

ACETYLSALICYLZUUR BIJ CARDIOVASCULAIRE EN CEREBROVASCULAIRE AANDOENINGEN

Op basis van de aanbevelingen van de *American College of Chest Physicians*, gepubliceerd in 2001, en een nieuwe meta-analyse van de *Antiplatelet Trialists' Collaboration*, gepubliceerd in 2002, worden de huidige aanbevelingen over het gebruik van acetylsalicylzuur bij cardiovasculaire en cerebrovasculaire aandoeningen weergegeven. De belangrijkste wijzigingen t.o.v. onze vroegere aanbevelingen in de Folia van juni 1998 zijn de volgende.

- Bij acuut myocardinfarct en acute instabiele angor werd reeds aanbevolen acetylsalicylzuur zo snel mogelijk te starten, met een eerste, voldoende hoge dosis (160 tot 300 mg). Men raadt nu ook aan acetylsalicylzuur te overwegen bij vermoeden van acuut ischemisch cerebrovasculair accident (wel bij voorkeur bevestigd door computertomografie), waarbij acetylsalicylzuur eveneens zo snel mogelijk zal worden gegeven en de eerste dosis voldoende hoog moet zijn.
- In de secundaire en primaire preventie werden tevoren doses van 75 tot 325 mg per dag aanbevolen. Momenteel worden lagere doses aanbevolen, met name 75 tot 150 à 162,5 mg per dag; hogere doses zijn niet doeltreffender, en zouden het risico van bloedingen verhogen.

In de Folia werd reeds meerdere malen aandacht besteed aan het gebruik van acetylsalicylzuur bij cardiovasculaire en cerebrovasculaire aandoeningen [vooral Folia juni 1998, maar ook o.a. Folia juli en maart 2001, augustus 2000, oktober 1998 en mei 1997]. Deze aanbevelingen over gebruik van acetylsalicylzuur bij patiënten met risico van vasculaire accidenten waren vooral gebaseerd op de resultaten van een meta-analyse door de *Antiplatelet Trialists' Collaboration*, gepubliceerd in 1994. In januari 2002 verscheen in de *British Medical Journal* een update van deze meta-analyse, met inclusie van in totaal 195 studies die beschikbaar waren vóór september 1997 over gebruik van anti-aggregantia bij 135.640 patiënten met hoog risico van occlusieve vasculaire accidenten. In januari 2001 verschenen als supplement in *Chest* de herziene aanbevelingen van de *American College of Chest Physicians* (ACCP) in verband met antitrombotische behandeling. Beide publicaties werden hier in overweging genomen.

Acute fase van het myocardinfarct en acute instabiele angor

Het gebruik van acetylsalicylzuur bij acuut myocardinfarct en acute instabiele angor blijft vooral gebaseerd op de resultaten van de ISIS-2 studie [zie Folia oktober en juni 1998]. Zoals in die Folia vermeld, zal men bij acuut myocardinfarct en acute instabiele angor - tenzij duidelijke contra-indicaties (b.v. gekende overgevoeligheid, gastroduodenaal ulcus) - zo snel mogelijk acetyl-

salicylzuur toedienen: op basis van de ISIS-2-studie wordt een eerste dosis van 160 mg binnen de 24 uur na de eerste symptomen toegediend, gevolgd door eenzelfde dagdosis gedurende één maand. Nadien wordt overgegaan tot secundaire preventie, dit volgens de ACCP-aanbevelingen gedurende onbeperkte termijn. De eerste dosis wordt bij voorkeur toegediend onder vorm van een preparaat waaruit acetylsalicylzuur snel wordt vrijgesteld (niet-maagsapresistent, b.v. kauwtablet). Er kan geopteerd worden voor een hogere eerste dosis (tot 300 mg), wat leidt tot een snelle volledige inhibitie van de tromboxaan-gemedieerde plaatjesaggregatie.

Acute fase van het cerebrovasculair accident

Sedert de in 1994 gepubliceerde meta-analyse zijn er nieuwe gegevens beschikbaar gekomen over het nut van anti-aggregantia in de acute fase van het ischemisch cerebrovasculair accident. Er zijn momenteel 7 studies beschikbaar, waarvan volgende twee studies met acetylsalicylzuur bij in totaal ongeveer 40.000 patiënten de grootste zijn [zie ook Folia maart 2001].

- De *International Stroke Trial (IST-studie)*: 300 mg acetylsalicylzuur binnen de 48 uur, nadien een zelfde dagdosis gedurende 14 dagen [*Lancet* **349**, 1569-1581 (1997)].
- De *Chinese Acute Stroke Trial (CAST-studie)*: 160 mg acetylsalicylzuur binnen de 48 uur, nadien een zelfde dagdosis gedurende 4 weken [*Lancet* **349**, 1641-1649 (1997)].

De auteurs van de meta-analyse berekenden dat door anti-aggregantia - in het bijzonder acetylsalicylzuur, gezien de meeste gegevens hierop betrekking hebben - het aantal ernstige vasculaire accidenten daalt met 9 per 1.000 patiënten behandeld gedurende gemiddeld 3 weken, en dit door een statistisch significante daling van het risico van niet-fataal cerebrovasculair accident en van cardiale sterfte. Het risico van hemorragisch cerebrovasculair accident is verhoogd, maar de globale risicoreductie van cerebrovasculair accident blijft gunstig: 5,4 minder cerebrovasculaire accidenten per 1.000 patiënten behandeld gedurende gemiddeld 3 weken. Ook het risico van majeure extracraniale bloedingen is verhoogd (ongeveer 3 bijkomende gevallen per 1.000 patiënten behandeld gedurende gemiddeld 3 weken), maar deze stijging werd vooral gezien wanneer acetylsalicylzuur gegeven werd samen met heparine.

Men dient er evenwel mee rekening te houden dat, zoals in een editoriaal bij de IST-studie [*Lancet* **349**, 1564-1565 (1997)] werd opgemerkt, in de IST-studie geen statistisch significant voordeel kon worden aangetoond voor acetylsalicylzuur op het primair eindpunt van de studie, namelijk overlijden door eender welke oorzaak tijdens de behandeling, en overlijden of verlies van onafhankelijkheid 6 maanden na het accident. In de CAST-studie werd geen statistisch significant verschil gezien tussen de acetylsalicylzuurgroep en de placebogroep voor wat betreft overlijden of verlies van onafhankelijkheid bij ontslag uit het ziekenhuis.

In hun aanbevelingen stellen de auteurs van de meta-analyse dat er op dit ogenblik voldoende evidentie is om bij vermoeden van acuut ischemisch cerebrovasculair accident te overwegen om zo snel mogelijk acetylsalicylzuur te starten (volgens de IST-studie en de CAST-studie binnen de 48 uur); de auteurs stellen wel dat acetylsalicylzuur bij voorkeur pas gestart wordt na computertomografie (om hemorragisch cerebrovasculair accident uit te sluiten), tenzij dit tot onnodig tijdverlies zou leiden. Naar analogie met het gebruik van acetylsalicylzuur bij acuut myocardinfarct en acute instabiele angor, kan voor de eerste dosis acetylsalicylzuur geopteerd worden voor een dosis tot 300 mg.

Primaire preventie

In de Folia van juni 1998 werd vermeld dat systematisch gebruik van acetylsalicylzuur in de primaire preventie, d.w.z. preventie van morbiditeit en mortaliteit bij patiënten zonder gekend cardiovasculair lijden, niet aanbevolen wordt. Zowel volgens de ACCP-aanbevelingen als volgens de recente meta-analyse in de *British Medical Journal* is dit nog steeds correct. Het blijft volgens de onderzoekers van de meta-analyse een niet-beantwoorde vraag of het mogelijk is om schijnbaar gezonde personen te detecteren bij wie het risico van myocardinfarct of cerebrovasculair accident mogelijk is verhoogd en bij wie de mogelijke voordelen van acetylsalicylzuur groter zijn dan de mogelijke nadelen. Dit wordt momenteel onderzocht in een analyse van de studies in de primaire preventie. Volgens de onderzoekers zal voor de meeste gezonden, voor wie het risico van een vasculair accident waarschijnlijk veel lager is dan 1% per jaar, gebruik van acetylsalicylzuur niet aangewezen zijn.

Er zijn evenwel patiënten zonder gekend cardiovasculair lijden, bij wie er op dit ogenblik voldoende evidentie bestaat om een preventieve behandeling met acetylsalicylzuur te overwegen. Volgens de ACCP-aanbevelingen gaat het met name om patiënten ouder dan 50 jaar die geen contra-indicaties voor acetylsalicylzuur vertonen en met minstens één majeure risicofactor voor coronairlijden: hardnekkig roken, hypertensie, diabetes, hypercholesterolemie, familiale voorgeschiedenis van myocardinfarct.

Secundaire preventie

In de Folia van juni 1998 werd vermeld dat in de secundaire preventie, d.w.z. preventie van morbiditeit en mortaliteit bij patiënten met reeds bestaand cardiovasculair of cerebrovasculair lijden, acetylsalicylzuur aanbevolen wordt bij volgende patiëntencategorieën.

- Patiënten met stabiele of instabiele angor.
- Patiënten met vroeger doorgemaakt myocardinfarct, T.I.A. of ischemisch cerebrovasculair accident [zie ook Folia augustus 2000].
- Patiënten met perifeer arterieel vaatlijden.
- Patiënten die angioplastie of revascularisatiechirurgie hebben ondergaan.

- Patiënten met kleplijden of met voorkamerfibrillatie; bij patiënten met niet-reumatische voorkamerfibrillatie zal de keuze tussen acetylsalicylzuur of orale anticoagulantia afhangen van het bestaan van risicofactoren [zie ook Folia juli 2001 en juni 1998].

Bij bepaalde van deze patiëntengroepen, vooral patiënten met stabiele angor, met perifere arterieel vaatlijden of met voorkamerfibrillatie, zijn sedert de in 1994 gepubliceerde meta-analyse meer gegevens beschikbaar gekomen, waarbij de gunstige effecten van acetylsalicylzuur worden bevestigd. In de Folia van juni 1998 werd vermeld dat de duur van de behandeling nog niet bekend is, maar dat in meerdere studies over secundaire preventie het gunstig effect op morbiditeit en mortaliteit bleef bestaan bij gebruik gedurende 2 tot 5 jaar. Volgens de ACCP-aanbevelingen zou acetylsalicylzuur onbepaald moeten worden verder gezet bij patiënten met coronairlijden; over andere patiëntencategorieën wordt in deze aanbevelingen geen uitspraak gedaan over de duur van de behandeling.

De dosis acetylsalicylzuur in de primaire en secundaire preventie

In de Folia van juni 1998 werd vermeld dat voor de primaire en de secundaire preventie doses van 75 mg tot 325 mg acetylsalicylzuur per dag in aanmerking komen. Op basis van de beschikbare evidentie worden in de meta-analyse en in de ACCP-aanbevelingen nu lagere doses aanbevolen, met name 75 tot 150 à 162,5 mg per dag. Voor hogere doses heeft men geen groter effect kunnen aantonen, voor doses lager dan 75 mg per dag blijft onzekerheid bestaan over hun doeltreffendheid. Het is bekend dat acetylsalicylzuur het risico van majeure extracraniale bloedingen verhoogt, ook in de lage doses [zie ook Nota van de redactie]. De studies wijzen niet op een verschil in dit risico tussen de doses tot 325 mg per dag; voor hogere doses (500 tot 1.500 mg per dag) neemt men aan dat ze meer schadelijk zijn voor de maag.

Naar J.A. Cairns et al.: Antithrombotic agents in coronary artery disease. *Chest* **119**, 228S-252S (2001). Dit is één van de artikelen in het supplement « ACCP guidelines for antithrombotic therapy for prevention and treatment of thrombosis » [*Chest* **119**, 1S-370S (2001)].

Antithrombotic Trialists' Collaboration: Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Brit. Med. J.* **324**, 71-86 (2002)

Nota van de redactie

- Voor gebruik van acetylsalicylzuur in de primaire preventie, d.w.z. bij patiënten zonder gekend cardiovasculair lijden, blijft het voor de individuele patiënt vaak een moeilijk afwegen van de voordelen t.o.v. de risico's, zelfs in aanwezigheid van risicofactoren (zie hierboven). Vaak wordt de beslissing om al dan niet acetylsalicylzuur te geven in de primaire preventie op eerder subjectieve basis genomen. Misschien kan men zich bij de uiteindelijke beslissing ook laten leiden door andere gesuggereerde gunstige effecten van acetylsalicylzuur, zoals de mogelijke daling van het risico

van prostaatacarcinoom bij mannen boven de 60 jaar, gesuggereerd op basis van een observationele studie [*Brit. Med. J.* **324**, 696 (2002)], en de mogelijke preventieve effecten ten opzichte van colorectaal kanker [Folia maart 2001].

- In een meta-analyse van 24 gecontroleerde gerandomiseerde studies werd het risico van gastro-intestinale bloedingen bij patiënten op langetermijnbehandeling met acetylsalicylzuur onderzocht [*Brit. Med. J.* **321**, 1183-1187 (2000)]. De resultaten tonen dat bij ongeveer 1 patiënt op 100 behandeld met acetylsalicylzuur (dosis van 50 tot 1.500 mg per dag) gedurende 28 maand, een gastro-intestinale bloeding zal optreden. Ook met doses van 162,5 mg per dag of lager was het risico van gastro-intestinale bloedingen verhoogd. Daarenboven was het risico van gastro-intestinale bloedingen ook verhoogd met de maagsapresistente preparaten (toegediend in een dosis van 50 tot 1.500 mg per dag).
- Acetylsalicylzuur wordt ook aanbevolen als premedicatie vóór het uitvoeren van angioplastie, waarbij acetylsalicylzuur in lage dosis bij voorkeur minstens 48 uur vóór de ingreep wordt gestart; indien dit niet gebeurd is, is toediening van acetylsalicylzuur onder vorm van een preparaat waaruit acetylsalicylzuur snel wordt vrijgesteld zodat na 30 minuten voldoende inhibitie van de plaatjesaggregatie wordt bekomen, een zinvol alternatief (Evidence Based Cardiology, BMJ Books, 1998, Adjunctive therapy in PTCA). Indien de patiënt reeds behandeld wordt met acetylsalicylzuur, zal vóór het uitvoeren van angioplastie de behandeling in geen geval gestopt worden.
- Er zijn, naast acetylsalicylzuur, nog andere anti-aggregantia beschikbaar, die b.v. bij intolerantie voor acetylsalicylzuur kunnen gebruikt worden. In de *New England Journal of Medicine* [**346**, 1800-1806 (2002)] verscheen een vergelijking van de kosten-batenverhouding van acetylsalicylzuur en clopidogrel (uitgedrukt in kost per gewonnen levensjaar met goede kwaliteit) bij gebruik in de secundaire preventie van coronairlijden. Wanneer men gedurende 25 jaar *alle* patiënten in de Verenigde Staten die in aanmerking komen voor een dergelijke secundaire preventie, zou behandelen, is de kosten-batenverhouding veel gunstiger voor acetylsalicylzuur dan voor clopidogrel (al dan niet samen toegediend met acetylsalicylzuur). De kosten-batenverhouding voor clopidogrel wordt evenwel veel minder ongunstig wanneer het wordt voorbehouden voor patiënten bij wie acetylsalicylzuur gecontra-indiceerd is. De auteur van een bijbehorend editoriaal [*New Engl. J. Med.* **346**, 1819-1820 (2002)] merkt evenwel op dat het niet verwonderlijk is dat de kosten-batenverhouding minder gunstig is voor clopidogrel, gezien men voor nieuwere geneesmiddelen ook rekening moet houden met de prijs van de ontwikkeling. De auteur van het editoriaal is er mee akkoord dat het prijskaartje voor het bijkomend voordeel van clopidogrel hoog is; toch meent hij dat dit de prijs is die we moeten betalen voor het zoeken naar betere (meer doeltreffende en/of minder toxische) geneesmiddelen.