

Timo Strandberg

Asetyyylisalisyylihapo ja valtimotautien ehkäisy terveillä

Kun Sir Winston Churchill sairasti 79-vuotiaana aivohalvauksen vuonna 1953, hänen lääkärinsä lordi Moran määräsi potilaalleen muun muassa lääkeryhdistelmää AFA (asetyyylisalisyylihapo eli ASA, fenasetiini, amfetamiini). Tämän on arveltu osaltaan auttaneen Sir Winstonia elämään vielä yli kymmenen vuotta, 91-vuotiaaksi (1). Ei ole tiedossa, tunsiko lordi Moran kalifornialaisen yleislääkäri Lawrence Cravenin jo 1950-luvun vaihteessa esittämän teorian ASAn valtimotromboosia ehkäisevästä vaikutuksesta. Teoria perustui Cravenin omiin kliinisiin havaintoihin verenvuototaipumuksen lisääntymisestä ja sydäninfarktien vähäisyydestä ASAA kipuun käyttäneillä kipupotilailla (2). Kollega kuitenkin julkaisi havaintonsa lähinnä paikallisissa lääkäreihdissä. Niinpä aikaa kului 1970–1980-luvuille, ennen kuin Nobel-palkintoonkin johtaneet havainnot ASAn trombosyyttivaikutuksista ja hyödyistä valtimotautien ehkäisyssä vahvistettiin. Siitä lähtien pienannoksen ASA on ollut rutiinihoitoa valtimotautien sekundaaripreventiossa (3) mutta yleisesti myös primaaripreventiossa terveillä ihmisillä ja diabetesta sairastavilla.

Jo ennen statiiniaikaa tehdyissä tutkimuksissa todettiin ASAlla primaaripreventiossa korkeintaan kohtalaista hyötyä, eikä lumekontrolloitunakaan esiintynyt merkitsevää eroa kokonaiskuolleisuudessa (**TAULUKKO**). Silti sekä lääkärin että kansan keskuudessa ASA saavutti vahvan aseman – vähän punaviinin tapaan – sydäninfarktin ehkäisymuotona. Laajaa käyttöä on tietysti suosinut reseptittömyys ja se, että jo miniannoksen (100 mg) on katsottu riittävän preventiotarkoituksessa. Havainnot suolistosyöpää ehkäisevästä vaikutuksesta ovat myös viime vuosina tuoneet positiivista nostetta ASAn ehkäisykäytölle (4).

Monien lääkkeiden kohdalla – rokotteista puhumattakaan – on pelätty pieniäkin riskejä. ASAn kohdalla on kuitenkin kummallisesti unohtunut se, että kyseessä on potentiaalisesti tappava lääke yläruoansulatuskanavan verenvuodossa. Tämän takia onkin tervetullutta, että ASAn kokonaisvaikutuksista primaaripreventiossa on jätetty tehdä suuria satunnaistettuja hoitotutkimuksia, joiden tuloksia on vuoden 2018 aikana julkaistu (5–7).

Statiinihoito tarjoaa mielenkiintoisen vertailukohteen, koska myös sitä käytetään paljon primaaripreventiossa. **TAULUKOSSA** on vertailtu suuria (yli 10 000 tutkittavaa), lumekontrolloituja ASA- ja statiinitutkimuksia alussa terveillä henkilöillä (5–11). Näissä ASAn vaikutukset merkittävien päätetapahtumien estossa ovat olleet vähäisiä tai lumehoidon luokkaa. Toisessa vaakakupissa ovat hoidosta aiheutuvat haitat, nimenomaan verenvuotokomplikaatiot, joita ASA-hoitoon on liittynyt lumetta enemmän. Sen sijaan statiinitutkimuksissa on saatu parempia tuloksia valtimotautitapahtumien mutta myös kaikista syistä johtuvan kuolleisuuden lykkäämisessä (**TAULUKKO**).

Miksi ASA sitten on hyödyllinen sekundaaripreventiossa muttei primaaripreventiossa? Sekundaaripreventiopotilaalla luonto on jo osoittanut, että tällä yksilöllä on suuri valtimotautiriski. Koska lyhyen tähtäimen vaara tromboottiselle komplikaatiolle on suuri, ASA-hoidon kyky ehkäistä tätä ylittää hoitoon liittyvän vuotoriskin. Primaaripreventiossa valtimotautitapahtuman – jota ASA epäilemättä voi ehkäistä – riski on pienempi ja peittyy helpommin muiden samanaikaisten riskien alle. Verrokkipotilaat ovat myös paremmin hoidettuja, muun muassa statiininkäyttäjät on suuri osa, tupakkojia vähemmän, verenpaine paremmin hoidettu ja niin edelleen, kuin aikanaan tehdyissä

TAULUKKO. Uusimpien ASA-tutkimusten tulosten vertailu statiinitutkimuksiin lumekontrolloiduissa primaaripreventio-tutkimuksissa.

Tutkimus, (keskimääräinen kesto vuosia), (viite)	Aktiivihoido	Potilaita (n), (naiset %)	Keski- ikä	Ensisijainen pääte- tapahtuma, Aktiivi/lume (%)	Kokonais- kuolleisuus, Aktiivi/lume (%)	Verenvuoto Aktiivi/lume (%)
ARRIVE (5,0 v) (5)	ASA 100 mg	12 546 (30 %)	64	4,3/4,5 (NS)	2,6/2,6 (NS)	2,1/1,1 (p < 0,001)
ASCEND (7,4 v) (6)	ASA 100 mg	15 480 (37 %)	63	8,5/9,6 (p = 0,01)	9,7/10,2 (NS)	4,1/3,2 (p = 0,003)
ASPREE (4,7 v) (7)	ASA 100 mg	19 114 (66 %)	74	9,7/9,5 (NS)	5,6/5,2 (p < 0,05)	3,8/2,8 (p < 0,001)
JUPITER (1,9 v) (8)	Rosu 20 mg	17 802 (38 %)	66	1,6/2,8 (p < 0,0001)	2,2/2,8 (p = 0,02)	2,9/3,1 (NS)
HOPE-3 (5,6 v) (9)	Rosu 10 mg	12 705 (46 %)	66	3,7/4,8 (p = 0,002)	5,3/5,6 (NS)	Verenvuotokomplikaatioita ei eritelty, yhteensä vakavia odottamattomia haittavaikutuksia 1,4/1,5 (NS)
Meta-analyysit, kokonaiskuolleisuuden riskisuhde (95 %:n luottamusväli)						
14 ASA-tutkimusta (10)					0,97 (0,93–1,01)	
18 statiinitutkimusta (11)					0,86 (0,79–0,94)	

NS = ei tilastollisesti merkitsevä, Rosu = rosuvastatiini

ASA-tutkimuksissa. Näin ASAn lisähyötyä on vaikeampi osoittaa. ASA ei myöskään suoranaisesti vaikuta ateroskleroottisen valtimotaudin perusprosessiin. Statiinihoito puolestaan ehkäisee valtimotautitapahtumia pitkällä tähtäimellä pienentämällä LDL-kolesterolin pitoisuutta, ateroskleroosin keskeistä syytä (12). Kun statiinien haittavaikutukset ovat toisaalta vähäisiä (13), kokonaisuhyöty kokonaiskuolleisuuden osalta voi tulla esiin jopa lyhytkestoisissa primaaripreventiotutkimuksissa, kun niissä on ollut mukana keskimäärin 60–70-vuotiaita, valtimotautitapahtumille alttiita henkilöitä.

Nykytiedon valossa siis ASAn aloitukseen myös diabetesta sairastavien valtimotautien primaaripreventioon on suhtauduttava kriittisesti, ainakin kun dyslipidemian ja verenpaineen hoito ovat asianmukaisia ja hoitotavoitteet saavutettu. On kuitenkin huomattava, että huono teho primaaripreventiossa ei muuta ASAn asemaa sekundaaripreventiossa. Valtimotautiin jo sairastuneiden kohdalla hyödyt edelleen

ylittävät hoitoon liittyvät riskit. Tosin ASA:lle on tässäkin käyttöaiheessa tullut kilpailijoita P2Y₁₂ estäjien (klopidogreeli, prasugreeli, kangrelori, tigagrelori) myötä (3).

Lopuksi: pitääkö aiemmin primaaripreventioon aloitettu ASA sitten lopettaa? Suuressa ruotsalaisessa rekisteritutkimuksessa ASAn lopettamiseen (muun kuin vuotokomplikaation takia) liittyi noin 30 % suurentunut kardiovaskulaaritapahtuman riski (14). Se oli pienempi primaaripreventiossa, mutta siinäkin merkitsevä (riskisuhde 1,28, 95 %:n luottamusväli 1,22–1,34). Mustavalkoista deinnovaatiota – eli sellaisten käytäntöjen hävittämistä, jotka aiemmin olivat järkeviä mutta uuden tiedon valossa turhia – ei siis ASAnkaan kohdalla voine harrastaa. Vaikka terveille ASAA ei nykytiedon valossa kannata aloittaa, aloitetun käytön lopettamisessa on syytä käyttää harkintaa. On myös edelleen epävarmaa, voitaisiinko 100 mg pienemmällä päiväannoksella säilyttää hyödyt mutta vähentää haittoja (3). ■



TIMO STRANDBERG, LKT, professori
Helsingin ja Oulun yliopistot, Hus

SIDONNAISUUDET

Apuraha (Amgen, MSD, NovoNordisk, Sanofi), luento-/asiantuntijapalkkio (Amgen, Boehringer, MSD, NovoNordisk, Orion, Sanofi, Servier), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (NovoNordisk), muut sidonnaisuudet (Orion osakeomistus)

KIRJALLISUUTTA

1. Lovell R. Lord Moran's prescriptions for Churchill. *BMJ* 1995;310:1537–8.
2. Montinari MR, Minelli S, De Caterina R. The first 3500 years of aspirin history from its roots – a concise summary. *Vascul Pharmacol* 2018. DOI: 10.1016/j.vph.2018.10.008.
3. Gargiulo G, Windecker S, Vranckx P, ym. A critical appraisal of aspirin in secondary prevention. Is less more? *Circulation* 2016;134:1881–906.
4. Mecklin JP. Aspiiriini suolistosyövän ehkäisyssä ja hoidossa. *Duodecim* 2016;132:1143–4.
5. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, ym. 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;392:1036–46.
6. ASCEND Study Collaborative Group. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2018;379:1529–39.
7. McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, ym. Effect of aspirin on cardiovascular events and bleeding in the healthy elderly. *N Engl J Med* 2018;379:1509–18.
8. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, ym. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195–207.
9. Yusuf, S, Bosch J, Dagenais G, ym. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016;374:2021–31.
10. Ridker PM. Should aspirin be used for primary prevention in the post-statin era. *N Engl J Med* 2018;379:1572–4.
11. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, ym. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013. DOI: 10.1002/14651858.CD004816.pub5.
12. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, ym. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017;38:2459–72.
13. Strandberg T. Yhä voimissaan – statiinihoito täyttää 30 vuotta. *Suom Lääkäril* 2017;72:1283–8.
14. Sundström J, Hedberg J, Thuresson M, ym. Low-dose aspirin discontinuation and risk of cardiovascular events: a Swedish nationwide, population-based cohort study. *Circulation* 2017;136:1183–92.