

Folia Pharmacotherapeutica april 2019

Drie grote studies bevestigen: geen plaats voor acetylsalicylzuur in primaire cardiovasculaire preventie

Het BCFI stelt reeds vele jaren dat er geen plaats is voor acetylsalicylzuur in de primaire cardiovasculaire preventie. De beperkte winst op cardiovasculaire morbiditeit (maar niet op mortaliteit), weegt niet op tegen de toename van het risico van majeure bloeding. Dit wordt bevestigd door de resultaten van drie grote studies in primaire preventie bij verschillende patiëntengroepen die in het najaar van 2018 werden gepubliceerd:

- in de ARRIVE-studie bij patiënten met een matig cardiovasculair risico en de ASPREE-studie bij ouderen worden geen significante verschillen gezien tussen acetylsalicylzuur en placebo voor wat betreft de incidentie van cardiovasculaire events, maar er was wel een toename van het risico van majeure bloedingen in de acetylsalicylzuurgroep;
- in de ASCEND-studie bij patiënten met diabetes is er in de acetylsalicylzuurgroep een statistisch significante, maar beperkte daling van de incidentie van cardiovasculaire events ten opzichte van placebo, maar deze wordt uitgevlakt door een even belangrijke toename van het risico van majeure bloedingen in de acetylsalicylzuurgroep.

In een meta-analyse, gepubliceerd net voor deze 3 grote studies, wordt een mogelijk verband tussen lichaamsgewicht en de werkzaamheid van acetylsalicylzuur in cardiovasculaire preventie geobserveerd; dit wordt niet bevestigd in minstens 2 van deze 3 grote studies. Of een aanpassing van de dosis acetylsalicylzuur voor cardiovasculaire preventie in functie van het lichaamsgewicht aangewezen is, blijft dus ook na deze studies onduidelijk. Tot nader order blijft een dosis van 80-100 mg acetylsalicylzuur de aanbevolen dosis voor cardiovasculaire preventie.

Het BCFI stelt reeds vele jaren dat er geen plaats is voor acetylsalicylzuur in de primaire cardiovasculaire preventie (zie Folia september 2012). De beperkte winst op cardiovasculaire morbiditeit (maar niet op mortaliteit), weegt niet op tegen de toename van het risico van majeure bloeding. Dit geldt ook voor diabetici (zie Folia september 2010). De Europese richtlijn over cardiovasculaire preventie (2016)¹ komt op basis van dezelfde argumentatie tot hetzelfde besluit. De Amerikaanse richtlijnen (2016)² maken een specifiekere inschatting van de baten en risico's op basis van leeftijd, cardiovasculair risico en bloedingsrisico en zien voor bepaalde sterk geselecteerde patiëntengroepen nog een plaats voor acetylsalicylzuur in primaire preventie (aangeraden voor patiënten 50-59 jaar met een matig tot hoog cardiovasculair risico (10% of meer volgens ASCVD (zie glossarium onderaan)), in afwezigheid van verhoogd bloedingsrisico en met een levensverwachting van minstens 10 jaar; te overwegen op individuele basis bij patiënten van 60-69 jaar die aan dezelfde voorwaarden voldoen).

In het najaar van 2018 kwam dit onderwerp weer in de actualiteit: de resultaten van 3 grote langetermijnstudies³⁻⁵ over acetylsalicylzuur in primaire preventie bij verschillende patiëntengroepen werden gepubliceerd en even voordien hadden de resultaten van een meta-analyse⁶ een mogelijk verband tussen de dosis acetylsalicylzuur voor cardiovasculaire preventie en het lichaamsgewicht gesuggereerd.

De ARRIVE-studie bij patiënten met matig cardiovasculair risico

De ARRIVE-studie³ is een dubbelblinde placebogecontroleerde studie bij patiënten zonder gekend cardiovasculair lijden en met een matig cardiovasculair risico (14% gemiddeld 10-jaarsrisico op cardiovasculaire aandoeningen, berekend volgens Framingham (zie glossarium onderaan)). Na een gemiddelde follow up van 5 jaar, was er geen significant verschil tussen acetylsalicylzuur (100 mg/d) en placebo in de incidentie van het samengestelde primaire eindpunt (cardiovasculaire mortaliteit, acuut myocardinfarct, onstabiele angor, CVA, TIA). De globale incidentie van ongewenste effecten verschilde niet significant tussen beide groepen, maar in de acetylsalicylzuurgroep was er wel een significant hogere incidentie van ongewenste effecten die door de onderzoekers aan de behandeling werden toegeschreven, met in het bijzonder een verdubbeling van de incidentie van gastro-intestinale bloedingen in de acetylsalicylzuurgroep ten opzichte van de placebogroep (NNH 196 over 5 jaar).



Deze door de industrie gesponsorde ARRIVE-studie includeerde 12.546 patiënten. Mannen waren ouder dan 55 jaar en hadden 2-4 cardiovasculaire risicofactoren; vrouwen waren ouder dan 60 jaar en hadden 3 of meer cardiovasculaire risicofactoren. Als cardiovasculaire risicofactoren werden in aanmerking genomen: verhoogde cholesterolwaarden, roken, laag HDL-cholesterol, systolische bloeddruk > 140 mmHg of behandelde hypertensie, familiale voorgeschiedenis van cardiovasculaire aandoeningen. Patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculaire aandoeningen, met diabetes of met hoog bloedingsrisico werden geëxcludeerd. Het gemiddelde 10-jaarsrisico van cardiovasculaire morbiditeit bedroeg 14% volgens Framingham en 17% volgens ASCVD, wat overeenkomt met een matig cardiovasculair risico (zie glossarium onderaan).

Na een gemiddelde follow up van 5 jaar zag men tussen beide groepen geen significant verschil in de incidentie van het primaire eindpunt: 4,29% (acetylsalicylzuur) versus 4,48% (placebo); relatief risico 0,96 [95%BI 0,81 tot 1,13]. Ook op de secundaire eindpunten (individuele componenten van het primaire eindpunt en globale mortaliteit) werden geen significante verschillen gezien tussen beide groepen.

Ongewenste effecten kwamen even frequent voor met acetylsalicylzuur als met placebo. Er waren significant meer gastro-intestinale bloedingen in de acetylsalicylzuurgroep (0,97%) dan in de placebogroep (0,46%): relatief risico 2,11 [95%BI 1,36 tot 3,28], waarvan 6 ernstig (4 in de acetylsalicylzuurgroep, 2 in de placebogroep).

De ASCEND-studie bij patiënten met diabetes

De ASCEND-studie⁴ is een dubbelblinde placebogecontroleerde studie bij patiënten ouder dan 40 jaar met diabetes type 1 of 2 zonder gekend cardiovasculair lijden. Na een gemiddelde follow-up van 7,4 jaar zag men een beperkt maar significant voordeel van acetylsalicylzuur (100 mg/d) ten opzichte van placebo: een vermindering van het aantal cardiovasculaire events met 12% (NNT 91 over 7,4 jaar). De mortaliteit werd niet beïnvloed. Anderzijds zag men significant meer majeure bloedingen in de acetylsalicylzuurgroep ten opzichte van de placebogroep (NNH 112 over 7,4 jaar). De auteurs concluderen dat de voordelen grotendeels worden uitgevlakt door het verhoogde bloedingsrisico.



De ASCEND-studie includeerde 15.480 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 63,2 jaar. 94% had diabetes type 2. 40% had een laag cardiovasculair risico, 42% had een matig cardiovasculair risico en 17% had een hoog cardiovasculair risico.

Het primaire eindpunt was een samengesteld eindpunt van myocardinfarct, CVA/TIA en cardiovasculaire mortaliteit (met uitzondering van intracerebrale bloeding). Na een gemiddelde follow-up van 7,4 jaar verminderde acetylsalicylzuur op statistisch significante wijze de incidentie van het primaire eindpunt: 8,5% (acetylsalicylzuur) versus 9,6% (placebo); relatief risico: 0,88 [95%BI 0,79 tot 0,97]. Er was geen significant verschil tussen beide groepen voor wat betreft cardiovasculaire en globale mortaliteit.

Er waren significant meer majeure bloedingen in de acetylsalicylzuurgroep (4,1%) dan in de placebogroep (3,2%): relatief risico 1,29 [95%BI 1,09 tot 1,52], maar er was geen significant verschil tussen beide groepen voor wat betreft de incidentie van fatale of intracraniale bloedingen.

De ASPREE-studie bij ouderen

De ASPREE-studie⁵ is een dubbelblinde placebogecontroleerde studie bij 70 plussers zonder voorafgaand cardiovasculair lijden, dementie of invaliderende aandoeningen. Na een gemiddelde follow-up van 4,7 jaar zag men geen verschil tussen acetylsalicylzuur (100 mg/d) en placebo op het samengestelde primaire eindpunt (mortaliteit, dementie en invaliderende aandoeningen). Ook de cardiovasculaire morbiditeit werd niet beïnvloed door de acetylsalicylzuurbehandeling.

Ietwat onverwacht (want in tegenstelling tot eerdere studies) werd in de acetylsalicylzuurgroep een significante verhoging van de mortaliteit vastgesteld met 14% in vergelijking met placebo. Dit lijkt in de eerste plaats veroorzaakt door een significante toename van de kankergerelateerde mortaliteit met 31% in de acetylsalicylzuurgroep ten opzichte van de placebogroep. De auteurs hebben hiervoor geen verklaring. In vroegere studies werden pas na een studieduur van minstens 5 jaar aanwijzingen gevonden voor een mogelijk gunstig effect van acetylsalicylzuur op de kankerincidentie. De studieduur in

de ASPREE-studie is korter en de patiënten zijn duidelijk ouder dan in de vroegere studies. In een commentaar⁷ wordt de hypothese geformuleerd dat deze onverwachte bevindingen mogelijk verklaard kunnen worden door een beschermend effect van acetylsalicylzuur in het prille ontstaansproces van kankers (bij relatief jonge patiënten) en een eerder nadelig effect in het verdere verloop van het kankerproces (bij ouderen).

Ook in deze studie was de incidentie van majeure bloedingen significant hoger in de acetylsalicylzuurgroep dan in de placebogroep (NNH 100 over 4,7 jaar).



De ASPREE-studie includeerde 19.114 patiënten ouder dan 70 jaar (65 jaar voor patiënten met een Latijns-Amerikaanse achtergrond of zwarte patiënten) zonder onderliggend cardiovasculair lijden, dementie of invaliderende aandoeningen. Personen met een verhoogd bloedingsrisico of een levensverwachting van minder dan 5 jaar werden geëxcludeerd. 30% van de patiënten had geen of 1 cardiovasculaire risicofactor, 40% had 2 cardiovasculaire risicofactoren en 30% had 3 of 4 cardiovasculaire risicofactoren.

Het primaire eindpunt was een samengesteld eindpunt van mortaliteit, dementie en invaliderende aandoeningen. Men zag tussen beide groepen geen verschil op dit primaire eindpunt: 21,5/1000 persoonsjaren (acetylsalicylzuur) versus 21,2/1000 persoonsjaren (placebo): relatief risico 1,01 [95%BI 0,92 tot 1,11]. Ook op de incidentie van cardiovasculaire aandoeningen (samengesteld secundair eindpunt: fataal coronair lijden, niet-fataal myocardinfarct, fataal of niet-fataal CVA, hospitalisatie voor hartfalen) zag men geen verschil tussen beide groepen: 10,7/1000 persoonsjaren (acetylsalicylzuur) versus 11,3/1000 persoonsjaren (placebo): relatief risico 0,95 [95%BI 0,83 tot 1,08].

De mortaliteit in de acetylsalicylzuurgroep was significant hoger dan in de placebogroep: 12,7/1000 persoonsjaren versus 11,1/1000 persoonsjaren: relatief risico 1,14 [95%BI 1,01 tot 1,29]. Dit lijkt primair toe te schrijven aan een verhoogde kankermortaliteit in de acetylsalicylzuurgroep: 3,1% versus 2,3%: relatief risico 1,31 [95%BI 1,10 tot 1,56]. Onderliggend was ook de kankerincidentie in absolute cijfers hoger in de acetylsalicylzuurgroep, maar de statistische significantie wordt niet gerapporteerd.

Verband tussen lichaamsgewicht en werkzaamheid van acetylsalicylzuur

In een meta-analyse⁶ op basis van individuele patiëntgegevens uit 10 grote, relatief oude studies met acetylsalicylzuur in primaire preventie, uitgevoerd vóór de publicatie van bovenstaande studies, observeert men een mogelijk verband tussen het lichaamsgewicht en de werkzaamheid van acetylsalicylzuur in primaire cardiovasculaire preventie. De auteurs voerden heel wat analyses uit en genereerden veel data, die niet eenduidig en zeer selectief gerapporteerd worden. Een lage dosis acetylsalicylzuur (≤ 100 mg/d) lijkt enkel bij personen met een lichaamsgewicht onder de 70 kg gepaard te gaan met een afname van de incidentie van cardiovasculaire events ten opzichte van placebo, en niet bij personen die 70 kg of meer wegen. Met hoge dosissen acetylsalicylzuur (≥ 325 mg/d) wordt een trend gezien naar betere werkzaamheid ten opzichte van placebo bij hoger lichaamsgewicht, hoewel uit de tabellen in de appendices blijkt dat in geen enkele gewichtsklasse een statistisch significant verschil gezien wordt tussen acetylsalicylzuur in hoge dosis en placebo in de incidentie van cardiovasculaire events.

Commentaar van het BCFI

De resultaten van deze 3 grote primaire preventiestudies bevestigen het standpunt van het BCFI dat acetylsalicylzuur geen plaats heeft in de primaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen. Toevoegen van de resultaten van deze 3 nieuwe studies aan deze van 10 oudere primaire preventiestudies met acetylsalicylzuur in een nieuwe meta-analyse, gepubliceerd in januari 2019, wijzigde de resultaten van voorgaande meta-analyses niet voor wat betreft de voor- en nadelen van acetylsalicylzuur in primaire cardiovasculaire preventie⁸.

De meeste commentatoren stellen dat deze bevindingen te verklaren zijn door een in de voorbije 2 decennia steeds verder doorgedreven beleid op vlak van cardiovasculaire preventie met meer aandacht voor niet-medicamenteuze maatregelen zoals rookstop, voedingsadvies en lichaamsbeweging en meer

mogelijkheden op medicamenteus vlak (antihypertensiva, statines), waardoor de toevoeging van acetylsalicylzuur aan dit beleid nog weinig extra winst met zich meebrengt^{9,10}.

Over het verband tussen lichaamsgewicht en de werkzaamheid van acetylsalicylzuur kan momenteel onmogelijk een uitspraak gedaan worden aangezien de resultaten van de meta-analyse van grotendeels oudere studies niet bevestigd worden in minstens 2 van deze 3 grote recente studies: in de ASPREE-studie werd geen verband tussen BMI en de werkzaamheid van acetylsalicylzuur vastgesteld en in de ASCEND-studie zag men eerder een trend in de omgekeerde richting (betere werkzaamheid van lage dosis acetylsalicylzuur bij patiënten met een gewicht ≥ 70 kg). Verder onderzoek is noodzakelijk om hier klaarheid in te scheppen. Een grote gerandomiseerde studie die, evenwel in secundaire preventie, een lage dosis acetylsalicylzuur (81 mg/d) vergelijkt met een hoge dosis (325 mg/d) is momenteel lopend. Merk op dat er geen studiegegevens zijn over de werkzaamheid van intermediaire dosissen acetylsalicylzuur (160 mg/d) in cardiovasculaire preventie.

Tot nader order blijft een dosis van 80-100 mg acetylsalicylzuur de aanbevolen dosis voor cardiovasculaire preventie.

Glossarium

Cardiovasculair risico: Men dient ermee rekening te houden dat er verschillende maatstaven worden gebruikt om het cardiovasculaire risico in te schatten. De bekomen percentages en risicocategorieën verschillen in functie van de gebruikte maatstaven en zijn niet onderling inwisselbaar.

| Naam | Regio | Laatste update | 10-jaarsrisico van | Categorieën |
|------------|-------|----------------|---|---|
| Framingham | USA | 2008 | cardiovasculaire <i>morbiditeit</i> (coronaire, cerebrovasculaire en perifere vasculaire aandoeningen en hartfalen) | Laag risico: <10% Intermediair risico: 10-20% Hoog risico: >20% |
| ASCVD | USA | 2013 | cardiovasculaire <i>morbiditeit</i> (fataal of niet-fataal AMI of CVA) | Laag risico: <7,5% Intermediair risico: 7,5-20% Hoog risico: >20% |
| SCORE | Eur | 2016 | cardiovasculaire <i>mortaliteit</i> (fataal AMI of CVA) | Laag risico: <1% Intermediair risico: 1-5% Hoog risico: >5% |
| QRISK | UK | 2018 | cardiovasculaire <i>morbiditeit</i> (fatale of niet-fatale coronaire aandoeningen (inclusief angina pectoris) of CVA (inclusief TIA)) | Laag risico: <10% Intermediair risico: 10-20% Hoog risico: >20% |

Specifieke bronnen

1 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Via:

<https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/CVD-Prevention-in-clinical-practice-European-Guidelines-on>
doi: 10.1093/eurheartj/ehw106

2 Aspirin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. 2016. Via:

<https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/UpdateSummaryFinal/aspirin-to-prevent-cardiovascular-disease-and-cancer>. doi: 10.7326/M16-0577

3 Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R et al. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 392: 1036-46. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31924-X

4 Bowman L, Mafham M, Wallendszus K et al. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2018; 379: 1529-39. doi: 10.1056/NEJMoa1804988

5 McNeil JJ, Woods RL, Nelson MR et al. Effect of Aspirin on Disability-free Survival in the Healthy Elderly. *N Engl J Med* 2018; 379: 1499-508. doi: 10.1056/NEJMoa1800722

McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL et al. Effect of Aspirin on Cardiovascular Events and Bleeding in the Healthy Elderly. *N Engl J Med* 2018; 379: 1509-18. doi: 10.1056/NEJMoa1805819

McNeil JJ, Nelson MR, Woods RL et al. Effect of Aspirin on All-Cause Mortality in the Healthy Elderly. *N Engl J Med* 2018; 379:

1519-28. doi: 10.1056/NEJMoa1803955

6 Rothwell PM, Cook NR, Gaziano JM et al. Effects of aspirin on risks of vascular events and cancer according to bodyweight and dose: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2018; 392: 387-99. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31133-4

7 Hirsch C. In healthy older adults, aspirin did not affect disability-free survival or CVD but increased death and bleeding. *Ann Intern Med* 2019; 170:JC3. doi: 10.7326/ACPJC-2019-170-2-003

8 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

9 Ridker PM. Should Aspirin Be Used for Primary Prevention in the Post-Statin Era? *N Engl J Med* 2018; 379: 1572-4. doi: 10.1056/NEJMe1812000

10 Gaziano JM. Aspirin for primary prevention: clinical considerations in 2019. *JAMA* 2019; 321: 253-5. doi: 10.1001/jama.2018.20577

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.