



# Geen plaats voor aspirine in primaire cardiovasculaire preventie

### Referentie

Mahmoud A, Gad M, Elgendy A, et al. Efficacy and safety of aspirin for primary prevention of cardiovascular events: a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 2019;40:607-17. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy813

### Duiding

Stéphanie Valentin,  
pharmacienne

In 2012 bespraken we in Minerva een meta-analyse van goede methodologische kwaliteit over het belang van aspirine in primaire preventie (afwezigheid van een voorgeschiedenis van ischemisch coronair lijden of CVA). Deze zag een beperkte winst na gemiddeld 6 jaar gebruik van aspirine voor de preventie van myocardinfarct, zonder verschil in geslachtskenmerken, maar niet voor cardiovasculaire mortaliteit en mortaliteit door kanker (1,2). Het risico van bloeding was daarentegen toegenomen. Deze gegevens werden bevestigd in 2019 door Zheng et al., eveneens besproken in Minerva (3,4). De opzet van een nieuwe meta-analyse met andere inclusiecriteria leek dus zinvol.

De meta-analyse uitgevoerd in 2018 includeerde 11 RCT's en meer dan 157 000 patiënten (5). Men consulteerde PubMed, Embase, Medline en Web of Science, zonder taalrestrictie. Ook de referentielijsten van gevonden artikels werden nagekeken. De inclusiecriteria waren: randomisatie, vergelijking tussen aspirine en geen aspirine of placebo, afwezigheid van cardiovasculair lijden in de voorgeschiedenis en een minimale steekproefgrootte van 500 patiënten. De dagelijkse dosis aspirine varieerde van 75 tot 100 mg, behalve voor de 2 oudste studies waar de dosis varieerde tussen 300 en 500 mg. Men poolde de resultaten van drie recente studies (ASCEND, ASPREE en ARRIVE, die respectievelijk diabetespatiënten, patiënten ouder dan 65 jaar en patiënten met matig cardiovasculair risico includeerden) met de resultaten van 8 andere studies uitgevoerd tussen 1988 en 2016. Een bijkomende analyse werd uitgevoerd waarbij men een onderscheid maakte tussen de studies voor en na 2000.

De primaire uitkomstmaat voor effectiviteit was mortaliteit door gelijk welke oorzaak. De secundaire uitkomstmaat voor effectiviteit was cardiovasculaire mortaliteit: myocardinfarct, ischemisch accident. De primaire uitkomstmaat voor veiligheid was het voorkomen van een majeure bloeding en de secundaire uitkomstmaat voor veiligheid was het voorkomen van een intracranieële bloeding. De kwaliteit van de studies werd onderzocht met de Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias.

Na een gemiddelde opvolging van 6,6 jaar bleek dat de mortaliteit niet beïnvloed was door gebruik van aspirine: RR van 0,98 met 95% BI van 0,93 tot 1,92. Dit effect bleef consistent na exclusie van niet-placebogecontroleerde studies en van 2 studies die een minderheid van patiënten met bewezen cardiovasculair risico includeerden (RR van 0,99 met 95% BI van 0,94 tot 1,04). Aspirine was echter wel geassocieerd met een toename van het risico op majeure bloeding: RR van 1,47 met 95% BI van 1,31 tot 1,65 en van intracranieële bloedingen: RR van 1,33 met 95% BI van 1,13 tot 1,58. De auteurs stelden een gelijkaardig effect vast voor globale mortaliteit en majeure bloedingen bij diabetespatiënten en bij patiënten met een cardiovasculair risico >7,5% na 10 jaar. Een bijkomende analyse lijkt dit resultaat te temperen. De relatieve risicotename (RRI) bleef beperkt tot 5% wanneer men alleen de resultaten van de meest recente studies in rekening bracht.

Het voorkomen van cardiovasculair overlijden of van ischemische accidenten was vergelijkbaar in beide armen van de studie. De auteurs beschrijven minder myocardinfarcten in de behandelgroep, maar de berekening van dat effect wordt gekenmerkt door een grote heterogeniteit tussen de geïnccludeerde studies. Een vooraf gedefinieerde secundaire subgroepanalyse toonde dat er geen voordeel bestaat met een aspirinebehandeling: RR van 0,90 met 95% BI van 0,79 tot 1,02. De incidentie van majeure bloedingen was hoger in de behandelgroep versus de placebogroep: RR van 1,47 (met 95% BI van 1,31 tot 1,65). Deze resultaten veranderen niet na exclusie van studies waarbij aspirine niet met een placebo vergeleken werd (RR van 1,44 met 95% BI van 1,28 tot 1,62;  $p < 0,0001$ ;  $I^2 = 29\%$ ), noch na de uitsluiting van studies die patiënten met een cardiovasculaire voorgeschiedenis includeerden (RR van 1,44 met 95% BI van 1,27 tot 1,63;  $p < 0,0001$ ;  $I^2 = 34\%$ ). Aspirine was geassocieerd met een hoger risico van intracranieële bloedingen: RR van 1,33 (met 95% BI van 1,13 tot 1,58;  $p = 0,001$ ,  $I^2 = 0\%$ ).

## Besluit

Deze meta-analyse toont opnieuw aan (1-4) dat aspirine niet geassocieerd is met een reductie van de globale mortaliteit in primaire preventie, zelfs niet voor patiënten met diabetes of patiënten met een verhoogd cardiovasculair risico (>7,5% na 10 jaar). De auteurs vermelden een minimale reductie in het voorkomen van myocardinfarct, maar dat resultaat wordt gekenmerkt door een grote heterogeniteit en neemt af wanneer men zich beperkt tot de meest recente studies die het verband tussen aspirine en een daling van de incidentie van myocardinfarct onderzoeken. Enkele studies vermelden een verband tussen aspirine en de preventie van colorectale kanker, maar dat verband wordt niet bevestigd door de meest recente studies (6,7). Dit is coherent met de afwezigheid van een daling in globale mortaliteit in de huidige studie. Deze meta-analyse toont ook aan dat aspirine geassocieerd is met een hoger risico van majeure bloeding en intracranieële bloeding, wat een eventueel beperkt voordeel bij enkele patiënten tenietdoet.

## Voor de praktijk

Net zoals SIGN, European Guidelines en de aanbevelingen van Domus Medica kent het BCFI aan aspirine geen plaats toe in primaire cardiovasculaire preventie (8-12). Deze studie levert geen betrouwbaar argument om de aanbevelingen over het gebruik van aspirine bij primaire cardiovasculaire preventie te veranderen. De toevoeging van resultaten uit systematische reviews van recente datum over dit onderwerp bevestigen zeer sterk deze besluiten.

## Referenties

1. 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. DOI: 10.1001/archinternmed.2011.628
2. Chevalier P. Heeft aspirine nut in primaire preventie? *Minerva* 2012,11(3):28-9.
3. 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
4. Valentin S. Aspirine in de primaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen: iets nieuws onder de zon? *Minerva* 17/11/2019.
5. Mahmoud A, Gad M, Elgendy A, et al. Efficacy and safety of aspirin for primary prevention of cardiovascular events: a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 2019;40:607-17. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy813
6. Rothwell JF, Price JF, Fowkes FG, et al. Short-term effects of daily aspirin on cancer incidence, mortality, and non-vascular death: analysis of the time course of risks and benefits in 51 randomized controlled trials. *Lancet* 2012;379:1602-12. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61720-0
7. Mc Neil JJ, Nelson MR, Woods RL, et al. ASPREE investigator Group. Effect of aspirin, on all-cause mortality in the healthy elderly. *N Engl J Med* 2018;379:1519-28. DOI: 10.1056/NEJMoa1803955
8. BCFI. Drie grote studies bevestigen: geen plaats voor acetylsalicylzuur in primaire cardiovasculaire preventie. *Folia Pharmacotherapeutica*, april 2019.
9. BCFI. Acetylsalicylzuur in de primaire preventie van cardiovasculaire events en kanker. *Folia Pharmacotherapeutica*, september 2012.
10. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease. SIGN 2017. (SIGN publication no. 149). Te raadplegen op: <http://www.sign.ac.uk>
11. 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
12. Boland B, Christiaens T, Goderis G, et al. Globaal cardiovasculair risicobeheer. *Domus Medica* 2007 (in herziening).