



# Aspirine in de primaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen: iets nieuws onder de zon?

### Referentie

Zheng SL, Roddick AJ, et al. Association of aspirin use for primary prevention with cardiovascular events and bleeding events: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2019;321:277-87. DOI: 10.1001/jama.2018.20578

### Duiding

Stéphanie Valentin, pharmacienne

De plaats van aspirine in de secundaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen is inmiddels bewezen (1,2). Of aspirine ook nut heeft in de primaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen werd reeds meermaals besproken in Minerva, zonder dat enig voordeel kon worden aangetoond, ook niet bij patiënten met type 2-diabetes (3-8). Een **meta-analyse** van goede kwaliteit, besproken in Minerva in 2012, wees op het beperkte nut van aspirine in het voorkomen van een myocardinfarct, maar niet voor andere cardiovasculaire risicofactoren (3,4). Dit wordt trouwens ook opgenomen in de klinische praktijkrichtlijn van Domus Medica betreffende het globaal cardiovasculair risicobeheer uit 2007 (9). Anderzijds wordt dit niet geneutraliseerd door een hoger bloedingsrisico. De US Prevention Services Task Force nuanceert de aanbevelingen echter enigszins door te stellen dat de toediening van aspirine kan worden overwogen bij een selecte groep van patiënten tussen 50 tot 59 jaar met een cardiovasculair risico  $\geq 10\%$ , een levensverwachting van meer dan 10 jaar en een laag bloedingsrisico, waarbij men rekening houdt met de risicoafname op colorectale kanker gerapporteerd door de auteurs van deze richtlijn (10).

In een nieuwe meta-analyse verricht in 2018 poolden Zheng en Roddick (11) de resultaten van 3 recente onderzoeken (de ASCEND-studie met inclusie van diabetespatiënten, de ASPREE-studie met inclusie van patiënten ouder dan 65 jaar en de ARRIVE-studie met inclusie van patiënten met een matig cardiovasculair risico) met de resultaten van 10 andere studies uitgevoerd tussen 1988 en 2014, met in totaal 164 225 deelnemers. PubMed en Embase werden geraadpleegd. Alleen in het Engels gepubliceerde RCT's kwamen in aanmerking. De inclusiecriteria waren: studiepopulatie van ten minste 1 000 proefpersonen zonder bekende cardiovasculaire aandoening, een follow-up van ten minste 12 maanden, vergelijking aspirine (alle doses) versus placebo en gegevens beschikbaar over het optreden van vasculaire gebeurtenissen, bloedingen en kanker. De literatuurlijsten van de gevonden artikelen werden eveneens doorzocht op mogelijke aanvullende referenties. In totaal werden er 13 RCT's opgenomen in deze meta-analyse. Van de onderzochte populatie was 47% man en de gemiddelde leeftijd bedroeg 62 jaar (spreiding 53 tot 74 jaar). Drie onderzoeken includeerden alleen diabetespatiënten, waardoor het totale aandeel diabetespatiënten op 18,5% kwam. De dagelijkse doses aspirine varieerden van 75 tot 100 mg, behalve in twee RCT's uit 1988 en 1989 die doses tussen 300 en 500 mg per dag hanteerden. Het totale geschatte cardiovasculaire risico na 10 jaar was 9,2% (interval 2,6 tot 15,9%)

De resultaten tonen aan dat de toediening van aspirine geassocieerd is met een afname van het aantal cardiovasculaire gebeurtenissen (geëvalueerd aan de hand van een samengesteld eindpunt: niet-fataal myocardinfarct en ischemisch accident, globale cardiovasculaire mortaliteit), met een **hazard ratio** (HR) van 0,89 (95% BI van 0,84 tot 0,95), een **absolute risicoreductie** (ARR) van 0,38% (95% BI van 0,20% tot 0,55%) en een zeer hoge **number needed to treat** (NNT) van 265. De toediening van aspirine verhoogt daarentegen het risico van ernstige bloedingen: HR van 1,43 (95% BI van 1,30 tot 1,56), een absolute risicotename van 0,47% (95% BI van 0,34% tot 0,62%) en een **number needed to harm** (NNH) van 210.

Merk op dat in dit onderzoek het potentiële klinische voordeel van aspirine bij de preventie van colorectale kanker niet is onderzocht en de resultaten daarom de resultaten voor cardiovasculaire preventie (of niet) niet compenseren. Deze studie bevestigt of weerlegt dus de aanpak van de Amerikaanse Prevention Services Task Force niet.

## Besluit

Deze systematische review met meta-analyse van goede methodologische kwaliteit toont aan dat deze drie recente studies geen nieuwe argumenten aandragen om het gebruik van aspirine in de primaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen te onderbouwen.

## Voor de praktijk

De klinische praktijkrichtlijnen alsook het BCFI hebben een identieke mening over dit onderwerp. Volgens Domus Medica (9), SIGN (12) en BCFI (13,14) heeft aspirine geen plaats in de primaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen, ook niet bij diabetespatiënten, omdat het geringe voordeel op het vlak van morbiditeit niet opweegt tegen het risico van majeure bloedingen.

Ook volgens de Europese richtlijn heeft aspirine geen plaats in de primaire preventie, vermits het percentage mortaliteit na 5 jaar door een cardiovasculaire oorzaak niet significant verschilt tussen de interventiegroep en de controlegroep (15). Bovendien verhoogt aspirine het risico van intracranieële bloeding.

De systematische review van Zheng en Roddick wijzigt de huidige aanbevelingen over het gebruik van aspirine in primaire preventie niet.

### Referenties

1. Skinner JS, Cooper A. Secondary prevention of ischaemic cardiac events. *BMJ Clin Evid* 2011;2011:0206.
2. Lip GY, Kalra L. Stroke: secondary prevention. *BMJ Clin Evid* 2010;2010:0207.
3. Chevalier P. Heeft aspirine nut in primaire preventie? *Minerva* 2012;11(3):28-9.
4. Seshasai SK, 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. DOI: 10.1001/archinternmed.2011.628
5. Chevalier P. Aspirine in primaire preventie voor diabetespatiënten? *Minerva bondig* 15/09/17.
6. Kunutsor SK, Seidu S, Khunti K. Aspirin for primary prevention of cardiovascular and all-cause mortality events in diabetes: updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabet Med* 2016;34:316-27. DOI: 10.1111/dme.13133
7. Chevalier P. Aspirine en diabetes: niet in primaire preventie. *Minerva* 2009;8(4):55.
8. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, et al; Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300:2134-41. DOI: 10.1001/jama.2008.623
9. Boland B, Christiaens T, Goderis G, et al. Globaal cardiovasculair risicobeheer. *Domus Medica* 2007 (in herziening).
10. U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin use to prevent cardiovascular disease and colorectal cancer: preventive medication. USPSTF Recommendation. Url: <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/RecommendationStatementFinal/aspirin-to-prevent-cardiovascular-disease-and-cancer> (website geraadpleegd op 15/08/2019).
11. Zheng SL, Roddick AJ, et al. Association of aspirin use for primary prevention with cardiovascular events and bleeding events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2019;321:277-87. DOI: 10.1001/jama.2018.20578
12. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease. SIGN, 2017. (SIGN publication no. 149). Te raadplegen op: <http://www.sign.ac.uk>
13. BCFI. Drie grote studies bevestigen: geen plaats voor acetylsalicylzuur in primaire cardiovasculaire preventie. *Folia Pharmacotherapeutica*, april 2019.
14. BCFI. Acetylsalicylzuur in de primaire preventie van cardiovasculaire events en kanker. *Folia Pharmacotherapeutica*, september 2012.
15. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al; ESC Scientific Document Group. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention on clinical practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37:2315-81. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw106