

Publisert: 10.10.2018

## Albyl-E - for de tykke og de smale?

«Forskning viser at» acetylsalisylsyre (ASA) ikke har effekt ved primærforebygging av hjerte- og karsykdom for pasienter som veier 70 kg eller mer. Stemmer det?

### Potensielt store implikasjoner

En nylig publisert metaanalyse (1) finner at lavdose ASA (75-100 mg) ikke er effektivt som primærforebygging av kardiovaskulær sykdom (hjerteinfarkt, hjerneslag og vaskulær død eller annen alvorlig hendelse) for personer som veier 70 kg eller mer. De potensielle implikasjonene er mildt sagt store, dersom vekt også skulle vise seg å ha betydning ved sekundærforebygging. I Norge hentet knappe 150 000 kvinner og 210 000 menn fra 40 år og opp ut en resept på lavdose ASA i 2017 (2). I samme aldersgruppe veier omlag 93 % av menn og 52 % av kvinner 70 kg eller mer (3). Forventer man da ingen effekt av lavdose ASA hos disse?

### Dose-respons

ASA 75-100 mg reduserte risikoen for kardiovaskulære hendelser med 25 % sammenliknet med placebo blant de som veide 50-69 kg (hazardratio 0,75, 95 % KI 0,65-0,85) (1). Lavdose ASA hadde derimot ingen effekt ved høyere vekt, men risiko for alvorlige blødninger var økt helt opp til 90 kg. ASA gitt som *enterodrasjerte* tabletter er tilsynelatende ytterligere ineffektivt hos de over 70 kg. I Norge finnes kun *enterodrasjerte* tabletter med ASA.

Forfatterne finner også en dose-respons-kurve: *Høydose* ASA (320-500 mg) er kun effektivt som primærforebygging hos de som veier 70 kg eller mer. Forfatterne mener dataene derfor antyder følgende optimale døgndoseringer: 50-69 kg: 75-100 mg, 70-89 kg: 300-325 mg og  $\geq 90$  kg:  $\geq 500$  mg (1).

### Biologisk plausibel mekanisme

Forfatterne mener at funnene med hensyn til vekt har en biologisk plausibel forklaring (1): ASA binder irreversibelt til enzymet syklooksygenase-1 (COX-1) i blodplatene, noe som fører til en reduksjon i blodplatenes evne til å aggregere. Denne hemmingen skjer primært i portalsirkulasjonen, det vil si før legemiddelet kommer til leveren, hvor store deler av dosen blir inaktivert. Det er behov for ASA også i systemisk sirkulasjon, blant annet fordi det hele tiden dannes nye blodplater i megakaryocytene. Forfatterne mener at økt kroppsvekt reduserer den andelen av ASA som når blodet systemisk og dermed hemmingen av nydannede blodplater (1).

### Gjelder primærforebygging

Det er verdt å merke seg at metaanalysen omhandler *primærforebygging* av kardiovaskulær sykdom, det vil si bruk hos de som ikke allerede har hatt en kardiovaskulær hendelse som hjerteinfarkt, angina pectoris eller hjerneslag. Norske retningslinjer angir at ASA «bør sjelden benyttes i primærforebygging av hjerte- og karsykdommer», unntatt ved spesielt høy kardiovaskulær risiko der man i praksis ikke har andre behandlingsalternativer (4).

To nylig publiserte randomiserte, kontrollerte studier, ARRIVE (5) og ASCEND (6), gir primærforebygging med ASA ytterligere skudd for baugen. ARRIVE finner ikke forskjell på ASA og placebo for personer med moderat forhøyet kardiovaskulær risiko, diabetes ekskludert. Forfatterne argumenterer likevel med at enkeltpersoner kan ha nytte, basert på en «kompleks beregning» av nytte-risikobalansen (5). I ASCEND finner de at effekten av ASA blant diabetikere i all hovedsak oppveies av risikoen for alvorlige blødninger (6). I ASCEND finner de for øvrig ikke bedre effekt av ASA ved vekt under 70 kg.

Ved sekundærforebygging stiller saken seg annerledes. Eksempelvis gis ASA livslangt etter hjerteinfarkt (den første tiden i kombinasjon med klopidogrel, tikagrelor eller prasugrel) (7). Selv om forfatterne av metaanalysen tror at funnene rundt vekt også er overførbare til sekundærprevensjon etter eksempelvis hjerteinfarkt, kan ikke denne studien, basert på de dataene som foreligger nå, konkludere med dette (1).

### Er det kausalt?

Skal man tolke funnene i metaanalysen ut i fra kausalitetskriterier (8), så har forfatterne funnet en relativt tydelig statistisk assosiasjon, dose-respons og en biologisk plausibel forklaring. Funnene er derimot, som

en medfølgende lederartikkel poengterer (9), hypotesegenererende fremfor konklusive og det er behov for mer forskning på kroppsvektens betydning for effekten av ASA. Funnene i ASCEND (6) er eksempelvis ikke konsistente med metaanalysen, slik at klare konklusjoner om kausalitet ikke kan trekkes nå.

## Konklusjon

Primærforebygging av kardiovaskulær sykdom med lavdose ASA synes på populasjonsnivå fremdeles ikke å gi mer nytte enn risiko, uavhengig av om pasienten er tung eller lett. Metaanalysen rokker ikke ved nåværende behandlingsretningslinjer for sekundærforebygging med lavdose ASA. Studien stiller likevel et klart spørsmål for videre forskning: Er det riktig å gi alle pasientene i alle vektgrupper den samme doseringen med ASA? Det er også interessant om økt vekt faktisk reduserer biotilgjengeligheten av ASA eller om andre, uavhengige faktorer også er av betydning.

## Referanser

1. Rothwell PM, Cook NR et al. Effects of aspirin on risks of vascular events and cancer according to bodyweight and dose: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2018; 392(10145): 387-99.
2. Reseptregisteret. <http://www.reseptregisteret.no/> (Søk: 30. august 2018).
3. Anne Elise Eggen, Institutt for samfunnsmedisin, UiT Norges Arktiske Univesitet, pers.medd. 30. august 2018.
4. Helsedirektoratet. Nasjonale faglige retningslinjer for forebygging av hjerte- og karsykdom. Acetylsalisylsyre og andre platehemmere ved primærforebygging av hjerte- og karsykdom. <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/forebygging-av-hjerte-og-karsykdom/> (Sist oppdatert: 3. mai 2018).
5. Gaziano JM, Brotons C et al. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 392(10152): 1036-46.
6. Ascend Study Collaborative Group. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2018. [Epub ahead of print].
7. Valgimigli M, Bueno H et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2018; 39(3): 213-60.
8. Bhopal RS. Concepts of epidemiology: integrating the ideas, theories, principles and methods of epidemiology 2012; 2th ed.: 146-7.
9. Theken KN, Grosser T. Weight-adjusted aspirin for cardiovascular prevention. *Lancet* 2018; 392(10145): 361-2.