b>Kontrolle</b> (n = 2.269)	<b>Relatives Risiko</b> (95% CI)	<b>NNH</b> (NNH/1a)
Blutungsereignisse gesamt	24 (1,08 %)	6 (0,26 %)	4,08 (1,67 bis 9,95)	122 (439)
Gastrointestinale Blutung	17 (0,76 %)	5 (0,22 %)	3,47 (1,28 bis 9,38)	185 (666)
Andere Lokalisationen*	7 (0,31 %)	1 (0,04 %)	7,13 (0,88 bis 57,94)	n. s.

\*nicht parenchymatöse intrakranielle Blutungen, Epistaxis, intraokulare Blutungen

In der PPP wurde ein statistisch signifikanter Nutzen einer täglichen Gabe von 100 mg Acetylsalicylsäure bei Probanden mit mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor oder –marker bezüglich eines sehr weit gefassten Endpunktes, der sämtliche kardiovaskulären Ereignisse und kardiovaskulären Erkrankungen subsumierte, gezeigt (NNT = 191<sub>Jahr</sub>). Auch die kardiovaskuläre Mortalität wurde, wenn auch nur knapp, statistisch signifikant ( $p = 0,049$ ) gesenkt (NNT = 601<sub>Jahr</sub>). In der Verumgruppe traten signifikant häufiger als schwerwiegend klassifizierte, vor allem gastrointestinale, Blutungen auf (NNH<sub>Jahr</sub> = 439 respektive 666).

## VI.

Die in diesem Jahr abgeschlossene und veröffentlichte dreifach verblindete, randomisierte, placebokontrollierte **Women's Health Study**<sup>(13, 19)</sup> wurde durchgeführt, um unter anderem Nutzen und Risiken einer Primärprävention kardiovaskulärer Ereignisse mittels Gabe von 100 mg ASS zu evaluieren\*. Da in den diesbezüglichen Studien bis dato vorwiegend männliche Probanden untersucht worden waren, wurden in diese Studie ausschließlich Frauen eingeschlossen. Die insgesamt 39.876 Probandinnen erhielten alle zwei Tage 100 mg ASS oder Placebo. Das mittlere Alter betrug 54,6 ( $\pm 7$ ) Jahre, 10,3 % der Teilnehmerinnen war 65 Jahre oder älter.

Einschlusskriterien waren ein Alter  $\geq 45$  Jahre, fehlende Kontraindikationen bezüglich der Studienmedikation und keine bekannte kardiovaskuläre Vorerkrankung.

Probandinnen mit einer schweren chronischen Erkrankung, einer malignen Erkrankung, einer NSAR-Einnahme von mehr als einmal pro Woche, einer Steroideinnahme, einer Therapie mit Antikoagulantien und/oder mit einer Einnahme von Vitamin A, E oder Betakarotin wurden von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

Der primäre Endpunkt war die Rate schwerer kardiovaskulärer Ereignisse, eine Kombination aus nicht tödlichem Myokardinfarkt, nicht tödlichem Schlaganfall und kardiovaskulärer Mortalität.

Weitere sekundäre Endpunkte waren das Auftreten eines tödlichen und nicht tödlichen Myokardinfarktes, eines tödlichen und nicht tödlichen Schlaganfalls, eines ischämischen oder hämorrhagischen Insultes, die kardiovaskuläre Mortalität, die Gesamtmortalität, die Rate transitorisch ischämischer Attacken und die Rate koronarer Revaskularisierungen.

Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 10,1 (8,2-10,9) Jahre, die „lost to follow up“ – Rate lag bei 2,8 % bezüglich fehlender Morbiditätsdaten und bei 0,6 % bezüglich fehlender Mortalitätsdaten.

Die Auswertung erfolgte nach dem Intention to treat Prinzip.

\* auf die Beschreibung des Vitamin E –Armes der Studie wird verzichtet.

**Ergebnisse:**

Bezüglich der Häufigkeit eines schweren kardiovaskulären Ereignisses (primärer Endpunkt), der Zahl der tödlichen und nicht tödlichen Myokardinfarkte, der Zahl der koronaren Revaskularisierungen, der kardiovaskulären Mortalität und der Gesamtmortalität bestand kein statistisch signifikanter Unterschied.

In der Verumgruppe traten signifikant weniger Schlaganfälle (1,11 % vs. 1,33 %; ARR = 0,22 %; NNT(10,1a) = 454); RRR = 17 %;  $p = 0,04$ ) auf, der Hauptgrund war eine verminderte Häufigkeit ischämischer Insulte (0,85 % vs. 1,11 %; ARR = 0,26 %; NNT(10,1a) = 385; RRR = 24 %;  $p = 0,009$ ). Die Zahl der hämorrhagischen Insulte war in der Verumgruppe tendenziell, aber nicht statistisch signifikant, erhöht (0,26 % vs. 0,21 %).

Weiterhin fand sich eine signifikante Reduktion der Rate transitorisch ischämischer Attacken (0,93 % vs. 1,19 %; ARR = 0,26 %; NNT(10,1a) = 385; RRR = 22 %;  $p = 0,01$ ) (Tabelle 9).

Tabelle 9: Ereignisse in der WHS-Studie

	<b>ASS</b> (n = 19.934)	<b>Kontrolle</b> (n = 19.942)	<b>Relatives Risiko</b> (95% CI)	<b>NNT</b> (NNT/1a)
*Schwere kardio- vaskuläre Ereignisse	477 (2,39 %)	522 (2,62 %)	0,91 (0,80 bis 1,03)	n. s.
Schlaganfall gesamt	221 (1,11 %)	266 (1,33 %)	0,83 (0,69 bis 0,99)	454 (4585)
• ischämisch	170 (0,85 %)	221 (1,11 %)	0,76 (0,63 bis 0,93)	385 (3888)
• hämorrhagisch	51 (0,26 %)	41 (0,21 %)	1,24 (0,82 bis 1,87)	n. s.
Tödlicher Schlaganfall	23 (0,11 %)	22 (0,11 %)	1,04 (0,58 bis 1,86)	n. s.
Nicht tödlicher Schlaganfall	198 (0,99%)	244 (1,22 %)	0,81 (0,67 bis 0,97)	435 (4393)
Transitorisch ischämische Attacke	186 (0,93 %)	238 (1,19 %)	0,78 (0,64 bis 0,94)	385 (3888)
Myokardinfarkt gesamt	198 (0,99 %)	193 (0,97 %)	1,02 (0,84 bis 1,25)	n. s.
Tödlicher Myokardinfarkt	14 (0,07 %)	12 (0,06 %)	1,16 (0,54 bis 2,51)	n. s.
Nicht tödlicher Myokardinfarkt	184 (0,92 %)	181 (0,91 %)	1,01 (0,83 bis 1,24)	n. s.
Kardiovaskuläre Mortalität	120 (0,60 %)	126 (0,63 %)	0,95 (0,74 bis 1,22)	n. s.
Gesamt- Mortalität	609 (3,05 %)	642 (3,22 %)	0,95 (0,85 bis 1,06)	n. s.
Revaskularisierung	389 (1,95 %)	374 (1,87 %)	1,04 (0,90 bis 1,20)	n. s.

\* Primärer Endpunkt: kardiovaskulärer Tod oder nicht tödlicher Myokardinfarkt oder nicht tödlicher Schlaganfall

Die Analyse prädefinierter Subgruppen scheint einen besonderen Benefit der Primärprävention für Frauen im Alter von  $\geq 65$  Jahren zu zeigen. In dieser Untergruppe wurde durch die Gabe von ASS sowohl das Risiko eines schweren kardiovaskulären Ereignisses (RR 0,74; 95%CI 0,59 bis 0,92; RRR = 26 %;  $p = 0,008$ ), als auch eines Myokardinfarktes (RR 0,66; 95%CI 0,44 bis 0,97; RRR = 56 %;  $p = 0,04$ ) statistisch signifikant reduziert. Die

Reduktion bezüglich ischämischer Insulte ist grenzwertig signifikant (RR 0,70; 95%CI 0,49 bis 1,00; RRR = 30 %;  $p = 0,05$ ). Da die totalen Zahlen bezüglich der Größe der jeweiligen Untergruppen in der Publikation der Studie nicht angegeben sind, ist eine Errechnung der absoluten Risikoreduktion und der NNT nicht möglich.

#### Unerwünschte Ereignisse:

In der Verumgruppe war die Rate gastrointestinaler Blutungen (4,6 % vs. 3,8 %; ARI = 0,8 %; NNH(10,1a) = 125;  $p < 0,001$ ) und die Häufigkeit einer konsekutiven Transfusionspflicht (0,6 % vs. 0,5 %; ARI = 0,1 %; NNH(10,1a) = 1000;  $p = 0,02$ ) signifikant erhöht. Peptische Ulzera (2,7 % vs. 2,1 %; ARI = 0,6 %; NNH(10,1a) = 167;  $p < 0,001$ ), eine Hämaturie (15,2 % vs. 14,4 %; ARI = 0,8 %; NNH(10,1a) = 125;  $p = 0,02$ ) und Epistaxis (19,1 % vs. 16,7 %; ARI = 2,4 %; NNH(10,1a) = 42;  $p < 0,001$ ) traten ebenfalls signifikant häufiger auf.

Die Ereignisrate bezüglich dyspeptischer Beschwerden war zwischen Verum- und Kontrollgruppe nicht signifikant unterschiedlich (Tabelle 10).

Tabelle 10: Blutungsereignisse in der WHS-Studie

	ASS (n = 19.934)	Kontrolle (n = 19.942)	Relatives Risiko (95% CI)	NNH (NNH/1a)
Gastrointestinale Blutung	910 (4,6 %)	753 (3,8 %)	1,22 (1,10 bis 1,34)	125 (1262)
• transfusions- pflichtig	127 (0,6 %)	91 (0,5 %)	1,40 (1,07 bis 1,83)	1000 (10.100)
Peptisches Ulkus	542 (2,7 %)	413 (2,1 %)	1,32 (1,16 bis 1,50)	167 (1687)
Hämaturie	3.039 (15,2 %)	2.879 (14,4 %)	1,06 (1,01 bis 1,12)	125 (1262)
Epistaxis	3.801 (19,1 %)	3.321 (16,7 %)	1,16 (1,11 bis 1,22)	42 (424)
Dyspeptische Beschwerden	11.856 (59,5 %)	11.915 (59,7 %)	0,99 (0,97 bis 1,02)	n. s.

Die ausschließlich mit weiblichen Probanden durchgeführte WHS-Studie zeigte keine signifikante Risikoreduktion bezüglich schwerer kardiovaskulärer Ereignisse durch eine Primärprävention mittels 100 mg ASS alle zwei Tage. Auch die Zahl der Myokardinfarkte, die kardiovaskuläre Mortalität und die Gesamtmortalität konnten nicht signifikant gesenkt werden. Primär infolge der signifikanten Reduktion der Zahl ischämischer Insulte ( $NNT = 3.888_{\text{Jahr}}$ ) wurde eine signifikante Reduktion der Häufigkeit nicht tödlicher Schlaganfälle ( $NNT = 4.393_{\text{Jahr}}$ ) und der Gesamtschlaganfallrate ( $NNT = 4.585_{\text{Jahr}}$ ) erreicht, auch die Rate transitorisch ischämischer Attacken ( $NNT = 3.888_{\text{Jahr}}$ ) wurde signifikant vermindert.

Dem genannten Benefit stand vor allem eine erhöhte Rate gastrointestinaler (NNH = 1.262<sub>Jahr</sub>), zum Teil transfusionspflichtiger (NNH = 10.100<sub>Jahr</sub>) Blutungen gegenüber. Weiterhin zeigte sich in der Verumgruppe ein tendenziell erhöhtes Risiko für einen hämorrhagischen Insult (RR 1,24; 95%CI 0,82 bis 1,87).

Aufgrund der Ergebnisse der Subgruppenanalyse scheinen Frauen im und über dem 65. Lebensjahr von der Primärprävention besonders zu profitieren, in dieser Altersgruppe wurde sowohl die Rate schwerer

kardiovaskulärer Ereignisse, als auch die Zahl der Myokardinfarkte signifikant gesenkt. Die Risikoreduktion bezüglich ischämischer Insulte erreichte in dieser Altersgruppe grenzwertige statistische Signifikanz.

Bei weiteren gemäß Risikofaktoren oder –markern definierten Subgruppen (u.a. BMI, Menopause und HET, arterielle Hypertonie, 10-Jahres-Infarktisiko, Zahl der Risikofaktoren, positive Familienanamnese) konnte kein Unterschied zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe gefunden werden. Erwähnenswert bleibt, dass die Raucherinnen unter ASS-Therapie ein höheres Risiko für ein schweres kardiovaskuläres Ereignis hatten, als die Raucherinnen in der Kontrollgruppe.

Einschränkend muss angemerkt werden, dass die signifikanten Unterschiede bezüglich des Alters und des Raucherstatus im Rahmen der Probleme, die mit einer multiplen Testung einhergehen, gesehen werden müssen\*.

## 6. Darstellung der Metaanalysen

Es wurden drei relevante Metaanalysen identifiziert.

Die im Jahre 2001 veröffentlichte Arbeit von P. S. Sanmuganathan und Kollegen<sup>(14)</sup> schloss die BMD-Studie<sup>(8)</sup>, die PHS<sup>(9)</sup>, die HOT-Studie<sup>(11)</sup> und die TPT-Studie<sup>(10)</sup> ein. Die im Jahre 2002 respektive 2003 veröffentlichten Arbeiten von M. Hayden und Kollegen<sup>(7)</sup> und R. S. Eidelman und Kollegen<sup>(5)</sup> berücksichtigten zusätzlich noch die Ergebnisse der 2001 publizierten PPP-Studie<sup>(12)</sup>.

Die Arbeiten von P. S. Sanmuganathan und R. S. Eidelman wiesen zum Teil erhebliche methodische Mängel auf, die Arbeit von M. Hayden ist bezüglich inhaltlicher, statistischer und methodischer Kriterien deutlich höher zu bewerten, als die beiden anderen Publikationen. Wir beschränken uns daher im Folgenden auf die Darstellung der Ergebnisse der letztgenannten Veröffentlichung (zumal die Resultate der Arbeiten sich nur unwesentlich unterscheiden).

Nach der detailliert beschriebenen Datenbankrecherche wurden von M. Hayden et al. die bereits oben genannten fünf Einzelstudien als relevant identifiziert. An den Studien nahmen zusammen über 50.000 Probanden teil, jedoch nur zwei Studien hatten auch Frauen eingeschlossen. Es wurde eine Wichtung der Studien nach Größe und Qualität vorgenommen. Da nicht alle Einzelstudien identische Endpunkte untersuchten, werden für die Zusammenfassung der Ergebnisse zum Teil neue Endpunkte definiert, eventuell fehlende Ereigniszahlen wurden durch persönlichen Kontakt zu den Studienleitern erfragt.

### Ergebnisse:

Bezüglich kardialer Ereignisse, definiert als nicht tödlicher Myokardinfarkt oder koronarer Herztod oder tödlicher Myokardinfarkt oder plötzlicher Herztod zeigte die Metaanalyse einen signifikanten Nutzen für die Verumgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe (OR 0,72; 95%CI 0,60 bis 0,87).

Die Mortalität durch eine koronare Herzkrankheit, definiert als tödlicher Myokardinfarkt oder plötzlicher Herztod blieb ohne signifikanten Unterschied (OR 0,87; 95%CI 0,70 bis 1,09).

Die Wahrscheinlichkeit eines Schlaganfallereignisses wurde durch eine Primärprävention mit ASS nicht signifikant beeinflusst (OR 1,02; 95%CI 0,85 bis 1,23). Auch auf die Gesamtmortalität hatte die ASS-Gabe keine signifikanten Auswirkungen (OR 0,93; 95%CI 0,84 bis 1,02) (Tabelle 11). Absolute Zahlen werden nicht angegeben, so dass eine Berechnung der Effektgrößen RR, ARR und NNT nicht möglich war.

---

\* die Wahrscheinlichkeit für einen Fehler 1. Art steigt.

Subgruppenanalysen bezüglich Geschlechts, Diabetes mellitus und arterieller Hypertonie blieben ohne eindeutiges Ergebnis, die Zahl der eingeschlossenen Frauen bzw. Probanden mit entsprechender Vorerkrankung waren zu gering um eine valide Aussage treffen zu können.

Tabelle 11: Ereignisraten (OR)

	ASS (n = 27.359)	Kontrolle (n = 25.676)	Odds Ratio (95% CI)
Kardiale Ereignisse	523 (1,91 %)	623 (2,43 %)	0,72 (0,60 bis 0,87)
Tod infolge einer KHK	184 (0,67 %)	161 (0,63 %)	0,87 (0,70 bis 1,09)
Schlaganfall gesamt	390 (1,42 %)	335 (1,30 %)	1,02 (0,85 bis 1,23)
Gesamt-mortalität	946 (3,46 %)	871 (3,39 %)	0,93 (0,84 bis 1,02)

### Unerwünschte Ereignisse:

Hier stützen sich die Autoren auf eine von Sudlow und Kollegen veröffentlichte Metaanalyse<sup>(23)</sup>, in der die Blutungskomplikationen der fünf Einzelstudien analysiert wurden.

Die Primärprävention mit ASS führte zu einer signifikanten Zunahme der als schwer klassifizierten Blutungsereignisse (exklusiv zerebraler Blutungen) in der Verumgruppe, vor allem aufgrund einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer gastrointestinalen Blutung (OR 1,7; 95%CI 1,4 bis 2,1).

Es fand sich weiterhin eine tendenziell erhöhte Wahrscheinlichkeit für einen hämorrhagischen Insult, die aber keine statistische Signifikanz erreichte (OR 1,4; 95%CI 0,9 bis 2,0).

Auf der Basis einer abschließenden Nutzen-/Risikoanalyse hielten die die Autoren eine Primärprophylaxe ab einem geschätzten 5-Jahres-Risiko für eine koronare Herzkrankheit von  $\geq 3$  % für vertretbar, eine entsprechende Empfehlung wurde aufgrund der Daten dieser Metaanalyse im Jahr 2002 von der U.S. Preventive Services Task Force ausgesprochen<sup>(24)</sup>.

Problematisch bezüglich der Validität der Aussage dieser Metaanalyse zur Primärprävention blieb, wie bereits erwähnt, der Einschluss dreier Studien mit Probanden mit bereits bekannter kardiovaskulärer Vorerkrankung. Obwohl einerseits eine andere Studie ausgeschlossen wurde, weil 10 % der Probanden bereits Symptome einer koronaren Herzkrankheit aufwiesen<sup>(24)</sup>, wurde andererseits die HOT-Studie mit ca. 16 % vorerkrankter Patienten als relevant erachtet. Die Gründe blieben unklar. Durch Einschluss der vorerkrankten Probanden muss von einer Verfälschung des Nutzens zugunsten der Verumgruppe ausgegangen werden.

## 7. Diskussion

Während der Nutzen einer Sekundärprophylaxe kardiovaskulärer Ereignisse mittels Acetylsalicylsäure unstrittig ist und sowohl Frauen als auch Männer gleichermaßen profitieren<sup>(2)</sup>, blieb der entsprechende Benefit einer Primärprophylaxe, vor allem für Frauen, bis dato umstritten.

Bezüglich der **Gesamtmortalität** konnte in keiner der Einzelstudien<sup>(8-13)</sup> ein Nutzen durch eine Primärprävention mit ASS gezeigt werden. Die **kardiovaskuläre Mortalität** wurde nur in der PPP-Studie gesenkt, die Reduktion war nur grenzwertig signifikant.

Die Rate **schwerer kardiovaskulärer Ereignisse** wurde, vor allem durch Reduktion des Risikos für einen **nicht tödlichen Myokardinfarkt** in der PHS, dem TPT und der HOT-Studie\* statistisch signifikant reduziert, die entsprechende  $NNT_{\text{Jahr}}$  liegt zwischen 333 und 680. Die WHS-Studie, die fast die gleiche Teilnehmerzahl hatte wie alle anderen Studien zusammen, in die aber ausschließlich weibliche Probanden einbezogen waren, blieb ohne Nachweis eines Nutzens bezüglich dieser Endpunkte.

Eine Senkung der **Schlaganfallrate** allein durch eine signifikante Senkung ischämischer Insulte mittels einer Primärprävention mit ASS fand sich lediglich bei den Probandinnen der WHS-Studie. Die  $NNT_{\text{Jahr}}$  betrug 3.888.

Die relevanten Metaanalysen<sup>(5, 7, 14)</sup>, welche sämtlich vor Publikation der WHS-Studie veröffentlicht wurden, zeigten ebenfalls eine signifikante relative Risikoreduktion für das Auftreten eines kardialen Ereignisses in einer Größenordnung von ca. 15<sup>(14)</sup> bis 32 %<sup>(7)</sup>. Dieser Effekt beruhte, wie bereits erwähnt, fast ausschließlich auf einer Senkung der Rate nicht tödlicher Myokardinfarkte in der mit ASS behandelten Gruppe. Eine  $NNT$  ließ sich nur aus der ältesten Metaanalyse herleiten<sup>(14)</sup>, da nur hier eine absolute jährliche Risikoreduktion dokumentiert worden war. Um ein kardiales Ereignis zu verhindern, mussten 667 Probanden für ein Jahr mit ASS behandelt werden.

Die Schlaganfallhäufigkeit wurde nicht signifikant beeinflusst (OR 1,02; 95%CI 0,85 bis 1,23), ebenso wenig die kardiovaskuläre (0,87; 95%CI 0,70 bis 1,09) und die Gesamtmortalität (OR 0,93; 95%CI 0,84 bis 1,02)<sup>(7)</sup>.

Schwere gastrointestinale Blutungen traten in der Verumgruppe signifikant häufiger auf (OR 1,7; 95%CI 1,4 bis 2,1), resultierend in einem zusätzlichen Risiko von 0,7 (95% CI 0,4 bis 0,9) pro 1.000 Patiententjahre<sup>(7, 23)</sup>, das entsprach einer  $NNH_{\text{Jahr}}$  von 1428. Das Risiko eines zusätzlichen hämorrhagischen Insultes war nicht signifikant erhöht (OR 1,4; 95%CI 0,9 bis 2,0), in den verschiedenen Metaanalysen wurde ein zusätzliches Risiko von 0,1 bis 0,4 pro 1.000 Patiententjahre angegeben<sup>(5, 7, 14, 23, 25)</sup>,  $NNH_{\text{Jahr}} = 2.500$  bis 10.000.

Subgruppenanalysen bezüglich bestehender kardiovaskulärer Risikofaktoren und -marker (Alter, Geschlecht, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie) zeigten keine homogenen und konstanten Ergebnisse<sup>(7, 29, 30, 31)</sup> die erlaubt hätten, eindeutig eine Risikogruppe zu identifizieren, die besonders von einer Primärprävention profitieren würde. Trotzdem wurde in verschiedenen nationalen Leitlinien eine Primärprophylaxe ab einem kardiovaskulären 5-Jahres-Risiko von ca.  $\geq 3\%$  empfohlen<sup>(24, 26, 27)</sup>.

Abgesehen von fehlenden Identifizierungskriterien für Risikopatienten, ist auch die Validität der Instrumente der Risikoschätzung unklar. Sie zeigten bisher sämtlich eine schlechte Vorhersagekraft, wenn sie an externen Populationen überprüft wurden, vor allem aufgrund zum Teil erheblicher Unterschiede des kardiovaskulären Risikos zwischen, aber auch innerhalb der Länder<sup>(21)</sup>.

---

\* das Signifikanzniveau von  $p = 0,049$  wurde nur durch nachträgliche Änderung des prädefinierten Endpunktes (Ausschluss der stillen Myokardinfarkte) erreicht.

Lediglich in der WHS-Studie schien die Subgruppe der Teilnehmerinnen mit einem Alter von  $\geq 65$  Jahren von der Primärprävention auch bezüglich der Reduktion schwerer kardiovaskulärer Ereignisse und der Myokardinfarktrate zu profitieren. Ob es sich nur um ein zufälliges Ergebnis aufgrund multipler Testung handelte, blieb unklar.

Die konträren Ergebnisse zwischen den älteren Einzelstudien/ Metaanalysen und der WHS-Studie legen einen geschlechtsspezifischen Unterschied im Hinblick auf den Nutzen einer Primärprävention kardiovaskulärer Ereignisse nahe, die Gründe bleiben im Weiteren zu klären, zumal dieser Unterschied in der Sekundärprävention nicht zu bestehen scheint. Möglicherweise liegt er darin begründet, dass in der WHS-Studie bei Frauen im Gegensatz zu Männern die Ereignishäufigkeit eines Insultes größer war, als die eines Myokardinfarktes.

Aber auch eine Überschätzung des Nutzens der Primärprophylaxe bei Männern aufgrund des Einschlusses vorerkrankter Probanden in die älteren Studien und aufgrund anderer oben angeführter methodischer Mängel in einzelnen Studien und damit auch in den entsprechenden Metaanalysen, muss unterstellt werden.

## ***8. Fazit***

- **Die Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen mittels Acetylsalicylsäure führt zu keiner Senkung der kardiovaskulären Mortalität oder der Gesamtmortalität.**
- **Bei Männern scheint die Rate an nicht tödlichen Myokardinfarkten reduziert zu werden, ein Nutzen bezüglich des Schlaganfallrisikos scheint nicht zu bestehen. Es müssten jährlich ca. 670 gesunde Männer behandelt werden, um einen Myokardinfarkt zu verhindern. Aufgrund oben genannter Mängel wird der Effekt eher überschätzt.**
- **Bei Frauen wird die Herzinfarktrate nicht beeinflusst, aber die Häufigkeit ischämischer Insulte wird statistisch signifikant gesenkt. Der Effekt ist sehr gering, für die Vermeidung eines solchen Ereignisses müssten ca. 3890 gesunde Frauen für ein Jahr behandelt werden.**
- **Unter Therapie mit Acetylsalicylsäure treten signifikant häufiger schwere, vor allem gastrointestinale, Blutungsereignisse auf. Es muss von ca. 0,7 zusätzlichen ernsten Ereignissen pro 1000 Patientenjahre ausgegangen werden, die  $NNH_{\text{Jahr}}$  liegt bei ca. 1.430. Auch hämorrhagische Insulte scheinen tendenziell häufiger aufzutreten, die Größenordnung liegt bei 0,1 – 0,4 zusätzlichen Ereignissen pro 1000 Patientenjahre, das entspricht eine NNH von 2.500 – 10.000 pro Jahr.**
- **Eindeutige Subgruppen bezüglich kardiovaskulärer Risikofaktoren, die einen besonderen Nutzen durch eine Primärprophylaxe haben, lassen sich bis dato nicht identifizieren. Auch die Definition einer Risikoschwelle, ab der ein Patient in stärkerem Maße von einer Primärprophylaxe profitieren würde, ist anhand der vorliegenden Studien nicht möglich. Lediglich für Frauen im Alter von  $\geq 65$  Jahren scheint ein Nutzen auch bezüglich der Reduktion kardialer Ereignisse zu bestehen.**

## Literaturverzeichnis:

1. Statistisches Bundesamt Deutschland. <http://www.destatis.de/basis/d/gesu/gesutab20.php> Zugriff 11.05.2005.
2. Antithrombotic Trialists' Collaboration. 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.
3. Griffin G. Antiplatelet Therapy and Anticoagulation in Patients with Hypertension. *Am Fam Physician* 2005;71:897-99.
4. Boltri JM, Akerson MR, Vogel RL. Aspirin prophylaxis in patients at low risk for cardiovascular disease: A systematic review of all-cause mortality. *J Fam Pract* 2002;51:700-4.
5. Eidelman RS, Hebert PR, Weisman SM et al. An Update on Aspirin in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Arch Intern Med* 2003;163:2006-10.
6. Lip GYH, Felmeden DC. Antiplatelet agents and anticoagulants for hypertension. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 3.
7. Hayden M, Pignone M, Phillips C et al. Aspirin for the Primary Prevention of Cardiovascular Events: A Summary of the Evidence. *Ann Intern Med* 2002;136:161-72.
8. Peto R, Gray R, Collins R et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br Med J* 1988.;296:313-6.
9. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med* 1989;321:129-35.
10. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. 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. *Lancet* 1998;351:233-41.
11. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG. 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.
12. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. *Lancet* 2001;357:89-95.
13. Ridker PM, Cook NR, Lee I-M 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.
14. Sanmuganathan PS, Ghahramani P, Jackson PR et al. Aspirin for primary prevention of coronary heart disease: safety and absolute benefit related to coronary risk derived from meta-analysis of randomised trials. *Heart* 2001;85:265-71.
15. Hansson L, Zanchetti A on behalf of the HOT Executive Committee. Correspondence. *Lancet* 1998;352:574.

16. Manson JAE, Buring JE, Satterfield S et al. Baseline Characteristics of Participants in the Physicians' Health Study: A Randomized Trial of Aspirin and Beta-carotene in U.S. Physicians. *Am J Prev Med* 1991;7:150-4.
17. Young FE, Nightingale SL, Temple RA. The Preliminary Report of the Findings of the Aspirin Component of the Ongoing Physicians' Health Study. *JAMA* 1988;259:3158-60.
18. Avanzini F, Marchioli R, Alli C et al. Hypertension Optimal Treatment (HOT) trial. Correspondence. *Lancet* 1998;352:571-72.
19. Rexrode KM, Lee I-M, Cook NR et al. Baseline Characteristics of Participants in the Women's Health Study. *J Womens Health Gend Based Med* 2000;9:19-27.
20. Wallis EJ, Ramsay LE et al. Coronary and cardiovascular risk estimation for primary prevention: population validation of a new Sheffield table. *BMJ* 2000;320:671-8.
21. *arznei-telegramm* 2004;35:56-60.
22. Centre for Reviews and Dissemination. An update on aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease (structured abstract). *DARE* 2005;Issue 2.
23. Sudlow C. Antithrombotic treatment. *Clinical Evidence*. 5th ed. London: BMJ Publishing Group;2001.
24. U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events. *AHRQ* January 2002;Pub. No. 02-506A:1-5.
25. He J, Whelton PK, Vu B et al. Aspirin and the risk of haemorrhagic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1998;280:1930-5.
26. Harrington RA, Becker RC, Ezekowitz M. Antithrombotic therapy for coronary artery disease: the 7<sup>th</sup> ACCP Conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004;126(3 Suppl):513-48s.
27. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Antithrombotic Therapy. A National Clinical Guideline. 1999; <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign36.pdf>.
28. Nelson MR, Liew D, Bertram M. Epidemiological modelling of routine use of low dose aspirin for the primary prevention of coronary heart disease and stroke in those aged  $\geq 70$ . *BMJ*; doi:10.1136/bmj.38456.676806.8F(published 20 May 2005).
29. 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.
30. Kjeldsen SE, Kolloch RE, Leonetti G et al. Influence of gender and age on preventing cardiovascular disease by antihypertensive treatment and acetylsalicylic acid. The HOT study. *Journal of Hypertension* 2000;18:629-42.
31. Sacco M, Tognoni G, Pellegrini F et al. 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.
32. Hansson L, Zanchetti A. The Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study-Patient Characteristics: Randomization, Risk Profiles and Early Blood Pressure Results. *Blood Pressure* 1994;3:322-7.
33. [www.rki.de/cln\\_011/nn\\_254566/DE/Content/GBE/Auswertungsergebnisse/nichtuebertragbare/Krankheiten/HerzKreislaufKrankheiten/hkkn\\_s.node.htmln\\_s.nnn=true](http://www.rki.de/cln_011/nn_254566/DE/Content/GBE/Auswertungsergebnisse/nichtuebertragbare/Krankheiten/HerzKreislaufKrankheiten/hkkn_s.node.htmln_s.nnn=true); Zugriff Mai 2005

# Appendix

**Medline Recherche**

Search	Most Recent Queries	Time	Result
<a href="#">#70</a>	Search #69 NOT #64	06:59:33	<a href="#">158</a>
<a href="#">#69</a>	Search #68 NOT #64	06:58:49	<a href="#">158</a>
<a href="#">#68</a>	Search #67 NOT #62	06:58:26	<a href="#">163</a>
<a href="#">#67</a>	Search #66 AND #59	06:58:05	<a href="#">163</a>
<a href="#">#66</a>	Search (meta-analy*[ti] OR metaanaly*[ti] OR meta analy*[ti]) OR ((review[tiab] OR search*[tiab]) AND (medical database*[tiab] OR medline[tiab] OR pubmed[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR systemat*[tiab]))	06:57:38	<a href="#">32538</a>
<a href="#">#65</a>	Search #63 NOT #64	06:56:07	<a href="#">1479</a>
<a href="#">#64</a>	Search (Bibliography[pt] OR Biography[pt] OR Case Reports[pt] OR Clinical Conference[pt] OR Comment[pt] OR Congresses[pt] OR Consensus Development Conference[pt] OR Consensus Development Conference, NIH[pt] OR Dictionary[pt] OR Directory[pt] OR Editorial[pt] OR Festschrift[pt] OR Interview[pt] OR Lectures[pt] OR Legal Cases[pt] OR Legislation[pt])	06:55:49	<a href="#">1776461</a>
<a href="#">#63</a>	Search #61 NOT #62	06:55:20	<a href="#">1520</a>
<a href="#">#62</a>	Search (animal[mh] NOT human[mh])	06:54:48	<a href="#">2851603</a>
<a href="#">#61</a>	Search #59 AND #60	06:54:17	<a href="#">1558</a>
<a href="#">#60</a>	Search (randomized controlled trial[pt] OR randomized controlled trials[mh] OR random allocation[mh] OR double-blind method[mh] OR single-blind method[mh]) OR ((singl*[tiab] OR doubl*[tiab] OR trebl*[tiab] or tripl*[tiab]) AND (mask*[tiab] OR blind*[tiab])) OR ((randomis*[tiab] OR randomiz*[tiab]) AND controlled[tiab] AND (trial[tiab] OR study[tiab]))	06:53:49	<a href="#">309481</a>
<a href="#">#59</a>	Search #52 AND #58	06:50:09	<a href="#">8950</a>
<a href="#">#58</a>	Search #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57	06:49:25	<a href="#">845709</a>
<a href="#">#57</a>	Search preventive medicine	06:48:14	<a href="#">27380</a>
<a href="#">#56</a>	Search protect*[tiab]	06:48:00	<a href="#">263384</a>
<a href="#">#55</a>	Search Prophyla*[tiab]	06:47:35	<a href="#">74587</a>
<a href="#">#54</a>	Search prevent*[tiab]	06:47:20	<a href="#">497911</a>
<a href="#">#53</a>	Search primary prevention	06:47:08	<a href="#">79014</a>
<a href="#">#52</a>	Search #48 OR #49 OR #50 OR #51	06:46:20	<a href="#">48973</a>
<a href="#">#51</a>	Search salicylat*[tiab]	06:45:06	<a href="#">7355</a>
<a href="#">#50</a>	Search acetylsalicylic acid	06:44:40	<a href="#">29177</a>
<a href="#">#49</a>	Search salicylic acid	06:44:29	<a href="#">11142</a>
<a href="#">#48</a>	Search aspirin	06:42:05	<a href="#">35450</a>

**Embase Recherche**

1 aspirin/ (65704)  
 2 aspirin.tw. (34001)  
 3 acetylsalicylic acid.tw. (4620)  
 4 salicylate\$.tw. (5011)  
 5 salicylic.tw. (3055)  
 6 or/1-5 (73985)  
 7 exp cardiovascular disease/ (980290)  
 8 myocardial infarction.tw. (62350)  
 9 coronary.tw. (143502)  
 10 angina.tw. (25076)  
 11 stroke.tw. (56433)  
 12 cardiovascular.tw. (100587)  
 13 heart disease.tw. (51033)  
 14 exp Transient Ischemic Attack/ (6371)  
 15 or/7-14 (1053051)  
 16 prevent.tw. (114986)  
 17 prophylax.tw. (4)  
 18 prevent\$.ti,ab. (380600)  
 19 protect\$.tw. (218040)  
 20 exp preventive medicin/ (7453)  
 21 or/16-20 (565592)  
 22 6 and 15 and 21 (7681)  
 23 exp randomized controlled trials/ (94193)  
 24 exp random allocation/ (14598)  
 25 exp cross over studies/ (16075)  
 26 exp single-blind method/ (5252)  
 27 exp double-blind method/ (55376)  
 28 ((singl or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj6 (blind\$ or mask\$)).ti,ab. (70171)  
 29 ((random\$ or cross-over or crossover) adj6 (allocat\$ or trial\$ or study or studies or  
 intervention\$ or investigat\$ or experiment\$ or design\$ or method\$ or group\$ or  
 evaluation\$ or test\$)).ti,ab. (190770)  
 30 or/23-29 (257250)  
 31 22 and 30 (1509)  
 32 metaanaly\$.ti. or metaanaly\$.ab. or (meta and analy\$).ti. or (meta and analy\$).ab. or  
 ((review.ti. or review.ab. or review.pt. or overview.ti. or overview.ab. or search\$.ti. or search\$.ab.) and ((medical  
 and database).ti. or (medical and database).ab. or medline.ti. or medline.ab. or pubmed.ti. or pubmed.ab. or  
 embase.ti. or embase.ab. or cochrane.ti. or cochrane.ab. or medlars.ti. or medlars.ab. or scisearch.ti. or scisearch.ab.  
 or psychinfo.ti. or psychinfo.ab. or psycinfo.ti. or psycinfo.ab. or psychlit.ti. or psychlit.ab. or psyclit.ti. or  
 psyclit.ab. or cinahl.ti. or cinahl.ab. or systemat\$.ti. or systemat\$.ab.)) (37369)  
 33 22 and 32 (310)

## Cochrane Recherche

---

ID	Search	Hits	Edit	Delete
#1	<a href="#">MeSH descriptor Aspirin explode all trees in MeSH products</a>	3125	<a href="#">edit</a>	<a href="#">delete</a>
#2	<a href="#">aspirin in All Fields in all products</a>	5607	<a href="#">edit</a>	<a href="#">delete</a>
#3	<a href="#">salicylic next acid in All Fields in all products</a>	567	<a href="#">edit</a>	<a href="#">delete</a>
#4	<a href="#">acetysalicylic next acid in All Fields in all products</a>	4	<a href="#">edit</a>	<a href="#">delete</a>
#5	<a href="#">salicylat* in All Fields in all products</a>	695	<a href="#">edit</a>	<a href="#">delete</a>
#6	<a href="#">(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5)</a>	6396	<a href="#">edit</a>	<a href="#">delete</a>
#7	<a href="#">MeSH descriptor Primary Prevention explode all trees in MeSH products</a>	1924	<a href="#">edit</a>	<a href="#">delete</a>
#8	<a href="#">prevent* in Record Title in all products</a>	16118	<a href="#">edit</a>	<a href="#">delete</a>
#9	<a href="#">prevent* in Abstract in all products</a>	23431	<a href="#">edit</a>	<a href="#">delete</a>
#10	<a href="#">prophyla* in Record Title in all products</a>	7798	<a href="#">edit</a>	<a href="#">delete</a>
#11	<a href="#">prophyla* in Abstract in all products</a>	9123	<a href="#">edit</a>	<a href="#">delete</a>
#12	<a href="#">protect* in Record Title in all products</a>	2024	<a href="#">edit</a>	<a href="#">delete</a>
#13	<a href="#">protect* in Abstract in all products</a>	7672	<a href="#">edit</a>	<a href="#">delete</a>
#14	<a href="#">MeSH descriptor Preventive Medicine explode all trees in MeSH products</a>	127	<a href="#">edit</a>	<a href="#">delete</a>
#15	<a href="#">(#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14)</a>	49767	<a href="#">edit</a>	<a href="#">delete</a>
#16	<a href="#">MeSH descriptor Cardiovascular Diseases explode all trees in MeSH products</a>	43790	<a href="#">edit</a>	<a href="#">delete</a>
#17	<a href="#">coronary in All Fields in all products</a>	17152	<a href="#">edit</a>	<a href="#">delete</a>
#18	<a href="#">myocardial next infarction in All Fields in all products</a>	10118	<a href="#">edit</a>	<a href="#">delete</a>
#19	<a href="#">angina in All Fields in all products</a>	6609	<a href="#">edit</a>	<a href="#">delete</a>
#20	<a href="#">stroke in All Fields in all products</a>	10857	<a href="#">edit</a>	<a href="#">delete</a>
#21	<a href="#">MeSH descriptor Cerebrovascular Accident explode all trees in MeSH products</a>	1364	<a href="#">edit</a>	<a href="#">delete</a>
#22	<a href="#">cardiovascular in All Fields in all products</a>	18427	<a href="#">edit</a>	<a href="#">delete</a>
#23	<a href="#">((coronary next disease*) or (coronary next heart next disease*)) in All Fields in all products</a>	7081	<a href="#">edit</a>	<a href="#">delete</a>
#24	<a href="#">MeSH descriptor Cerebrovascular Disorders explode all trees in MeSH products</a>	5338	<a href="#">edit</a>	<a href="#">delete</a>
#25	<a href="#">(#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24)</a>	67164	<a href="#">edit</a>	<a href="#">delete</a>
#26	<a href="#">(#6 AND #15 AND #25)</a>	1088	<a href="#">edit</a>	<a href="#">delete</a>