

Heeft aspirine nut in primaire preventie?

Duiding: P. Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain

Referentie: Seshasai SRK, Wijesuriya S, Sivakumaran R, et al. Effect of aspirin on vascular and nonvascular outcomes. Meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med 2012;172:209-16.

Klinische vraag

Is bij patiënten zonder coronaire hartziekte of CVA aspirine werkzaam dan placebo op vasculaire eindpunten en op niet-vasculaire sterfte en hoe veilig is die interventie?

Achtergrond

Het nut van aspirine in secundaire cardiovasculaire preventie is goed aangetoond^{1,2}. Nadat reviews die patiënten met een hoog cardiovasculair risico in primaire preventie samenvoegden met patiënten in secundaire preventie, een daling van het cardiovasculaire risico aantoonde³, verschenen er meta-analyses die in primaire preventie een voordeel aantoonde dat echter overschaduwde werd door een toename van het bloedingsrisico met daarenboven nog een verschil tussen mannen en vrouwen⁴. In een meta-analyse van studies in primaire en secundaire preventie had aspirine ook een preventief effect op mortaliteit door kanker⁵. Na het verschijnen van deze nieuwe studies was het dus nuttig om opnieuw de winst van aspirine te evalueren in primaire preventie op het vlak van cardiovasculaire eindpunten en voor de preventie van mortaliteit door kanker, met een afweging van de werkzaamheid en de veiligheid.

Samenvatting van de studie

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- PubMed, Cochrane Library (tot juni 2011)
- raadplegen van referentielijsten van de gevonden artikelen
- geen taalrestrictie.

Geselecteerde studies

- RCT's met inclusie van minstens 1 000 deelnemers (zonder coronaire ischemie of CVA), met minstens één jaar follow-up
- met gegevens over coronaire en/of cardiovasculaire gebeurtenissen (coronaire of cerebrovasculaire pathologie, CVA, hartfalen, perifere arteriële vaatlijden) en hemorragische gebeurtenissen
- met gegevens over sterfte wegens niet-vasculaire oorzaken (beschikbaar via secundaire publicaties en meta-analyses of via de auteurs van de originele publicaties)
- exclusiecriteria: RCT's over secundaire preventie of over secundaire én primaire preventie samen, pilootstudies en studies die aspirine vergeleken met andere plaatsjesremmers
- negen studies geselecteerd (n=102 621); gemiddelde follow-up van zes maanden (SD 2,1).

Bestudeerde populatie

- gewogen gemiddelde leeftijd 57 jaar (SD 4); 46% mannen
- grotendeels in Westerse landen (1 studie in Japan)
- 65% (N=3) van de deelnemers waren gezondheidswerkers
- verhoogd cardiovasculair risico bij de meeste deelnemers
- twee studies includeerden patiënten met diabetes.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid: totaal aantal coronaire ischemische gebeurtenissen en totaal aantal overlijdens

door kanker

- secundaire uitkomstmaten: verschillende vormen van cardiovasculaire ziekte, totaal aantal cardiovasculaire gebeurtenissen, mortaliteit door een specifieke oorzaak, globale mortaliteit
- primaire samengestelde uitkomstmaat voor veiligheid: ernstige klinische bloeding (fatale hemorragie eender waar gelokaliseerd, cerebrovasculaire of retinale bloeding, gastro-intestinale bloeding en bloedingen die volgens de auteurs hospitalisatie en/of uitgebreide transfusie vereisten)
- resultaten uitgedrukt in odds ratio's gepoold aan de hand van het random effects model (en ter vergelijking het fixed effects model); NNT berekend over zes jaar behandeling.

Resultaten

- primaire en secundaire uitkomstmaten voor werkzaamheid: zie tabel
- primaire uitkomstmaat voor veiligheid: zie tabel
- de auteurs stelden voor het totaal aantal cardiovasculaire gebeurtenissen geen verschil vast in functie van geslacht; de resultaten bleven gelijklopend bij exclusie van telkens verschillende populaties (sensitiviteitsanalyse).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat, niettegenstaande een belangrijke daling van niet-fatale myocardinfarcten, profylaxe met aspirine bij personen zonder cardiovasculaire pathologie niet leidt tot een vermindering van de cardiovasculaire sterfte, noch van de mortaliteit door kanker. Tegenover de voordelen staan echter een groot aantal hemorragische gebeurtenissen. Daarom is het routinegebruik van aspirine in de primaire preventie niet zonder risico en moet men de beslissing om te behandelen individueel afwegen.

Tabel. Aspirine versus placebo: resultaten van de primaire en secundaire uitkomstmaten voor werkzaamheid en van de uitkomstmaten over veiligheid; resultaten voor 1 000 personen per jaar, uitgedrukt in OR (95% BI).

Uitkomstmaten		Aantal gebeurtenissen per 1 000 personen/jaar		OR	95% BI
		aspirine	placebo		
Werkzaamheid (primair)	Coronaire gebeurtenissen	7,0	8,1	0,86*	0,74-1,01
	Sterfte door kanker	5,3	5,9	0,93	0,84-1,03
Veiligheid (primair)	Ernstige bloeding **	9,7	7,4	1,31*	1,14-1,50
Werkzaamheid en veiligheid (secundair)	Niet-fataal myocardinfarct***	4,1	5,1	0,80	0,67-0,96
	Fataal myocardinfarct	1,9	1,9	1,06	0,83-1,37
	CVA	3,8	4,0	0,94	0,84-1,06
	Cardiovasculaire gebeurtenissen	12,8	14,1	0,90	0,85-0,96
	Globale mortaliteit	11,0	11,7	0,94	0,88-1,00
	Alle bloedingen	36,0	21,2	1,70	1,17-2,46

* grote heterogeniteit (I^2 resp. 65% en 66%); ** NNH 73 over 6 jaar; *** NNT 162 over 6 jaar

Methodologische beschouwingen

De auteurs baseerden hun meta-analyse op een correcte zoekstrategie, maar beperkten zich tot twee databanken. Ze vermelden een onderzoek naar eventuele publicatiebias (niet weergegeven). Voor de selectie van de studies bepaalden ze vooraf zeer nauwkeurig de criteria. De evaluatie van de methodologische kwaliteit van de studies gebeurde op basis van klassieke criteria zonder dat er een score per studie vermeld is. Drie onderzoekers verwerkten onafhankelijk van elkaar de literatuurgegevens. De heterogeniteit tussen de studies spoorden ze op aan de hand van de I^2 -test en meta-regressie-analyses. De auteurs signaleren zelf de verschillende beperkingen van hun onderzoek: de verschillende definities die men gebruikte doorheen de studies (vooral voor bloedingen), de onmogelijkheid om voor klinisch relevante subgroepen de resultaten te kwantificeren, de moeilijkheid om de incidentie van kanker te bepalen, waardoor alleen de relatie met de mortaliteit door kanker kon onderzocht worden (behalve in 1 studie), en de multiplicitéit van de gegevens waardoor de kans verhoogd dat het resultaat aan het toeval te wijten is.

Interpretatie van de resultaten

In de negen geïncludeerde RCT's kregen de deelnemers aspirine voor primaire preventie. In principe zijn dit personen zonder voorgeschiedenis van coronaire gebeurtenissen of CVA. In deze meta-analyse is er echter soms verwarring tussen afwezigheid van cardiovasculaire gebeurtenissen en afwezigheid van coronaire gebeurtenissen. Voorbeeld: De AAA-studie includeerde patiënten met perifere vaatlijden, maar zonder (andere) vasculaire gebeurtenis^{6,7}. De POPADAD-studie ging over type 2-diabetici met asymptomatisch vaatlijden van de onderste ledematen^{8,9}. In de JPAD-studie waren Japanners met type 2-diabetes opgenomen zonder voorgeschiedenis van atherosclerotisch vaatlijden^{10,11}. In deze drie meest recente studies had aspirine geen statistisch significant voordeel. Ongeveer 65% van de populatie in de hier besproken meta-analyse bestaat uit gezondheidswerkers en is dus op het vlak van cardiovasculair risico niet representatief voor de algemene bevolking. Op één na ($n=2539$), vonden alle studies plaats in Westerse landen. De auteurs van deze meta-analyse vermelden dat de meeste studies patiënten includeerden met een verhoogd risico van cardiovasculaire gebeurtenissen. De gegevens van de twee grootste studies (WHS: 39 876 patiënten, PHS 22 071 patiënten) laten niet toe om dit te bevestigen. In deze meta-analyse had aspirine een statistisch significant voordeel voor de preventie van alle cardiovasculaire gebeurtenissen. Dat resultaat was te wijten aan de vermindering van het aantal niet-fatale myocardinfarcten (NNT van 162 over 6 jaar). Voor globale mortaliteit was het resultaat statistisch randsignificant en de mortaliteit door kanker was niet gedaald. Het risico van ernstige bloedingen daarentegen nam significant toe (NNH=73). In de studies gepubliceerd na 2000, met een betere aanpak van de verschillende cardiovasculaire risicofactoren, zag men geen daling meer van het risico op niet-fataal myocardinfarct (OR 0,98; 95% BI van 0,84 tot 1,14). Het lijkt er dus op dat na een correcte aanpak in primaire preventie (hypolipemiërende middelen, anti-hypertensiva, rookstop, samen met veranderingen in leefstijl), het toevoegen van aspirine zeer weinig of geen waarde meer heeft als we het risico van ernstige bloedingen mee in rekening brengen.

Andere studies

In 2002 wees Minerva reeds op het nut van aspirine in primaire en secundaire preventie bij alle patiënten met een hoog ischemisch risico, vooral in secundaire preventie^{3,12}. In 2006 publiceerden we een duiding van een meta-analyse over het effect van aspirine aan verschillende doses (van 100 mg om de twee

dagen tot 500 mg per dag) in het kader van de primaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen^{4,13}. Bij vrouwen verminderde het aantal cerebrovasculaire gebeurtenissen en bij mannen het aantal myocardinfarcten. Er was geen effect op totale mortaliteit of cardiovasculaire mortaliteit en het risico van ernstige bloedingen nam toe met een frequentie die vergelijkbaar was met de winst op het cardiovasculaire vlak. De hier besproken meta-analyse includeerde dezelfde studies samen met nog drie recentere. In 2010 besprak Minerva de studie van Fowkes et al.^{6,7} en een meta-analyse over het nut van aspirine bij patiënten met perifere vaatlijden^{14,15}. In de meta-analyse had aspirine (met of zonder dipyridamol) geen statistisch significant effect op cardiovasculaire preventie (behalve eventueel op het vlak van CVA), zonder significante daling van de globale of de cardiovasculaire mortaliteit. In een meta-analyse (2011) met acht studies en 25 570 patiënten, die het effect van aspirine in primaire en secundaire cardiovasculaire preventie onderzochten, evalueerden de auteurs het effect van aspirine op de preventie van sterfte door kanker. Er was een significant voordeel voor patiënten behandeld met aspirine (OR 0,79; 95% BI van 0,68 tot 0,92; $p=0,003$)⁵. Volgens de online-gegevens van de studie bedroeg de NNT 154 voor studies van 4,2 tot 8,2 jaar. Het verschil voor mortaliteit door eender welke oorzaak was statistisch randsignificant (OR 0,92; 95% BI van 0,85 tot 1,00). De auteurs toonden aan dat er geen statistisch significant voordeel was in de studies die minder dan vijf jaar duurden. Deze gegevens moeten we afwegen tegen het bloedingsrisico dat ook verandert bij patiënten met kanker.

Besluit Minerva

Deze meta-analyse van goede kwaliteit over primaire preventie (geen voorgeschiedenis van coronaire ischemische gebeurtenis of CVA) bevestigt dat aspirine over gemiddeld zes jaar een beperkt voordeel heeft voor de preventie van myocardinfarct, zonder verschil tussen mannen en vrouwen. Het voordeel geldt echter niet voor alle andere eindpunten, waaronder cardiovasculaire mortaliteit en mortaliteit door kanker. Het bloedingsrisico neemt daarentegen toe.

Voor de praktijk

De Belgische aanbeveling voor de globale aanpak van het cardiovasculaire risico raadt 75 tot 150 mg aspirine aan bij patiënten met >10% risico van cardiovasculair overlijden binnen 10 jaar (op basis van de SCORE-tabel)¹⁶. Deze aanbeveling is gebaseerd op de resultaten van de meta-analyse van de Antithrombotic Trialists' Collaboration, verschenen in 2002³. In deze meta-analyse stelden men een NNT vast van 45 personen (gedurende twee jaar te behandelen) om een myocardinfarct, een CVA of een cardiovasculair overlijden te voorkomen. In deze meta-analyse bestond de subgroep met 'ander hoog risico' uit patiënten met stabiele angor, perifere arterieel vaatlijden of diabetes¹². De resultaten van de hier besproken meta-analyse relativeren deze aanbeveling door het belangrijke bloedingsrisico af te wegen tegen de winst. Ze stellen deze aanbeveling echter fundamenteel niet in vraag wegens het tekort aan gestratificeerde gegevens naargelang het initiële cardiovasculaire risico.

Referenties: zie www.minerva-ebm.be

Financiering van de studie: niet vermeld

Belangenconflicten: niet vermeld