

# Aspirine voor alle patiënten met diabetes?

## ● Klinische vraag

Wat is het preventieve effect op cardiovasculair vlak van aspirine en anti-oxidantia (of de combinatie van beide) ten opzichte van placebo bij diabetici met asymptomatisch perifeer vaatlijden maar zonder andere cardiovasculaire ziekte?

## ● Achtergrond

De recentste Belgische aanbevelingen voor huisartsen over cardiovasculaire preventie<sup>1,2</sup> bevelen aspirine aan voor alle patiënten met een hoog cardiovasculair risico, o.a. voor type 2-diabetici. In de tekst van de eerste aanbeveling is echter vermeld dat in een studie met diabetici zonder bevestigde cardiovasculaire ziekte, het beschermende cardiovasculaire effect van aspirine teleurstellend was<sup>3</sup>.

### Analyse P. Chevalier

### Referentie

Belch J, MacCuish A, Campbell I, et al; The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008;337:a1840.

### Bestudeerde populatie

- rekrutering in de centra voor diabetologie van zestien ziekenhuizen in Schotland
- 1 276 personen geïncludeerd van minstens 40 jaar oud met type 1- of type 2-diabetes, een enkel-arm-index  $\leq 0,99$  en zonder symptomatische cardiovasculaire ziekte
- exclusie: bewezen cardiovasculaire ziekte, regelmatige inname van aspirine of anti-oxidantia, peptisch maagulcus, ernstige dyspepsie, bloeding, intolerantie voor aspirine, ernstige lichamelijke ziekte (bv. kanker), gedaalde levensverwachting, psychiatrische aandoening, congenitale hartziekte, niet in staat informed consent te geven.

### Onderzoeksoepzet

- multinationale, multicenter, gecontroleerde, gerandomiseerde studie met **factorial design**
- vier behandelingsgroepen: aspirine 100 mg + anti-oxidantia (n=320), aspirine 100 mg + placebo (n=318), placebo + anti-oxidantia (n=320), placebo + placebo (n= 318)
- anti-oxidantia: alfatocoferol 200 mg, ascorbinezuur 100 mg, pyridoxinehydrochloride 25 mg, zinksulfaat 10 mg, nicotinamide 10 mg, lecithine 9,4 mg en selenium 0,8 mg
- andere cardiovasculaire geneesmiddelen toegelaten (statines, bèta-blokkers)
- opvolging om de zes maanden; gemiddelde opvolging van 6,7 jaar (4,5 tot 8,6 jaar).

### Uitkomstmeting

- twee primaire samengestelde uitkomstmaten:
  - overlijden door coronaire gebeurtenis of CVA, niet-fataal myocardinfarct of CVA of amputatie boven de enkel omwille van een kritieke lidmaatschemie
  - overlijden door coronaire gebeurtenis of CVA

- secundaire uitkomstmaten: globale mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct, nieuwe vasculaire gebeurtenis (CVA, TIA, perifere arteriële overbrugging, coronaire of perifere arteriële angioplastiek, de novo angor, claudicatio, kritieke lidmaatschemie)
- analyse volgens **intention to treat**.

### Resultaten

- studieuitval: 14% na één jaar, 50% na vijf jaar
- primaire uitkomstmaten:
  - 233 patiënten of 2,9 per 100 patiëntjaren, geen verschillen voor aspirine versus anti-oxidantia, aspirine versus geen aspirine, anti-oxidantia versus geen anti-oxidantia
  - 78 patiënten of 1 per 100 patiëntjaren, geen verschillen voor aspirine versus anti-oxidantia, aspirine versus geen aspirine, anti-oxidantia versus geen anti-oxidantia
- secundaire uitkomstmaten: geen significant verschil tussen aspirine en geen aspirine; tussen anti-oxidantia en geen anti-oxidantia: meer overlijden (18% versus 12,6%) maar minder gastro-intestinale symptomen (incl. dyspepsie: 10,8% versus 15,4%).

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat hun studie geen bewijs levert van het voordeel van aspirine of anti-oxidantia voor de primaire preventie van cardiovasculaire gebeurtenissen of van overlijden bij diabetici.

**Financiering:** Medical Research Council

**Belangenvermenging:** de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben en alle onderzoekers zijn onafhankelijk van de financierende instantie.

1. Boland B, Christiaens T, Coderis C, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Globaal cardiovasculair risicoprofiel. *Huisarts Nu* 2007;36:339-71.
2. IMP. Cahier de prévention. Le risque cardio-vasculaire global. SSMC. [www.ssmg.be](http://www.ssmg.be)
3. Sacco M, Pellegrini F, Roncaglioni MC, et al; PPP Collaborative Group. 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.
4. Retnakaran R, Zinman B. Type 1 diabetes, hyperglycaemia, and the heart. *Lancet* 2008;371:1790-9.
5. 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.

6. Boland B. Anti-aggregantia in de preventie van CVA. *Minerva* 2003;2(6):89-93.
7. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007(14);Suppl 2:S1-113.
8. Sturtewagen JP. Aspirine in primaire preventie: verschil tussen man en vrouw? *Minerva* 2006;5(4):56-9.
9. Chevalier P, van Driel M. Hypolipemiërende middelen: verschil in effectiviteit tussen patiënten met of zonder diabetes? *Minerva* 2007;6(2):19-21.

## Methodologische beschouwingen

Deze studie is uitgevoerd op basis van een correct protocol. Het is wel eigenaardig dat de auteurs zowel patiënten met type 1- als type 2-diabetes includeerden. Het verhoogde cardiovasculaire risico van patiënten met type 2-diabetes is goed gekend (in de SCORE-tabel geschat op  $\times 3$  voor mannen en  $\times 5$  voor vrouwen in geval van type 2-diabetes). Ook bij type 1-diabetes is het cardiovasculaire risico hoger dan bij een populatie zonder diabetes. Sommige auteurs schatten, na correctie voor de leeftijd, het risico zelfs hoger voor type 1-diabetici dan voor type 2-diabetici<sup>4</sup>. De fysiopathologische mechanismen die leiden tot cardiovasculaire gebeurtenissen verschillen misschien minstens gedeeltelijk (bv. arteriële verkalking). Of we de gegevens over het effect van aspirine voor één type van diabetes mogen extrapoleren naar een ander type, moet nog bevestigd worden. Een initiële stratificatie volgens het type diabetes zou dan ook zeer nuttig geweest zijn. De auteurs vermelden niets over de verdeling tussen de twee types. Ze geven alleen aan dat in totaal (naargelang de groepen) 29 tot 35% van de deelnemers bij inclusie werd behandeld met insuline. We weten ook niet op welke manier diabetes onder controle werd gehouden gedurende de studie en welke bijkomende behandelingen werden toegeediend. Voor de diagnostiek van occlusief perifeer vaatlijden komt de gekozen drempel voor de enkel-arm-index (0,99 of minder) niet overeen met de klassieke drempel ( $<0,9$ ). Heeft dit de resultaten beïnvloed? Uit een subgroepanalyse blijkt dat dit niet het geval is (geen verschil voor patiënten met een index van 0,91 tot 0,99 versus  $<0,91$ ). De studieuitval is zeer hoog (50% na vijf jaar). De studie duurde langer dan initieel voorzien (vier jaar), omdat de incidentie van gebeurtenissen lager was dan verwacht. De incidentie was berekend op basis van epidemiologische gegevens van vóór 1991. Desondanks zorgt het te kleine aantal gebeurtenissen op het einde van de studie (na gemiddeld 6,7 jaar) ervoor dat de power kleiner is dan 80%.

## Interpretatie van de resultaten

Al dan niet anti-oxidantia gebruiken of al dan niet aspirine gebruiken leidt niet tot verschillen in de primaire uitkomstmaten. Hetzelfde geldt voor het gebruik van beide geneesmiddelen samen ( $p=0,86$  en  $0,36$ ). Voor sommige secundaire uitkomstmaten zijn er verschillen met anti-oxidantia, o.a. voor globale mortaliteit. Omdat het hier gaat om een secundaire uitkomstmaat met alleen hypothesevormende waarde, is bevestiging noodzakelijk. Is deze studiepopulatie wel representatief voor de populatie met type 2-diabetes die de huisarts consulteert? Zoals in de vorige paragraaf aangegeven, gaat het om patiënten met type 1- en type 2-diabetes zonder vermelding van de verdeling tussen de twee types. De rekrutering in centra voor diabetologie van ziekenhuizen heeft misschien gezorgd voor oververtegenwoordiging van patiënten met type-1 diabetes. Anderzijds

is de incidentie van cardiovasculaire gebeurtenissen in de placebogroep kleiner (5,6% voor een follow-up van gemiddeld 6,7 jaar) dan de incidentie die wordt vastgesteld bij patiënten met diabetes en asymptomatisch perifeer vaatlijden (4% per jaar) in dezelfde regio als de studieregio. Vermits heel wat gegevens ontbreken (zie *methodologische beschouwingen*) is het zeer moeilijk om de resultaten te interpreteren.

## Andere studies

In 2002 besprak Minerva een meta-analyse van alle studies met plaatjesremmers voor cardiovasculaire preventie<sup>5,6</sup>. Deze meta-analyse zorgde voor twijfel over het effect van anti-aggregantia voor de preventie van cardiovasculaire gebeurtenissen bij diabetici. Die conclusie is als dusdanig opgenomen in de meest recente Europese richtlijnen over cardiovasculaire preventie<sup>7</sup>. Aspirine of een ander anti-aggregans (voor het geval aspirine gecontraïndiceerd is) moet volgens deze richtlijnen alleen overwogen worden bij diabetici met een bewezen cardiovasculaire ziekte. In een open-label, gerandomiseerde studie bij type 2-diabetici (1031 in de studie) had een dosis van 100 mg aspirine per dag geen effect op de samengestelde uitkomstmaat van cardiovasculair overlijden, CVA of myocardinfarct<sup>3</sup>. In geen enkele andere studie is het nut aangetoond van aspirine voor primaire preventie (afwezigheid van bewezen vasculaire pathologie) bij diabetici.

Als we deze redenering doortrekken, kunnen we ook vragen stellen over de werkelijke winst van het toevoegen van een ACE-inhibitor (misschien) of van een sartaan (zeker) aan het huidige geneesmiddelenarsenaal. Dit kunnen we alleen te weten komen door een studie uit te voeren die dit geneesmiddel toevoegt aan een reeds 'maximale' behandeling.

## Voor de praktijk

In 2006 publiceerde Minerva een bespreking van een meta-analyse over het effect van aspirine voor primaire preventie (alle populaties)<sup>8</sup>. We besloten dat aspirine in het kader van primaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen bij vrouwen het aantal CVA's en bij mannen het aantal myocardinfarcten vermindert, maar geen effect heeft op de globale of cardiovasculaire mortaliteit. Het risico van ernstige bloedingen nam echter toe met een incidentie vergelijkbaar aan deze van de cardiovasculaire winst. Er bestaat momenteel dus geen enkel hard argument om aspirine aan te bevelen voor primaire preventie. Net zoals andere studies, laat deze studie toe om dezelfde conclusie te trekken voor diabetici zonder cardiovasculaire pathologie.

In Minerva hadden we vroeger reeds een gelijkaardig besluit geformuleerd over statines voor primaire preventie bij diabetici<sup>9</sup>.

### ● Besluit Minerva

Deze placebogecontroleerde, gerandomiseerde studie met onvoldoende power levert geen bewijs voor het nut van aspirine en/of anti-oxidantia voor de primaire preventie van cardiovasculaire gebeurtenissen of van overlijden bij diabetici met asymptomatisch vaatlijden van de onderste ledematen. Hiermee sluit deze studie aan bij de conclusies van eerdere studies en meta-analyses over primaire preventie bij patiënten met type 2-diabetes.

