

Nut van acetylsalicylzuur en anticoagulantia als primaire cardiovasculaire preventie bij hypertensie niet aangetoond

Referentie

Shantsila E, Kozielec-Siołkowska M, Lip GY. Antiplatelet agents and anticoagulants for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2022, Issue 7. DOI: 10.1002/14651858.CD003186.pub4

Duiding

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet et Laboratoire de Médecine Factuelle, ULB
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is de effectiviteit van antitrombotica en anticoagulantia ter preventie van overlijden en trombotische en trombo-embolische gebeurtenissen in vergelijking met een placebo of een andere actieve behandeling bij patiënten met hypertensie?

Achtergrond

Een post-hoc analyse van een RCT uit het jaar 2000 suggereerde een mogelijke invloed van de arteriële bloeddruk op de werkzaamheid van acetylsalicylzuur voor primaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen (1,2). De auteurs merkten op dat prospectieve studies onontbeerlijk zullen zijn om deze hypothese te bevestigen of te weerleggen. In 2019 duidden we in *Minerva* een systematische review met meta-analyse van degelijke kwaliteit die aantoonde dat er na inclusie van drie recente studies geen nieuwe argumenten waren om het gebruik van acetylsalicylzuur als primaire cardiovasculaire preventie te onderbouwen (3,4). In 2022 publiceerde de Cochrane Collaboration een systematische review over de plaats van antitrombotica en anticoagulantia in de behandeling van hypertensie (5).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review met meta-analyses.

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Hypertension Specialised Register via de Cochrane Register of Studies
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
- MEDLINE (Ovid SP)
- Embase (Ovid SP)
- PEDro (Physiotherapy Evidence Database)
- US National Institutes of Health Ongoing Trials Register ClinicalTrials.gov
- World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform
- handmatige zoektocht in geselecteerde referenties.

Geselecteerde studies

- enkel- of dubbelblinde gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's)
- die antitrombotica (acetylsalicylzuur (ASZ), niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID)), dipyridamol, clopidogrel, ticlopidine, prasugrel, ticagrelor) of orale anticoagulantia (warfarine, dabigatran, rivaroxaban, apixaban of edoxaban of andere antagonisten van vitamine K) vergelijken met placebo of met een actieve behandeling
- met een duur van ten minste 3 maanden
- uiteindelijke inclusie van zes studies (61 015 patiënten): 4 voor primaire preventie (41 695 patiënten) en 2 voor secundaire preventie (19 320 patiënten); vier

placebogecontroleerde studies met acetylsalicylzuur (ASZ) en twee studies die ASZ vergeleken met respectievelijk clopidogrel en warfarine.

Bestudeerde populatie

- patiënten met minstens licht verhoogde arteriële bloeddruk of met geïsoleerde systolische of diastolische bloeddrukverhoging zoals vastgelegd in de richtlijnen van de WHO-ISH, de British Society of Hypertension en/of de European Society of Cardiology (ESC)/European Society of Hypertension (ESH), wat in de praktijk neerkomt op een systolische bloeddruk ≥ 140 mmHg en/of een diastolische bloeddruk ≥ 90 mmHg
- exclusie van patiënten met atriumfibrillatie, ernstig congestief hartfalen, pre-eclampsie, eclampsie en pulmonale hypertensie.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: overlijden door alle oorzaken samen en cardiovasculair overlijden (door cerebrovasculair accident (CVA), myocardinfarct, plotse dood, trombo-embolische gebeurtenissen)
- secundaire uitkomstmaten:
 - alle niet-fatale cardiovasculaire gebeurtenissen (CVA, myocardinfarct, trombo-embolische gebeurtenissen zoals acuut coronair syndroom, acute ischemie van de ledematen, longembolie, diepe veneuze trombose), als samengestelde uitkomstmaat
 - alle majeure bloedingen (fataal en niet-fataal) als samengestelde uitkomstmaat; een majeure bloeding werd gedefinieerd als een hemorragisch CVA, als ernstig bloedverlies met een daling van hemoglobine >2 g/dl bij een adequate vochtinname, als een dringende bloedtransfusie, als orthostatische hypotensie, of als een bloeddruk $<90/60$ mmHg in rugligging
- tertiaire uitkomstmaten: alle cardiovasculaire gebeurtenissen (plotse dood, fataal, niet-fataal: CVA, myocardinfarct, trombo-embolische gebeurtenissen, coronaire revascularisatie) als samengestelde uitkomstmaat.

Resultaten

- primaire preventie (ASZ versus placebo):
 - primaire uitkomstmaten:
 - overlijden door alle oorzaken samen: geen significant verschil: OR 0,97 met 95% BI van 0,87 tot 1,08; 3 studies, 35 794 deelnemers
 - cardiovasculair overlijden: geen significant verschil: OR 0,98 met 95% BI van 0,82 tot 1,17; 3 studies, 35 794 deelnemers
 - secundaire uitkomstmaten:
 - alle niet-fatale cardiovasculaire gebeurtenissen: verlaagd risico met ASZ: OR 0,63 met 95% BI van 0,45 tot 0,87; 1 studie, 2 540 deelnemers
 - majeure bloedingen: toename van het risico met ASZ: OR 1,77 met 95% BI van 1,34 tot 2,32; 2 studies, 21 330 deelnemers
 - tertiaire uitkomstmaten: afname van het risico op alle cardiovasculaire gebeurtenissen met ASZ: OR 0,86 met 95% BI van 0,77 tot 0,96; 3 studies, 35 794 deelnemers
- secundaire preventie:
 - ASZ versus clopidogrel (1 studie):
 - primaire uitkomstmaten: geen significant verschil
 - overlijden door alle oorzaken samen: OR 1,02 met 95% BI van 0,91 tot 1,15; 1 studie, 19 143 deelnemers
 - cardiovasculair overlijden: OR 1,08 met 95% BI van 0,94 tot 1,26; 1 studie, 19 143 deelnemers
 - secundaire uitkomstmaten:
 - alle niet-fatale cardiovasculaire gebeurtenissen: verlaagd risico met ASZ: OR 1,10 met 95% BI van 1,00 tot 1,22; 1 studie, 19 143 deelnemers

- majeure bloedingen: verhoogd risico met clopidogrel: OR 1,35 met 95% BI van 1,14 tot 1,61; 1 studie, 19 143 deelnemers
- tertiaire uitkomstmaten: afname van het risico op alle cardiovasculaire gebeurtenissen met ASZ: OR 1,08 met 95% BI van 1,00 tot 1,17; 1 studie, 19 143 deelnemers
- ASZ versus warfarine (1 studie bij patiënten met ischemische cardiomyopathie):
 - primaire uitkomstmaten: geen significant verschil
 - overlijden door alle oorzaken samen: OR 0,98 met 95% BI van 0,06 tot 16,12; 1 studie, 91 deelnemers
 - cardiovasculair overlijden: niet geanalyseerd
 - secundaire uitkomstmaten:
 - alle niet-fatale cardiovasculaire gebeurtenissen: niet geanalyseerd
 - majeure bloedingen: geen significant verschil
 - tertiaire uitkomstmaten: niet geanalyseerd.

Besluit van de auteurs

De winst van een antitrombotische behandeling met acetylsalicylzuur voor primaire preventie bij patiënten met een hoge arteriële bloeddruk bestaat uit een verlaagd risico van cardiovasculaire gebeurtenissen. Tegenover deze winst staat wel een toename van majeure bloedingen. Voor secundaire preventie bij patiënten met een hoge bloeddruk verlaagt acetylsalicylzuur versus clopidogrel waarschijnlijk het risico van niet-fatale gebeurtenissen en alle cardiovasculaire gebeurtenissen. Versus acetylsalicylzuur verhoogt clopidogrel het risico van majeure bloedingen. Er is geen enkel bewijs dat orale antistolling, zoals warfarine, de mortaliteit meer verlaagt dan acetylsalicylzuur. Er is evenmin bewijs voor een verschil in majeure bloedingen tussen beide behandelingen.

Financiering van de studie

Interne academische financiering.

Belangenconflicten van de auteurs

Een van de drie auteurs meldt meerdere belangenconflicten met de farmaceutische industrie.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

De systematische review werd uitgevoerd volgens de aanbevelingen van Cochrane en volgens het Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions: literatuurzoektocht in meerdere databanken, selectie van studies door twee onafhankelijke onderzoekers volgens vooraf vastgelegde in- en exclusiecriteria, beoordeling van de methodologische kwaliteit door twee onafhankelijke onderzoekers met behulp van het Cochrane-instrument voor RCT's, waarbij een derde auteur werd ingeschakeld bij onenigheid, gebruik van de GRADE-score voor de bepaling van het niveau van zekerheid van de resultaten. Geen enkele van de 6 geïncludeerde studies vertoonde een perfecte methodologische kwaliteit en 2 studies vertoonden een hoog risico van bias voor een of twee criteria. De meeste geïdentificeerde studies moest men excluderen, meestal omdat er in de publicatie of bij navraag bij de auteurs gegevens ontbraken over de subgroep van patiënten met hypertensie. Van de 4 geselecteerde studies voor primaire preventie includeerde slechts één studie specifiek patiënten met hypertensie en een andere alleen patiënten met type 2-diabetes. Voor de andere studies gebruikten de auteurs alleen subgroepgegevens. Hypertensie wordt niet homogeen gedefinieerd in de studies. Naar gelang de publicatie gebruikten de auteurs de drempelwaarden van de WHO of internationale wetenschappelijke verenigingen. Meestal ging het om een systolische bloeddruk ≥ 140 mmHg en/of een diastolische bloeddruk ≥ 90 mmHg.

Gezien het kleine aantal geselecteerde studies, was het niet mogelijk om het risico van publicatiebias, zoals door gebruik van funnel plots, in te schatten. Om dezelfde reden hebben de auteurs geen subgroep- en sensitiviteitsanalyses verricht. De meeste resultaten vertonen een laag niveau van zekerheid volgens de GRADE-methode, behalve het risico van bloedingen dat een hoog niveau van

zekerheid heeft. Er is een hoog risico van bias als gevolg van de onvolledige uitkomstmaten en selectieve rapportering in twee studies.

Bespreking van de resultaten

Zoals de auteurs terecht stellen, is er een laag niveau van zekerheid van bewijs, behalve voor het risico op bloedingen. Voor de practicus brengt de systematische review geen argumenten aan om acetylsalicylzuur als primaire preventie toe te voegen aan een antihypertensieve behandeling. De verzamelde gegevens stroken met de grootschalige studies die recentelijk werden gerapporteerd bij gezonde ouderen (≥ 70 jaar) (6,7) of diabetici (8) al of niet met hypertensie. Dat was ook al gerapporteerd in de meta-analyse van een eerdere systematisch review (9). Het voordeel is niet bewezen, het bloedingsrisico daarentegen wel. In 2003 analyseerden we in Minerva een van de studies die opgenomen is in de huidige Cochrane systematische review (1,2). Er waren aanvullende prospectieve studies nodig voor de bevestiging of weerlegging van de hypothese dat de arteriële bloeddruk de werkzaamheid van acetylsalicylzuur als primaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen beïnvloedt. De huidige systematische review van de Cochrane Collaboration weerlegt nu deze hypothese.

Voor secundaire preventie vergelijken de geselecteerde studies acetylsalicylzuur enerzijds met een ander antitromboticum (clopidogrel) en anderzijds met warfarine. Al wat we hier voor de praktijk uit kunnen leren, is dat de voorkeur uitgaat naar acetylsalicylzuur ten opzichte van clopidogrel. We merken op dat in de context van secundaire preventie, het voorschrijven van acetylsalicylzuur bepaald wordt door andere gegevens dan door de aanwezigheid van hypertensie.

Wat zeggen de huidige richtlijnen voor de praktijk?

Voor de European Society of Cardiology and European Society of Hypertension (ESC/ESH) is acetylsalicylzuur niet aanbevolen als primaire preventie bij patiënten met hypertensie zonder cardiovasculaire aandoening (10). Voor secundaire preventie kan het voordeel van een antitrombotische behandeling bij hypertensieve patiënten opwegen tegen het nadeel. Ticlopidine, clopidogrel en de recentere antitrombotica werden nog onvoldoende geëvalueerd bij patiënten met hypertensie. In de laatste aanbevelingen van Amerikaanse wetenschappelijke verenigingen komt dit onderwerp niet aan bod (11).

Besluit van Minerva

Deze systematische review met meta-analyse van degelijke methodologische kwaliteit toont aan dat de antitrombotische behandeling met acetylsalicylzuur voor primaire preventie geen impact heeft op de mortaliteit maar het risico van majeure bloedingen wel verhoogt bij patiënten met hypertensie. Als secundaire preventie bij patiënten met hypertensie verlaagt een antitrombotische behandeling met acetylsalicylzuur versus clopidogrel waarschijnlijk wel het risico van niet-fatale gebeurtenissen en alle cardiovasculaire gebeurtenissen, maar neemt het risico van majeure bloedingen toe. Er is geen enkel bewijs dat orale anticoagulatie met warfarine voor secundaire preventie de mortaliteit bij patiënten met hypertensie beïnvloedt. Kortom, acetylsalicylzuur heeft geen plaats in primaire preventie bij hypertensieve patiënten. Er is alleen een hoger risico van majeure bloedingen.

Referenties zie website