

Acetylsalicylzuur voor diabetespatiënten zonder hartvaatziekten?

mw drs M.A.E. Nieuwhof

Nr 2 | 2019 (53) | Nieuw

Tags

acetylsalicylzuur hartvaatziekte diabetes bloedingen

Diabetespatiënten hebben een verhoogd risico op het krijgen van een hartvaatziekte. Om deze hartvaatziekten te voorkomen zou het gebruik van acetylsalicylzuur als primaire preventie een logische optie kunnen zijn. In recent onderzoek is bewijs gevonden voor minimale werkzaamheid, maar het risico op bloedingen bleek niet te verwaarlozen. Conform de Nederlandse richtlijnen vormt het onderzoek geen argument acetylsalicylzuur in te zetten voor de primaire preventie van hartvaatziekten bij diabetespatiënten.

Ge-Bu Plaatsbepaling

- Volgens het hier besproken onderzoek zou het preventieve gebruik van acetylsalicylzuur een lichte afname geven van het aantal eerste cardiovasculaire gebeurtenissen onder diabetespatiënten. Om één cardiovasculaire gebeurtenis te voorkomen moeten 91 patiënten met acetylsalicylzuur gedurende ongeveer 7 jaar worden behandeld.
- De gevonden lichte afname van het aantal cardiovasculaire gebeurtenissen verdwijnt als TIA's (klinisch relatief minder ernstig) niet worden meegeteld.
- Nederlandse richtlijnen kennen geen adviezen voor het preventieve gebruik van acetylsalicylzuur bij diabetespatiënten zonder een hartvaatziekte. Het besproken onderzoek vormt geen aanleiding deze adviezen aan te passen.
- Het gebruik van acetylsalicylzuur door relatief gezonde diabetespatiënten is niet aan te raden. De voordelen van acetylsalicylzuur zijn klein en daartegenover staat een toegenomen risico op ernstige bloedingen.

Inleiding

Voor secundaire preventie van recidief cardiovasculaire incidenten met lage dosis acetylsalicylzuur staat de balans van de voor- en nadelen niet ter discussie. Voor primaire preventie werd in het verleden slechts een beperkt en niet significant effect van acetylsalicylzuur gevonden. Het is de vraag of dit anders is voor patiënten met diabetes mellitus.

Onlangs werden de resultaten van drie grote onderzoeken naar het effect van primaire preventie met acetylsalicylzuur gepubliceerd.^{1,2,3,4,5} Het belang van deze onderzoeken werd onderstreept in een uitgebreide editorial in de New England Journal of Medicine.⁶ Dit Ge-Bu-artikel bespreekt het onderzoek dat werd uitgevoerd onder patiënten met diabetes mellitus zonder cardiovasculaire aandoeningen (ASCEND-trial). Het tweede onderzoek (ASPREE-trial) naar het gebruik van acetylsalicylzuur voor primaire preventie bij gezonde ouderen wordt elders in het Ge-Bu besproken.⁷ Het derde onderzoek (ARRIVE-trial) blijft buiten beschouwing in verband met de methodologische beperkingen en omdat de resultaten zich niet laten vergelijken.⁷

Onderzoek

In het onderzoek werd acetylsalicylzuur 100 mg per dag vergeleken met placebo bij patiënten van 40 jaar en ouder met diabetes mellitus (beide typen).¹ De 15.480 geïncludeerde patiënten hadden aan het begin van het onderzoek geen cardiovasculaire aandoening.

De primaire uitkomstmaat van het onderzoek was de eerste ernstige vasculaire gebeurtenis. Ernstige vasculaire gebeurtenis was een samengestelde uitkomstmaat bestaande uit niet-fataal myocardinfarct, niet-fatale beroerte (exclusief intracraniale bloeding), TIA, of dood door vasculaire oorzaken (exclusief intracraniale bloeding). TIA was niet opgenomen in het oorspronkelijke protocol maar werd aan de samengestelde uitkomstmaat toegevoegd tijdens de wervingsfase van het onderzoek, om de statistische power van het onderzoek te vergroten.

De primaire uitkomstmaat met betrekking tot de veiligheid was een eerste ernstige bloeding, samengesteld uit intracraniale bloeding, bloeding in het oog dat het gezichtsvermogen bedreigde, gastro-intestinale bloeding of een andere ernstige bloeding waarbij ziekenhuisopname of een transfusie nodig was of die resulteerde in overlijden.

Onderzoeksnaam: ASCEND - A Study of Cardiovascular Events in Diabetes

Financiering: Clinical Trial Service Unit Oxford University, British Heart Foundation en Bayer

Belangenverstrengeling: 17 van de 24 auteurs

Onderzoekopzet: gerandomiseerd dubbelblind en placebogecontroleerd onderzoek

Primaire uitkomstmaat: aantal patiënten met niet-fataal myocardinfarct, niet-fatale beroerte (excl. bloedingen), TIA, of dood door vasculaire oorzaken (excl. bloedingen) (samengestelde uitkomstmaat)

Powerberekening: er moesten in totaal ten minste 15.000 patiënten worden ingesloten om een verschil van 15% tussen beide groepen aan te kunnen tonen met een power van 90% en een p-waarde van kleiner dan 0,05, bij een incidentie van de primaire uitkomstmaat van 1,2-1,3% per jaar en een studieduur van 7,5 jaar. Een powerberekening voor de primaire uitkomstmaat m.b.t. veiligheid werd niet vermeld

Insluitingscriteria: mannen en vrouwen, > 40 jaar, diabetes mellitus (elk type) zonder cardiovasculaire ziekte (myocardinfarct, angina pectoris, (niet-)coronaire revascularisatieprocedure, beroerte of TIA)

Belangrijke uitsluitingscriteria: duidelijke indicatie voor acetylsalicylzuur, contra-indicatie voor acetylsalicylzuur, levensbedreigende andere aandoeningen

Onderzoeksduur: in totaal 9 jaar, met een gemiddelde follow-up van 7,4 jaar

Randomisatie: met een algoritme gebaseerd op prognostische patiëntvariabelen om het risico op selectiebias te minimaliseren

Analyse van de resultaten: intention-to-treat

Aantal patiënten: in totaal 15.480 patiënten, 7.740 in de acetylsalicylzuurgroep, 7.740 in de placebogroep

Patiëntkenmerken: gemiddelde leeftijd 63,3 jaar, 62,6% mannen, gemiddelde BMI 30,7, 61,6% hypertensie, 35,6% gebruikten vooraf al acetylsalicylzuur, 75,3% statinegebruik, 94,1% diabetes type 2, therapietrouw 70%

Trialregistratie: NCT00135226, ISRCTN60635500

Ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen kwamen voor bij 658 van de 7.740 (8,5%) patiënten in de acetylsalicylzuurgroep en bij 743 van de 7.740 (9,6%) patiënten in de placebogroep. Dit verschil in het voordeel van de behandelgroep was statistisch significant met een hazard ratio van 0,88 (95%BI=0,79-0,97). Het verschil in risico werd met name in de eerste 5 jaar van het onderzoek gezien. Er werd geen verschil gevonden tussen de groepen met een laag, gemiddeld of hoog risico op cardiovasculaire aandoeningen.

TIA's werden pas tijdens de wervingsfase aan het protocol toegevoegd. Wanneer dit eindpunt niet wordt meegenomen in de resultaten is het verschil tussen acetylsalicylzuur en placebo niet meer statistisch significant met een hazard ratio van 0,92 (0,82-1,03).

In de acetylsalicylzuurgroep bleek een statistisch significant groter aantal ernstige bloedingen voor te komen ten opzichte van placebo. Respectievelijk 314 van de 7.740 (4,1%) patiënten in de acetylsalicylzuurgroep en 245 van de 7.740 (3,2%) patiënten in de placebogroep kregen een ernstige bloeding met een hazard ratio van 1,29 (1,09-1,52). Er waren geen aanwijzingen dat dit effect afnam in de loop van het onderzoek. 41,3% van deze ernstige bloedingen was gastro-intestinaal, 21,1% was bloedingen die het gezichtsvermogen bedreigden, 17,2% intracranieële bloedingen en 20,4% was bloedingen op andere plaatsen in het lichaam. Fatale bloedingen kwamen in beide groepen evenveel voor (0,2%). Het aantal bloedingen verschilde niet significant bij vergelijking van de groepen met een verschillend cardiovasculair risicoprofiel. De naar verschillend cardiovasculair risico uitgesplitste resultaten laten echter een hoger aantal bloedingen zien bij de patiënten met een hoger cardiovasculair risicoprofiel (ongeacht behandeling). Ook is bij de verschillende cardiovasculaire risicoprofielen een trend waarneembaar waarbij het aantal

bloedingen bij een hoger risicoprofiel bij acetylsalicylzuur steeds meer toeneemt ten opzichte van placebo.

De onderzoekers concluderen dat het onderzoek weliswaar een afname in het cardiovasculaire risico laat zien, maar dat dit gepaard gaat met een verhoogd risico op ernstige bloedingen. Volgens hen worden de voordelen van het gebruik van acetylsalicylzuur grotendeels teniet gedaan door de nadelen.¹

Beschouwing

Deze gerandomiseerde dubbelblinde en placebogecontroleerde studie laat zien dat het gebruik van acetylsalicylzuur voor primaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen een klein voordeel voor de patiënt oplevert, maar daarnaast ook een hoger risico op bloedingen. Het aantal diabetespatiënten dat, gedurende ongeveer 7 jaar, moet worden behandeld om één cardiovasculaire gebeurtenis te voorkomen is 91 en het aantal mensen dat moet worden behandeld om één bloeding op te laten treden is 112. Een significant verschil in cardiovasculair risico werd bovendien overigens pas gevonden nadat het vaker voorkomende en minder ernstige eindpunt TIA aan de primaire samengestelde uitkomstmaat werd toegevoegd. Samen met het relatief hoge NNT en NNH reduceert dit de uiteindelijke klinische relevantie van het gevonden voordeel.⁸

Het verminderde cardiovasculaire risico door het gebruik van acetylsalicylzuur werd in dit onderzoek met name in de eerste vijf jaar waargenomen. Op grond van deze resultaten valt dan ook niet te verwachten dat de verschillen in de loop van de tijd groter zullen worden.

Voorschrijven van acetylsalicylzuur voor primaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen bij diabetes mellitus is in Nederland niet gebruikelijk en wordt vanwege gebrek aan bewijs voor werkzaamheid niet aangeraden in de diverse Nederlandse behandelrichtlijnen.^{9,10} Op grond van dit onderzoek is er geen reden dit beleid aan te passen.

Literatuurreferenties

1. Bowman L, Mafham M, Stevens W, Haynes R, Aung T, Chen F, et al. ASCEND: A Study of Cardiovascular Events in Diabetes: Characteristics of a randomized trial of aspirin and of omega-3 fatty acid supplementation in 15,480 people with diabetes. *Am Heart J.* 2018;198:135-44.
2. McNeil JJ, Woods RL, Nelson MR, Reid CM, Kirpach B, Wolfe R, et al. Effect of Aspirin on Disability-free Survival in the Healthy Elderly. *N Engl J Med.* 2018;379(16):1499-508.
3. McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, Tonkin AM, Donnan GA, Nelson MR, et al. Effect of Aspirin on Cardiovascular Events and Bleeding in the Healthy Elderly. *N Engl J Med.* 2018;379(16):1509-18.
4. McNeil JJ, Nelson MR, Woods RL, Lockery JE, Wolfe R, Reid CM, et al. Effect of Aspirin on All-Cause Mortality in the Healthy Elderly. *N Engl J Med.* 2018;379(16):1519-28.
5. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, Cricelli C, Darius H, Gorelick PB, 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(10152):1036-46.
6. Ridker PM. Should Aspirin Be Used for Primary Prevention in the Post-Statin Era? *N Engl J Med.* 2018;379(16):1572-4.
7. Kerst AJFA. Acetylsalicylzuur voor gezonde ouderen? *Gebu.* 2019;53(2):22-4.
8. van Deventer K, Janssens HJEM. Klinische relevantie van onderzoeksuitkomsten. Wat schiet de patiënt ermee op? *Gebu.* 2019;53(1):1-11.
9. Vereniging NI. Diabetes mellitus type 2 bij ouderen 2018 [Available from: https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/diabetes_mellitus_type_2_bij_ouderen/startpagina_-_dm_type_2_bij_ouderen.html
10. Genootschap NH. NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 (Vierde (partiële) herziening) 2018 [Available from: <https://www.nhg.org/?q=standaarden/volledig/nhg-standaard-diabetes-mellitus-type-2>

Gerelateerde artikelen

- [Preventie en behandeling van coronaire trombose met bloedplaatjesaggregatieremmers](#)

- [Acetylsalicylzuur en het syndroom van Reye / Leeftijdsgrens bij de toediening van tetracycline](#)
30-07-1988
- [Bloedplaatjesaggregatieremmers in de neurologie](#)
27-06-1987
- [Bloedplaatjesaggregatieremmers in de cardiologie](#)
31-08-1985
- [Antipyretische analgetica bij kinderen](#)
28-09-1983
- [Antireumatica](#)
12-09-1980
- [Diflunisal - beter dan acetylsalicylzuur?](#)
29-02-1980
- [Analgetica voor algemeen gebruik](#)
31-08-1967