



### Een aspirientje tegen covid?

#### Referentie

Ma S, Su W, Sun C, et al. Does aspirin have an effect on risk of death in patients with COVID-19? A meta-analysis. Eur J Clin Pharmacol 2022;78:1403-20. DOI: 10.1007/s00228-022-03356-5

#### Duiding

Gert Laekeman, Klinische Farmacologie en Farmacotherapie, KU Leuven  
Geen belangenvermenging met het onderwerp

#### Klinische vraag

Wat is het effect van het chronisch gebruik van aspirine op de mortaliteit bij patiënten met covid-19?

#### Achtergrond

In Minerva bespraken we reeds het effect van diverse geneesmiddelen voor de behandeling van covid-19 (1-10). Noch voor hydroxychloroquine (1-4), noch voor colchicine (5,6), noch voor azithromycine (7,8), noch voor intranasale corticosteroiden (9,10) werd een klinisch relevant effect aangetoond. De meeste studies (1-4; 9-10) waren bovendien van methodologisch slechte kwaliteit. Andere studies tonen aan dat covid-19 gepaard gaat met trombotische complicaties zoals veneuze trombo-embolie, hersentrombose en hartinfarct (11,12). Sommige studies wijzen op een mogelijk voordeel van het gebruik van anticoagulantia (13) en antiaggregantia (14) in de behandeling van covid-19. Zo werd in een retrospectieve observationele studie aangetoond dat aspirine de kans op overlijden reduceert bij gehospitaliseerde covid-19-patiënten (15).

#### Samenvatting

##### Methodologie

Systematische review en meta-analyse (16)

##### Geraadpleegde bronnen

- PubMed; Ovid MEDLINE; Scopus; Embase; Cochrane library; Web of Science; Sinomed (CBM); China National Knowledge Infrastructure (CNKI); Wanfang Data Knowledge Service Platform; China Science and Technology Journal VIP Database; Google Scholar, Baidu Scholar; tot mei 2022
- ClinicalTrials.gov; International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP); EU Clinical Trials Register; Chinese Clinical Trial Registry; tot februari 2022
- referenties uit geselecteerde publicaties.

##### Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: verband tussen chronisch (reeds voor opname/diagnose of verderzettend) gebruik van aspirine en mortaliteit door covid-19; uitgedrukt in relatief risico (RR) of odds ratio (OR) of hazard ratio (HR) met 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) (of de mogelijkheid om het BI zelf te berekenen op basis van de verstrekte gegevens)
- commentaarstukken, lezersbrieven, case reports, abstracts werden uitgesloten
- wanneer meerdere studies betrekking hadden op dezelfde populatie, selecteerde men de studie met het grootste aantal patiënten of de meeste informatie

- uiteindelijk selecteerde men 18 studies: 11 cohortstudies, 3 case-control studies, 3 cross-sectionele studies en 1 RCT.

#### *Bestudeerde populatie*

- in totaal ging het om 49 041 patiënten met PCR-bevestigde covid-19, in de meeste studies meer mannen dan vrouwen (tot 95% mannen in één studie), met een gemiddelde leeftijd tussen 45 en 71 jaar, met (dagelijks) gebruik van aspirine aan een dosis van 75 tot 150 mg.

#### **Uitkomstmeting**

- primaire uitkomstmaat: mortaliteit ten gevolge van covid-19
- secundaire uitkomstmaat: bloedingsrisico
- analyse volgens **random effects model**
- subgroepanalyse en sensitiviteitsanalyse.

#### **Resultaten**

- het gebruik van aspirine reduceerde de mortaliteit door covid-19 met ongeveer 20% in vergelijking met geen gebruik van aspirine (RR 0,80 met 95% BI van 0,63 tot 0,93;  $p < 0,01$ ;  $I^2 = 87\%$ ;  $N = 18$ ); voor studies die corrigeerden voor confounders was de daling 30% (RR 0,69 met 95% BI van 0,50 tot 0,95;  $p < 0,001$ ;  $I^2 = 88\%$ ;  $N = 12$ ); voor studies zonder correctie was de daling statistisch niet significant ( $I^2 = 0\%$ ;  $N = 6$ )
- het gebruik van aspirine ging niet gepaard met een hoger bloedingsrisico ( $N = 2$ ;  $I^2 = 80\%$ ).

#### **Besluit van de auteurs**

Deze meta-analyse vond dat het gebruik van aspirine geassocieerd was met een daling van de mortaliteit bij patiënten met covid-19 zonder het bloedingsrisico te verhogen.

#### **Financiering van de studie**

De auteurs vermelden ondersteuning vanwege AMITA Health Saint Joseph Hospital Chicago en Anhui Medical University; het is niet duidelijk of het hier over financiering of logistieke ondersteuning gaat.

#### **Belangenconflicten van de auteurs**

De auteurs vermelden dat er geen belangenvermenging is met betrekking tot het uitgevoerd onderzoek.

## **Bespreking**

#### **Beoordeling van de methodologie**

Voor de opzet en opvolging van deze systematische review en meta-analyse maakte men gebruik van het Cochrane handboek voor systematische reviews van interventionele studies. Men volgde daarnaast de PRISMA-aanbevelingen om de systematische review en meta-analyse te rapporteren. De literatuurzoektocht was uitgebreid en men maakte gebruik van relevante Chinese technische termen voor de analyse van Chinese gegevensbanken. De selectie van artikels gebeurde door twee onafhankelijke onderzoekers op basis van duidelijk beschreven in- en exclusiecriteria. Met een **funnel plot** kon publicatiebias niet uitgesloten worden, terwijl men met de **Egger's test** publicatiebias niet kon aantonen. Twee onafhankelijke onderzoekers gebruikten, afhankelijk van het onderzoeksdesign, verschillende instrumenten om de methodologische kwaliteit van de studies te evalueren. Zo gebruikten ze voor de cohort en case-controlestudies respectievelijk de **Newcastle-Ottawa-schaal** en de **Crombie-schaal**. Op basis van deze schalen bleek dat alle studies van hoge kwaliteit waren. Ook de enige geïncludeerde RCT bleek op basis van de **Cochrane Risk of bias tool** van goede methodologisch kwaliteit te zijn, ook al was niet duidelijk of de blindering van deelnemers en effectbeoordelaars correct gebeurde was. Door het hoge risico van selectiebias, het retrospectieve karakter van de meeste studies (waardoor men vaak voor een beperkt aantal confounders kon corrigeren), de hoge statistische heterogeniteit tussen de studies en het mogelijke risico van

publicatiebias, kende men aan de gepoolde resultaten voor mortaliteit en ongewenste effecten slechts een respectievelijke GRADE laag tot zeer laag toe. Het weglaten van één studie met 12 600 patiënten in een sensitiviteitsanalyse verlaagde de statistische heterogeniteit maar leverde geen verschillend resultaat op.

### **Beoordeling van de resultaten van de studie**

Uit deze studie zou men kunnen afleiden dat chronisch gebruik van aspirine gepaard gaat met een daling van de mortaliteit door covid-19 zonder het bloedingsrisico te verhogen. De resultaten moeten echter met een flinke korrel zout genomen worden. Voor slechts 5 van de 18 studies zag men een statistisch significant voordeel voor aspirine. In de enige RCT kon geen effect aangetoond worden. Bovendien is de gepoolde reductie in mortaliteit eerder klein te noemen. Daarom zal de individuele professionele gezondheidswerker het mogelijke voordeel van aspirine niet meteen merken. De studiepopulatie was bovendien klinisch zeer heterogeen. Uit de patiëntkenmerken kunnen we afleiden dat het waarschijnlijk gaat om chronisch gebruik van aspirine bij cardiovasculaire risicopatiënten, maar de perioden van gebruik worden voor de individuele studies niet duidelijk vermeld. In een subgroepanalyse bleek het effect alleen te bestaan voor lagere dosissen aspirine (80 tot 100mg) en niet voor hogere dosissen, maar door het observationele karakter van de gegevens mogen we hier geen definitieve conclusies uit trekken. De studies maakten geen onderscheid tussen cardiovasculaire en totale mortaliteit.

De resultaten van deze meta-analyse worden door andere systematische reviews en meta-analyses enerzijds bevestigd (17) en anderzijds tegengesproken (18,19,20). Mogelijk ligt een verschil in exclusiecriteria aan de basis van deze tegenstrijdige resultaten. De onderzoekers zagen geen verschil in bloedingen tussen gebruikers en niet-gebruikers van aspirine. Het risico van bloedingen was echter gebaseerd op slechts 2 studies. We moeten ermee rekening houden dat veralgemeend preventief gebruik van aspirine bij personen zonder cardiovasculair risico zou kunnen leiden tot een toename van hersenbloedingen, vooral bij 70-plussers (21,22).

### **Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?**

KCE-richtlijnen voor behandeling van covid-19 in de ambulante praktijk maken geen melding van aspirine, wel van het preventief gebruik van heparine met laag moleculair gewicht voor bedlegerige patiënten (aanbevolen bij tromboserisicofactoren, te overwegen indien dit niet het geval is) (23).

## **Besluit van Minerva**

Deze systematische review en meta-analyse toont aan dat aspirine het risico van overlijden vermindert bij patiënten met covid-19, zonder het risico van bloedingen te verhogen. Door het hoge risico van selectiebias en het retrospectieve karakter van de meeste observationele studies, alsook door de hoge statistische heterogeniteit tussen de studies en het mogelijke risico van publicatiebias, is de sterkte van het bewijs respectievelijk laag en zeer laag volgens GRADE. Bovendien zijn de studies ook klinisch sterk heterogeen waardoor de resultaten niet geëxtrapoleerd kunnen worden.

### **Referenties**

1. Denis B. Is hydroxychloroquine geïndiceerd voor de behandeling van covid-19-patiënten? . Minerva Duiding 15/04/2020.
2. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19 : results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents 2020; 10594. Journal pre-proof available online 20/03/2020. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
3. Denis B. Geen plaats voor hydroxychloroquine in de behandeling van covid-19. Minerva Duiding 15/04/2021.

4. Cortegiani A, Ippolito M, Ingoglia G, et al. Update I. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine/hydroxychloroquine for COVID-19. *J Crit Care* 2020;59:176-90. DOI: 10.1016/j.jcrc.2020.06.019
5. Denis B. Geen plaats voor colchicine in de behandeling van covid-19. *Minerva Duiding* 1/11/2021.
6. Tardif JC, Bouabdallaoui N, L'allier PL, et al. Colchicine for community-treated patients with COVID-19 (COLCORONA): a phase 3, randomised, double-blinded, adaptive, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Respir Med* 2021;9:924-32. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00222-8
7. Denis B. Azitromycine heeft geen plaats in de behandeling van covid-19. *Minerva Duiding* 20/04/2022.
8. Popp M, Stegemann M, Riemer M, et al. Antibiotics for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev* 2021, Issue 10. DOI: 10.1002/14651858.CD015025
9. Jayaswal A. Belang van intranasale corticosteroïden in de behandeling van covid-19 gerelateerde anosmie? *Minerva Duiding* 20/04/2022.
10. Rashid RA, Zgair A, Al-Ani RM. Effect of nasal corticosteroid in the treatment of anosmia due to COVID-19: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Am J Otolaryngol* 2021;42:103033. DOI: 10.1016/j.amjoto.2021.103033
11. Nishiga M, Wang DW, Han Y, et al. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol* 2020;17:543-58. DOI: 10.1038/s41569-020-0413-9
12. Di Minno A, Ambrosino P, Calcaterra I, et al. COVID-19 and venous thromboembolism: a meta-analysis of literature studies. *Semin Thromb Hemost* 46:763-71. DOI: 10.1055/s-0040-1715456
13. McBane RD 2nd, Torres Roldan VD, Niven AS, et al. Anticoagulation in COVID-19: a systematic review, meta-analysis, and rapid guidance from Mayo Clin Proc 2020;95:2467-86. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.08.030
14. Sivaloganathan H, Ladikou EE, Chevassut T. COVID-19 mortality in patients on anticoagulants and antiplatelet agents. *Br J Haematol* 2020;190:e192-e195. DOI: 10.1111/bjh.1696
15. Chow JH, Khanna AK, Kethireddy S, et al (2021) Aspirin use is associated with decreased mechanical ventilation, intensive care unit admission, and in-hospital mortality in hospitalized patients with coronavirus disease 2019. *Anesth Analg* 2021;132:930-41. DOI: 10.1213/ANE.0000000000005292
16. Ma S, Su W, Sun C, et al. Does aspirin have an effect on risk of death in patients with COVID-19? A meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2022;78:1403-20. DOI: 10.1007/s00228-022-03356-5
17. Martha JW, Pranata R, Lim MA, et al. Active prescription of low-dose aspirin during or prior to hospitalization and mortality in COVID-19: a systematic review and meta-analysis of adjusted effect estimates. *Int J Infect Dis* 2021;108:6-12. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.05.016
18. Salah HM, Mehta JL. Meta-analysis of the effect of aspirin on mortality in COVID-19. *Am J Cardiol* 2021;142:158-9. DOI: 10.1016/j.amjcard.2020.12.073
19. Asiimwe IG, Pushpakom S, Turner RM, et al. Cardiovascular drugs and COVID-19 clinical outcomes: a living systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2021;87:4534-45. DOI: 10.1111/bcp.14927
20. Asiimwe IG, Pushpakom SP, Turner RM, et al. Cardiovascular drugs and COVID-19 clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Clin Pharmacol* 2022;88:3577-99. DOI: 10.1111/bcp.15331
21. Mouzon A, Sennesael A-L. Wat is het risico van een intracraniele bloeding met aspirine als primaire preventie? *Minerva Duiding* 15/06/2020.
22. 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
23. KCE-richtlijnen COVID-19. Url: <https://kce.fgov.be/sites/default/files/2022-04/LeidraadCOVIDGPs-NL.pdf> geraadpleegd op 28 september 2022.