



Minerva kort biedt u korte commentaren op publicaties die door de redactie van Minerva zijn geselecteerd. Interessante en voor huisartsen relevante studies die niet direct in een ruimer kader kunnen of moeten worden besproken, krijgen een plaats in deze rubriek. Iedere selectie wordt kort samengevat en van enkele regels commentaar voorzien door een referent. De redactie van Minerva wenst u veel leesgenot.

### Wie heeft het meest baat bij aspirine in primaire preventie?

Meade TW, Brennan PJ on behalf of the MRC General Practice Research Framework. Determination of who may derive most benefit from aspirin in primary prevention: subgroup results from a randomised controlled trial. *BMJ* 2000;321:13-7.

Duiding: B. Boland

#### Samenvatting

Deze post-hoc studie (a posteriori analyse) van een gerandomiseerde klinische studie onderzoekt of het voordeel van een kleine dagelijkse dosis aspirine (75 mg) ter preventie van een eerste coronair of cerebraal accident varieert in functie van de klassieke risicofactoren (leeftijd, roken, bloeddruk, cholesterolgehalte,...). De 5 499 patiënten (mannen van 40 tot 69 jaar) werden geïncludeerd en gevolgd door hun huisarts gedurende een periode van gemiddeld 6,9 jaar. De behandeling (aspirine of placebo) werd op een gerandomiseerde manier gestart. In totaal werden er 410 cardiovasculaire accidenten waargenomen. Het relatief risico (RR) voor een coronair accident (primair eindpunt) of voor een cerebraal accident (secundair eindpunt) verschilde dui-

delijk naar gelang de bij het begin van de studie gemeten systolische arteriële bloeddruk (SAB) (zie tabel). In een multivariate analyse werd een significant verband gevonden tussen het klinisch voordeel van behandeling met aspirine en de waarde van de systolische bloeddruk ( $p < 0,01$ ).

De auteurs concluderen met inachtneming van de beperkingen van een post-hoc analyse, dat 75 mg aspirine enkel voordelig zou kunnen zijn bij normotensieve patiënten. Zij suggereren dat de kosten-batenverhouding ongunstig zou kunnen zijn bij patiënten met een gematigd risico bij wie de systolische arteriële bloeddruk 145 mm Hg overschrijdt.

Tabel: Resultaten van aspirine vs. placebo op primaire eindpunten.

		SAB mm Hg	RR aspirine vs placebo
Coronair accident	Globaal risico		0,80
	Risico volgens de SAB	<130	0,55
		130-145	0,75
CVA	Risico volgens de SAB	>145	0,94
		<130	0,41
		130-145	0,21
Cardiovasculair risico (coronair of cerebraal)	Risico volgens de SAB	>145	1,42
		<130	0,59
		130-145	0,68
		>145	1,08

#### Bespreking

##### Post hoc analyse

Door de gebruikte *methodologie* (analyse a posteriori) bewijst deze studie niets, maar genereert ze slechts hypothesen. Zo zou een verhoogde arteriële bloeddruk het klinische effect van aspirine tenietdoen. Toch zijn de gegevens waarop deze studie is gebaseerd betrouwbaar. Ze komen immers uit een gerandomiseerde klinische studie die is uitgevoerd in de Britse huisartspraktijk<sup>1</sup> en die het effect van aspirine vergeleek met een anticoagulans of de associatie van deze twee behandelingen.

De bestudeerde *populatie* is de populatie die de huisarts in Groot-Brittannië consulteert met selectie van mannen van wie het cardiovasculair risicoprofiel zich in de bovenste quintiel (>percentiel 80) bevindt. De helft van de zowat 10 000 patiënten die voor de studie in aanmerking kwamen, heeft deelgenomen, hetgeen gemakkelijk aanleiding geeft tot selectiebias. Aangezien in een periode van ongeveer zeven jaar 410 vasculaire accidenten waargenomen werden, was de jaarlijkse incidentie in deze cohort 1%. Dit percentage komt overeen met een matig risico volgens de definities van de Europese aanbevelingen voor de preventie van coronaire ziekte in de klinische praktijk <sup>2</sup>.

#### *Tegenstrijdige resultaten*

Het belangrijkste resultaat is de suggestie van afwezigheid van coronair of cerebraal voordeel van aspirine bij patiënten met een systolische bloeddruk hoger dan 145 mm Hg. Een significant verband werd gevonden tussen de systolische bloeddruk en het relatief risico (RR) van een vasculair accident bij behandeling met aspirine. Dit resultaat hadden de auteurs niet verwacht. In feite hadden zij in hun Britse cohort de resultaten van een Amerikaans cohort (US Physicians' Health Study) willen bevestigen. In deze laatste <sup>3</sup> werden 22 000 mannen (artsen!) meerdere jaren gevolgd na randomisatie in een aspirinegroep (325 mg één dag op twee) en een placebogroep. In deze populatie met een laag risico (tot 0,3% per jaar) was aspirine effectief (RR=0,56) ter preventie van een eerste coronair accident en dit des te meer bij hogere leeftijd (40 tot 80 jaar) en lagere cholesterolwaarden (gemiddeld 220 mg/dl), zonder relatie met de bloeddruk. In het Britse cohort was aspirine echter effectiever naarmate de bloeddruk lager en de leeftijd hoger was, zonder invloed van het cholesterolgehalte. De verschillen tussen beide cohorten zijn moeilijk uit te leggen, zodat we de conclusies van het hier beschreven artikel moeten relativeren.

#### *Kosten-batenverhouding*

Dit artikel levert geen gegevens over hemorragische episodes, ongetwijfeld omdat door de studieopzet de helft van de patiënten een vitamine K antagonist kregen, welke bloedingen induceert. Het bloedingsrisico van aspirine aan lage dosis is ongeveer twee accidenten per 1 000 jaren behandeling volgens de meta-analyse van de Antithrombotic Trialists' Collaboration <sup>4</sup>, besproken in dit nummer van Minerva. Men moet in gedachten houden dat de reductie van ischemische incidenten door aspirine (30%) in absolute termen geringer is wanneer het risico zelf klein is: in deze Britse cohort met matig risico (overeenkomend met 1% per jaar) is het jaarlijks aantal ischemische cardiovasculaire accidenten verminderd van tien naar zeven, dus met drie accidenten per 1 000 behandelde patiënten. Vandaar de minder goede kosten-batenverhouding (twee extracranieële bloedingen extra tegenover drie niet-fatale infarcten minder), waarbij men ook rekening moet houden met de ernst van een iatrogeen hemorragisch accident én van een vermeden ischemisch accident. De Amerikaanse guidelines van de USPSTF <sup>5</sup> concluderen dat de kosten-batenverhouding gunstig is bij patiënten van wie het risico hoger is dan 3% per jaar (overeenkomend met 6% per 10 jaar), en signaleren dat de verhouding gunstiger is bij een hoger coronair risico. In absolute termen is het risico van de geïncludeerde patiëntengroep in deze Britse studie ongeveer 5% per vijf jaar. De guidelines van de British Hypertension Society <sup>6</sup> raden een behandeling met aspirine aan bij hypertensieve patiënten met een arteriële bloeddruk lager dan 150/90 mm Hg. In relatieve termen kon in de HOT-studie, uitgevoerd bij 20 000 hypertensieve patiënten behandeld met verschillende streefwaarden voor de bloeddruk voor ogen <sup>7,8</sup>, een behandeling met 75 mg aspirine per dag als primaire preventie het risico van infarct reduceren met 36% en van CVA (ischemisch of hemorragisch) met 2% <sup>9</sup>.

#### **BESLUIT**

Deze post hoc analyse suggereert dat de bloeddruk mogelijk een rol speelt bij de effectiviteit van aspirine in de primaire preventie van cardiovasculair lijden. Er zijn prospectieve studies nodig om deze hypothese te onderzoeken.

#### **Belangenvermenging/financiering:**

De studie werd gefinancierd door de 'Medical Research Council', de 'British Heart Foundation' en de firma's DuPont Pharma en Bayer. De eerste auteur werd eveneens financieel gesteund door de beide firma's.

## Literatuur

1. General Practice Research Framework. Thrombosis Prevention Trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. *Lancet* 1998;351:233-41.
2. Wood D, et al. Task force report: Prevention of coronary heart disease in clinical practice. *Eur Heart J* 1998;19:1434-1503.
3. Steering Committee of the Physicians' Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med* 1989;321:129-35.
4. 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.
5. US Preventive Services Task Force. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events. <http://www.ahcpr.gov/clinic/uspstf/uspasm1.htm>
6. Ramsay LE, Williams B, Johnston GD, et al. British Hypertension Society guidelines for hypertension management 1999: summary. *BMJ* 1999;319:630-5.
7. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al., for the HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principle results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998;351:1755-62.
8. De Cort P. Behandeling van hypertensie. *Huisarts Nu (Minerva)* 1999;27(3):322-5.
9. Clinical Evidence Writers on Primary Prevention. Primary prevention. *Clinical Evidence* 2002;8:95-128.

## Zijn tricyclische antidepressiva in lage doseringen effectief?

Furukawa TA, McGuire, Barbui C. Meta-analysis of effects and side effects of low dosage tricyclic and antidepressants in depression: systematic review. *BMJ* 2002;325:991-1000.

Duiding: M. De Meyere

### Samenvatting

Er is de laatste jaren een spectaculaire stijging van het aantal voorgeschreven SSRI's. In het Verenigd Koninkrijk was dit 60% méér tussen 1991 en 1996. Het aantal voorgeschreven Defined Daily Doses (DDD) voor SSRI's nam in België toe van 1996 tot 1998 met meer dan 20%, in tegenstelling tot de tricyclische antidepressiva (TCA's)<sup>1</sup>. Toch worden TCA's nog steeds aangeraden als eerstekeuspreparaat bij een majeure depressie in de eerste lijn<sup>2-6</sup>. Dit wordt echter aangevochten door sommige psychiaters, omdat TCA's meer ongewenste nevenwerkingen zouden geven, en daarom een geringere compliantie<sup>7</sup>. Door goed onderbouwd onderzoek wordt dit echter niet aangetoond<sup>8</sup>. Merkwaardig hierbij is dat de voorgestelde dagdosis bij de TCA's ( $\geq 100$  mg) nooit goed is gedocumenteerd. Het gecommuniceerde geneesmiddelenrepertorium vermeldt dosissen van 150 tot 300 mg<sup>9</sup>. Enkele jaren geleden verscheen een studie die aantoonde dat lagere dosissen even effectief zouden zijn, en zoals verwacht ook minder ongewenste nevenwerkingen zouden geven<sup>10,11</sup>. Hiermee zou één van de nadelen van de TCA's versus SSRI's wegvallen.

De bedoeling van deze systematische review is dubbel. Men wil nagaan of lagere dosissen van TCA's ook effectief zijn in de acute fase van een depressie. Daarbij vergelijkt men ook de ongewenste nevenwerkingen van lagere dosissen versus de standaarddosis. Hiervoor wordt een meta-analyse uitgevoerd op de studies die

werden opgenomen in de Cochrane Library. Van de 2 418 studies werden er 35 behouden (met 2 013 patiënten) die laaggedoseerde TCA's vergeleken met placebo, en zes studies (n=551) die laaggedoseerde TCA's (75-100 mg/dag) vergeleken met de standaarddosis ( $\geq 100$  mg/dag).

Hieruit blijkt dat ook laaggedoseerde TCA's (75 à 100 mg daags) effectief zijn versus placebo: 65% effectiever dan placebo na vier weken, 47% na zes tot acht weken en 114% na drie à twaalf maanden. Er was geen verschil in uitval tussen de TCA-groep en de placebo-groep (24% van de totale groep). Een subgroepanalyse voor de vijf studies in de eerste lijn (n=558) bevestigde bovenstaande besluiten.

Het tweede deel van de studie toonde aan dat de standaarddosis van TCA's niet effectiever was dan de laaggedoseerde TCA's: RR 0,89 (95% BI 0,74-1,07) na vier weken, en 1,11 (95% BI 0,76-1,61) na zes tot acht weken. Laaggedoseerde TCA's gaven 55% (95% BI 24-73) minder aanleiding tot uitval door ongewenste nevenwerkingen.

De auteurs besluiten dat laaggedoseerde TCA's bij depressie effectiever zijn dan placebo en dat er geen significant verschil bestaat in effectiviteit vergeleken met de standaardgedoseerde TCA's. Er is echter minder uitval door minder ongewenste nevenwerkingen. Hierbij merken ze op dat de minimum effectieve dosis voor TCA's niet bekend is.