



Wat is het risico van een intracraniële bloeding met aspirine als primaire preventie?

Referentie

Huang WY, Saver JL, Wu YL, et al. Frequency of intracranial hemorrhage with low-dose aspirin in individuals without symptomatic cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol* 2019;76:906-14. DOI: 10.1001/jamaneurol.2019.1120

Duiding

Ariane Mouzon, pharmacien hospitalier clinicien, Service Pharmacie clinique, Département Pharmacie Site Godinne en Anne-Laure Sennesael, pharmacien hospitalier, Service Pharmacie clinique Namur, Thrombosis and Hemostasis Center, Sites de Dinant et Godinne

We hebben in Minerva al meerdere malen de plaats van aspirine in primaire cardiovasculaire preventie besproken (1-6). De drie meest recente duidingen wezen op een gebrek aan argumenten (ongunstige risico-batenverhouding) om aspirine een plaats te geven in primaire preventie. Hierbij ging het om twee recente meta-analyses (6,7) en een andere studie in Nieuw-Zeeland die trachtte te bepalen welke patiënten ondanks alles baat hebben bij aspirine als primaire preventie (namelijk patiënten met een hoog cardiovasculair risico en een laag risico van bloedingen) (8). Het meest gevreesde ongewenste effect van aspirine is een intracraniële bloeding. Nieuwe beschikbare gegevens (drie grote gerandomiseerde gecontroleerde studies (9-11)), het tekort aan consistente gegevens over het risico van intracraniële bloeding en het gebrek aan details over de meest voorkomende subtypes van bloeding hebben geleid tot een systematische review en meta-analyse.

De meta-analyse van Huang, gepubliceerd in 2019, includeerde gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's) die aspirine (voor ten minste 6 maanden) vergeleken met placebo of geen aspirine (12). De aanwezigheid van reeds bestaande symptomatische hart- en vaatziekten (CV) en aspirinedosissen van meer dan 100 mg per dag waren exclusiecriteria. De databanken PubMed, Embase en Central werden doorzocht van 1966 tot 2018, evenals ClinicalTrials.gov. De kwaliteit van de studies werd beoordeeld aan de hand van de 6 domeinen van de Cochrane risk of bias tool. De primaire uitkomstmaat was het risico van intracraniële bloeding. De secundaire uitkomstmaten waren subtypes van intracraniële bloeding: intracerebrale, subarachnoïde, subdurale of epidurale bloeding. De analyse is uitgevoerd volgens intention to treat met een random effects model.

Men includeerde 13 RCT's met een totaal van 134 446 patiënten. De onderzoekspopulaties waren variabel : patiënten met diabetes (N=3), ≥ 1 CV-risicofactor (N=4), essentiële polycythemie (N=1), oudere patiënten zonder dementie of zorgafhankelijkheid (N=1). De leeftijd varieerde van 43 tot 74 jaar en de duur van de opvolging ging van 2,3 tot 8,2 jaar. De auteurs vonden performantiebias in 3 studies (ongeblindeerd) en attrition bias in 3 studies.

De resultaten tonen aan dat laaggedoseerde aspirine het risico van intracraniële bloeding verhoogt met een RR van 1,37 (95% BI van 1,13 tot 1,66) (N=8 studies), een absolute risicotoename van 0,17% en een number needed to harm (NNH) van 580. Dit effect was statistisch niet langer significant (RR 1,28 met 95% BI van 0,99 tot 1,65) na uitsluiting van de ASPREE-studie (bij ouderen) in een sensitiviteitsanalyse.

Met betrekking tot de subtypes van intracraniële bloeding beschrijven de auteurs een niet-significante toename van het risico van intracerebrale bloeding (RR van 1,23 met 95% BI van 0,98 tot 1,54; N=10 studies), evenals van het risico van een subarachnoïdale bloeding (RR van 1,13 met 95% BI van 0,70 tot 1,83; N=5 studies). Er was echter een aanzienlijke toename van het risico van subdurale of epidurale bloedingen (RR van 1,53 met 95% BI van 1,08 tot 2,18; N=4 studies). In een subgroepanalyse verhoogde een lage dosis aspirine het risico van een intracerebrale bloeding met een RR van 1,84 (95% BI van 1,04 tot 3,27) (N=2 studies in Aziatische populaties met een BMI <25).

Besluit

Deze systematische review met meta-analyse van voldoende methodologische kwaliteit laat een significante toename zien van het risico van intracraniële bloeding met aspirine in primaire preventie. Er werd een aanzienlijke toename van het risico van subdurale of epidurale bloedingen waargenomen. Dit versterkt de boodschap om aspirine niet op systematische basis in primaire preventie aan te bevelen. Het slecht onderbouwde voordeel van een lage dosis aspirine ter preventie van cardiovasculaire gebeurtenissen wordt sterk afgezwakt door het risico van een intracraniële

bloeding. Nochtans werd het verhoogde risico van intracranieële bloedingen in deze meta-analyse vooral bepaald door de ASPREE-studie bij patiënten >70 jaar.

Voor de praktijk

In de praktijkrichtlijnen van het ESC (13) en BCFI (14) wordt het gebruik van aspirine bij patiënten zonder cardiovasculaire pathologie niet aanbevolen omdat de risico-batenbalans ongunstig uitvalt. De systematische review met meta-analyses die hier besproken wordt, toont een aanzienlijke toename van het risico van intracraniale bloeding wanneer aspirine in primaire preventie gebruikt wordt. Nauwkeuriger onderzoek is echter noodzakelijk om te kunnen aantonen dat een bepaald type patiënt toch baat zou kunnen hebben met aspirine in primaire preventie.

Referenties

1. Chevalier P. Aspirine in primaire preventie voor diabetespatiënten? Minerva bondig 15/09/2017.
2. 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
3. Valentin S. Aspirine in de primaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen: iets nieuws onder de zon? Minerva bondig 17/11/2019.
4. 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
5. Valentin S. Geen plaats voor aspirine in primaire cardiovasculaire preventie. Minerva bondig 15/02/2020.
6. 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
7. Zheng SL, Roddick AJ. 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
8. Selak V, Jackson R, Poppe K, et al. Personalized prediction of cardiovascular benefits and bleeding harms from aspirin for primary prevention: a benefit-harm analysis. *Ann Intern Med* 2019;171:529-39. DOI: 10.7326/M19-1132
9. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, et al. ARRIVE Executive Committee. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease. *Lancet* 2018;392:1036-46. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31924-X
10. Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, et al. ASCEND Study Collaborative Group. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *NEJM* 2018;379:1529-39. DOI: 10.1056/NEJMoa1804988
11. McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, et al. ASPREE Investigator Group. Effect of aspirin on cardiovascular events and bleeding in the healthy elderly. *NEJM* 2018;379:1509-18. DOI: 10.1056/NEJMoa1805819
12. Huang WY, Saver JL, Wu YL, et al. Frequency of intracranial hemorrhage with low-dose aspirin in individuals without symptomatic cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol* 2019;76:906-14. DOI: 10.1001/jamaneurol.2019.1120
13. 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
14. BCFI. Drie grote studies bevestigen: geen plaats voor acetylsalicylzuur in primaire cardiovasculaire preventie. *Folia Pharmacotherapeutica*, april 2019.