

Klinische vraag

Bestaat er een verband tussen aspirineresistentie en de incidentie van cardiovasculaire gebeurtenissen bij patiënten met een cardiovasculaire aandoening?

Duiding

P. Chevalier

Bespreking van

Krasopoulos G, Brister SJ, Beattie WS, Buchanan MR. Aspirin "resistance" and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008;336:195-8.

Achtergrond

Ondanks de bewezen effectiviteit van aspirine in secundaire cardiovasculaire preventie (voorgeschiedenis van cardiovasculaire aandoeningen), maakt een aantal patiënten toch opnieuw een accident door. Meerdere hypothesen zijn geopperd om deze vaststelling te verklaren: té kleine dosis aspirine, slechte therapietrouw, wisselende absorptie, genetische voorbeschiktheid waardoor aspirine geen effect heeft, anti-stolling met aspirine afwezig of verschillend in vergelijking met personen die gevoelig zouden zijn voor aspirine. Er bestaat geen consensus over de methodes om 'aspirineresistentie' te identificeren en sommige experts trekken het bestaan van aspirineresistentie in twijfel¹. Er zijn maar weinig studies die de impact onderzochten van aspirineresistentie op de incidentie van cardiovasculaire gebeurtenissen.

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, EMBASE, CINAHL, Cochrane CCTR
- literatuurlijsten van artikels en auteurs van publicaties
- geen taalrestrictie.

Geselecteerde studies

- inclusie: studies die het gebruik van aspirine als antitrombotisch middel onderzoeken en die patiënten prospectief onderverdelen in gevoelig versus resistent voor aspirine op basis van een laboratoriumtest, of die patiënten triëren al naargelang het voorkomen van een gebeurtenis, waarbij aspirinegevoeligheid achteraf bepaald wordt; met correcte concealment of allocation en prospectieve meting van gebeurtenissen
- resistentietest: verschillende testen toegelaten bij gebrek aan consensus over een standaardtest
- exclusie: geen evaluatie van de anti-aggregerende activiteit, geen evaluatie van het verband tussen aspirineresistentie en morbiditeit
- 20 studies geïncludeerd: 17 cohortstudies, 1 beschrijvende studie en 2 case-control studies.

Bestudeerde populatie

- 2930 patiënten met een cardiovasculaire aandoening, die aspirine nemen aan een dosis van 75 tot 325 mg per dag (één studie met 3 x 500 mg per dag); in zes studies in combinatie met een ander anti-aggregans (clopidogrel en/of tirofiban)
- 810 patiënten (28%) werden bestempeld als 'aspirineresistent'.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: elke cardio- of cerebrovasculaire gebeurtenis, overlijden, acute coronaire syndromen, falen van een vasculaire interventie (veneuze insufficiëntie of re-occlusie, revascularisatie, vasculaire restenose)
- analyse volgens het fixed effects model.

Resultaten

Primaire uitkomstmaten:

- cardiovasculaire gebeurtenis: bij 41% van het totale aantal patiënten; 39% van de personen met aspirineresistentie, 16% van de personen die gevoelig waren voor aspirine; OR 3,85 (95% BI 3,08 tot 4,80; $p < 0,001$)
- overlijden: 5,7%; OR 5,99 (95% BI 2,28 tot 15,72)
- acuut coronair syndroom 39,4%; OR 4,06 (95% BI 2,96 tot 5,56).

Sensitiviteitsanalyse voor de patiënten met aspirineresistentie:

- geen dosis-responsverband tussen resistentie en optreden van een gebeurtenis
- geen winst door het toevoegen van clopidogrel en/of tirofiban.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat patiënten met aspirineresistentie op lange termijn een hoger risico hebben van belangrijke cardiovasculaire morbiditeit dan patiënten die gevoelig zijn voor aspirine.

Financiering: geen enkele.

Belangenvermenging: geen vermeld.

1. Biondi-Zoccai G, Lotrionte M. Aspirin resistance in cardiovascular disease. [Editorial] *BMJ* 2008;336:166-7.
2. Hovens MM, Snoep JD, Eikenboom JC, et al. Prevalence of persistent platelet reactivity despite use of aspirin: a systematic review. *Am Heart J* 2007;153:175-81.
3. Cattaneo M. Resistance to antiplatelet drugs: molecular mechanisms and laboratory detection. *J Thromb Haemost* 2007;5(Suppl1):230-7.
4. Snoep JD, Hovens MM, Eikenboom JC, et al. Association of laboratory-defined aspirin resistance with a higher risk of recurrent cardiovascular events. *Arch Intern Med* 2007;167:1593-9.

Methodologische bedenkingen

Deze meta-analyse is gebaseerd op een correct literatuuronderzoek waarbij de auteurs geen enkele RCT vonden. Een **funnel plot** wijst op publicatiebias. De auteurs onderzoeken de methodologische kwaliteit zonder de gebruikte scorelijst te vermelden. Met de Q-test en de **I² test van Higgins** stellen ze een grote mate van heterogeniteit vast. Ondanks alles analyseren ze hun gegevens met het fixed effects model. De heterogeniteit houdt verband met het gebruik van bepaalde laboratoriumtesten om resistentie op te sporen. Zoals voorzien in de studieopzet, voerden de onderzoekers sensitiviteitsanalyses uit in functie van: test voor anti-aggregerende werking, dosis aspirine en combinatie met een ander anti-aggregans. Hierbij stelden ze geen verschil vast in de resultaten. In 17 van de 20 studies evalueerden de onderzoekers de **therapietrouw**. Enkele cijfers in de tekst komen niet overeen met de cijfers in de tabellen. Het belangrijkste methodologische probleem van deze studie is de onduidelijkheid over het wel of niet bestaan van aspirineresistentie. Dit is nog steeds onderwerp van hevige discussie¹. De auteurs gaan uit van de hypothese dat aspirineresistentie bestaat en klinisch relevant is, wat betekent dat aspirineresistentie het risico van cardiovasculaire, cerebrovasculaire en vasculaire gebeurtenissen beïnvloedt.

Testen van aspirineresistentie

De auteurs menen dat drie testen voor aspirineresistentie acceptabel zijn als inclusiecriteria voor hun literatuuroverzicht: een test die de plaatjesfunctie op vol bloed onderzoekt, een test die de lichttransmissie doorheen een plasmasuspensie rijk aan plaatjes meet en een test die de bloedingstijd meet naar analogie met de manier waarop de hemostase door plaatjes wordt gemeten. Een recente systematische review² toont aan dat, afhankelijk van de gebruikte test, de prevalentie van aspirineresistentie geschat wordt op 6 tot 26% van de gevallen. De auteurs beweren dat al naar gelang de gebruikte laboratoriumtesten één op vier personen een aspirineresistentie zou hebben. Andere experts delen dit standpunt absoluut niet en beweren dat al deze testen niet rechtstreeks het effect van aspirine evalueren, maar enkel de plaatjesreactiviteit meten op diverse agonisten/stimuli. Om aspirineresistentie te meten stellen ze voor om de dosage van metaboliëten van thromboxane A2 of TxB2 te gebruiken waardoor het onvermogen van aspirine om cyclo-oxygenase te inhiberen wordt aangetoond. Volgens deze test is bij minder dan één tot twee procent

van de patiënten aspirine niet effectief³. Volgens dit type test zouden meer personen onvoldoende reageren op thienopyridines (15 tot 30%). Al deze testen kunnen alleen in een onderzoekssetting toegepast worden.

Resultaten in perspectief

Deze studie toont aan dat, niettegenstaande het gebruik van aspirine (soms in combinatie met clopidogrel of tirofiban), bij personen met een cardiovasculaire aandoening in de voorgeschiedenis en een bewezen resistentie voor aspirine, de kans op het doormaken van een nieuwe cardiovasculaire gebeurtenis (cardiaal, cerebraal, vasculair) viermaal groter is in vergelijking met personen die gevoelig zijn voor aspirine (aangetoond met dezelfde laboratoriumtest). Een andere recente meta-analyse⁴ toont aan dat voor secundaire preventie het cardiovasculaire risico hoger is bij personen met aspirineresistentie (volgens een biologische test) (OR 3,8; 95% BI 2,3 tot 6,1) dan bij personen die gevoelig zijn voor aspirine (volgens dezelfde test). Deze studies zeggen niets over de co-morbiditeit van de betrokken patiënten terwijl deze co-morbiditeit (bijvoorbeeld diabetes) zeer waarschijnlijk de cardiovasculaire morbiditeit beïnvloedt. De auteurs stellen een lagere prevalentie van aspirineresistentie vast bij mannen dan bij vrouwen en een hogere prevalentie in geval van nierinsufficiëntie. Deze laatste gegevens komen echter van één enkel centrum in Azië en vragen om bevestiging. Momenteel beschikken we niet over gegevens over het optreden of het verdwijnen van aspirineresistentie tijdens de levensloop van een persoon.

Voor de praktijk

In studies bij personen met een cardiovasculaire aandoening heeft 16 tot 30% van de patiënten aspirineresistentie op basis van een laboratoriumtest. Deze personen hebben een cardiovasculair risico dat vier maal groter is dan het risico bij personen die gevoelig zijn voor aspirine (volgens dezelfde biologische test). Momenteel is er geen standaard biologische test. We hebben dus nood aan een referentietest die niet alleen 'aspirineresistentie' in het laboratorium bepaalt, maar ook het belang van dit fenomeen evalueert ten opzichte van andere mogelijke variabelen (co-morbiditeit), om uiteindelijk een effectief preventiemiddel te kunnen vinden voor deze personen. De andere onderzochte anti-aggregantia bij deze personen met een biologische resistentie voor aspirine (clopidogrel, tirofiban) zijn niet effectief gebleken.

● Besluit Minerva

Deze studie met veel methodologische beperkingen, toont aan dat bij personen met een cardiovasculaire aandoening en aspirineresistentie (op basis van laboratoriumtesten) het risico van een nieuw cardiovasculair accident toeneemt in vergelijking met personen die op basis van dezelfde testen gevoelig zijn voor aspirine. Er bestaat geen referentietest voor aspirineresistentie en de 'expert opinions' lopen uiteen. De afwezigheid van consensus over het bestaan van een biologische resistentie voor aspirine bij de onderzochte personen, het gebrek aan evaluatie van alle risicofactoren samen bij personen met resistentie, en het ontbreken van een gekende effectieve behandeling, laten niet toe om conclusies te trekken voor de praktijk.