

Acetylsalicylzuur voor gezonde ouderen?

dr A.J.F.A. Kerst

Nr 2 | 2019 (53) | Nieuw

Om gezond oud te worden en om toekomstige ziekten te voorkomen, kan medicamenteuze interventie een optie zijn. Om die reden werd acetylsalicylzuur in een lage dosering, bekend om zijn cardiovasculaire preventieve effect, onderzocht bij gezonde ouderen zonder hart- of vaatziekten. Meer levensjaren bleken er niet bij te komen, en ook dementie of het dagelijks leven belemmerende fysieke problemen werden niet uitgesteld. Een toekomstig cardiovasculair voordeel kon niet worden bewezen. Zoals te verwachten was het risico op bloedingen wel verhoogd. Er is dus, conform huidige Europese en Nederlandse richtlijnen, géén plaats voor preventief gebruik van acetylsalicylzuur door gezonde ouderen.

Ge-Bu Plaatsbepaling

- Volgens het hier besproken onderzoek verlengt het preventieve gebruik van acetylsalicylzuur niet de levensduur van ouderen zonder hartvaatziekten. Ook fysieke problemen belemmerend voor het uitvoeren van algemene dagelijkse activiteiten of dementie beginnen niet later door het gebruik van acetylsalicylzuur.
- Het risico op hartvaatziekten of dood door hartvaatziekten lijkt niet te worden verlaagd door acetylsalicylzuur, maar het onderzoek was niet opgezet om dit te kunnen bewijzen.
- Het in dit onderzoek gevonden verhoogde risico op aan kanker gerelateerd overlijden is in tegenspraak met eerdere resultaten uit onderzoek en was mogelijk een artefact.
- Europese en Nederlandse standaarden en richtlijnen zien terecht geen plaats voor het preventieve gebruik van acetylsalicylzuur bij gezonde ouderen. De resultaten van het besproken onderzoek onderschrijven dit.
- Het gebruik van acetylsalicylzuur bij gezonde ouderen vanaf 70 jaar is niet aan te raden. Het levert geen voordelen op, maar wel risico's op bijwerkingen, en met name de kans op ernstige bloedingen.

Inleiding

Voor secundaire preventie van recidief cardiovasculaire incidenten met een lage dosis acetylsalicylzuur staat de balans van de voor- en nadelen niet ter discussie. Voor primaire preventie werd in het verleden slechts een beperkt effect van acetylsalicylzuur gevonden. Het is de vraag of dit nog steeds zo is. Enerzijds wordt er nu veel meer aandacht besteed aan gezonde voeding, bewegen en rookgedrag, en de behandeling van hoge bloeddruk en verhoogd cholesterol. Anderzijds waren ouderen in eerdere onderzoeken niet altijd voldoende vertegenwoordigd, terwijl zij juist een hoger absoluut risico hebben op ischemische infarcten en bloedingscomplicaties.

Onlangs werden de resultaten van drie grote onderzoeken naar het effect van primaire preventie met acetylsalicylzuur gepubliceerd. Het belang van deze onderzoeken werd onderstreept in een uitgebreid editorial in het New England Journal of Medicine.¹ Dit Ge-Bu-artikel bespreekt één van de drie onderzoeken, uitgevoerd onder gezonde ouderen van 70 jaar en ouder (ASPREE-trial).^{2,3,4} Het tweede onderzoek (ASCEND-trial) naar het gebruik van acetylsalicylzuur voor primaire preventie bij relatief gezonde patiënten met diabetes mellitus wordt elders in het Ge-Bu besproken.^{5,6} Het derde onderzoek (ARRIVE-trial) onder patiënten met een middelhoog risico op cardiovasculaire aandoeningen had methodologische beperkingen en de resultaten daarvan waren daarom niet zomaar te vergelijken met die van de andere twee onderzoeken. De bevindingen worden daarom slechts aangestipt in de beschouwing van dit artikel.⁷

De zogenoemde ASPREE Trial (ASPirin in Reducing Events in the Elderly) werd gepubliceerd in drie verschillende artikelen die

elk verschillende aspecten van hetzelfde onderzoek bespreken.^{2,3,4} De belangrijkste vraagstelling van het onderzoek is of 5 jaar gebruik van een lage dosis acetylsalicylzuur ziekte- en invaliditeitsvrije jaren aan het leven van gezonde ouderen kan toevoegen. De onderzoekers kozen juist voor dit primaire eindpunt, omdat zij vonden dat in deze leeftijdsgroep langdurige preventieve medicatie alleen is gerechtvaardigd als dit de tijd verlengt die in goede gezondheid en op zelfstandige wijze kan worden doorgebracht.

Onderzoek

De onderzoekers includeerden ruim 19.000 gezonde thuiswonende ouderen uit Australië en de Verenigde Staten van 65 jaar of ouder en randomiseerden ze tussen dagelijks 100 mg acetylsalicylzuur en placebo.^{2,3,4} De deelnemers hadden geen hart- en vaatziekten in de voorgeschiedenis. De eerste publicatie van het onderzoek behandelt het primaire samengestelde eindpunt van het onderzoek, namelijk invaliditeitsvrije overleving, dat bestond uit dementie volgens de DSM IV-criteria, langdurige fysieke problemen bij het uitvoeren van algemene dagelijkse activiteiten en overlijden (door alle oorzaken).² De tweede publicatie belicht de secundaire uitkomstmaten fatale en niet-fatale cardiovasculaire ziekten en ernstige bloedingen.³ De derde publicatie behandelt het secundaire eindpunt sterfte door alle oorzaken.⁴ De uitkomstmaten in het onderzoek werden weergegeven in het aantal deelnemers die een primair of secundair eindpunt bereikten.

Onderzoeksnaam: ASPREE - Aspirin in Reducing Events in the Elderly

Financiering: National Institute on Aging (VS), the National Health and Medical Research Council (Australië), Heart Foundation (Australië), the National Cancer Institute and the Victorian Cancer Agency (Australië)

Belangenverstrengeling: 4 van de 27 auteurs

Onderzoeksopzet: gerandomiseerd dubbelblind en placebogecontroleerd onderzoek uitgevoerd in meerdere onderzoekscentra in Australië en de Verenigde Staten

Primaire uitkomstmaat: het aantal patiënten met dementie volgens de DSM IV-criteria, langdurige fysieke problemen bij het uitvoeren van algemene dagelijkse activiteiten of overlijden (door alle oorzaken) (samengestelde uitkomstmaat)

Powerberekening: om een afname van 10% van het risico op het primaire eindpunt te kunnen bepalen met 90% power en een α van 0,5 waren 19.000 deelnemers nodig

Insluitingscriteria: blanke mannen en vrouwen \geq 70 jaar uit Australië of de Verenigde Staten, en Afro-Amerikanen of Latino-Amerikanen van \geq 65 jaar, zonder eerdere cardiovasculaire gebeurtenissen. De laatste leeftijdsgrens was lager vanwege de hogere ziektelast en lagere levensverwachting van deze groep

Belangrijke uitsluitingscriteria: atriumfibrilleren, ernstige ziekte (waaronder terminale kanker) met een verwacht overlijden binnen 5 jaar, hoog risico op bloedingen, contra-indicatie voor acetylsalicylzuur, gebruik van acetylsalicylzuur voor secundaire preventie, gebruik van andere antitrombotica of anticoagulantia, hoge bloeddruk (systolisch \geq 180 mmHg, diastolisch \geq 105 mmHg), dementie (modified Minimal-Mental State Examination score \geq 77 (van maximaal 100)), problemen met uitvoeren van algemene dagelijkse activiteiten, een therapietrouw van minder dan 80% gemeten tijdens een 4 weken durende placebo 'run-in-fase' door het tellen van de pillen

Onderzoeksduur: mediane follow-up was 4,7 jaar, het onderzoek liep van maart 2010 tot juni 2017 (voortijdig einde)

Randomisatie: computergegenereerd randomisatieschema met blokpermutaties binnen strata (leeftijd, onderzoekslocatie) om een gelijke verdeling over de groepen te bewerkstelligen

Analyse van de resultaten: intention-to-treat

Aantal patiënten: in totaal 19.114 patiënten, waarvan 9.525 in de acetylsalicylzuurgroep en 9.589 in de placebogroep

Patiëntkenmerken: mediane leeftijd 74 jaar, 56,4% vrouwen, 8,7% hadden een Afro-Amerikaanse, Latino-Amerikaanse, of andere afkomst

Trialregistratie: NCT01038583

De gegevens van de uitvallers (2,5% in beide groepen) werden zo lang mogelijk meegerekend bij de uitkomsten. Het onderzoek werd voortijdig afgesloten nadat een eerste analyse had aangetoond dat acetylsalicylzuur geen baat gaf.

Het primaire eindpunt invaliditeitsvrije overleving werd bereikt door 921 deelnemers (21,5/1.000 persoonsjaren) in de acetylsalicylzuurgroep en door 914 deelnemers (21,2/1.000 persoonsjaren) bij de placebogebruikers, een niet-significant verschil (hazard ratio 1,01 [95%BI=0,92-1,11]). Van de secundaire eindpunten bleek in de sterfte door alle oorzaken een significant verschil te bestaan tussen beide groepen, 558 in de acetylsalicylzuurgroep (12,7 per 1.000 persoonsjaren), vs. 449 bij placebo (11,1 per 1.000) met een hazardratio van 1,14 [1,01-1,29]). Dit verschil werd veroorzaakt door hogere aan kanker gerelateerde sterfte in de acetylsalicylzuurgroep, 6,7 vs. 5,1 bij placebo per 1.000 persoonsjaren (hazard ratio 1,31 [1,10-1,56]). Die trof 3,1% vs. 2,3% van de personen in de respectievelijke groepen (198 vs. 138 personen). Er was geen statistisch significant verschil in de afzonderlijke secundaire eindpunten dementie en fysieke problemen bij het uitvoeren van algemene dagelijkse activiteiten. Met betrekking tot het secundaire eindpunt cardiovasculaire ziekten (al dan niet dodelijk hartinfarct, hartfalen en ischemisch CVA) werd geen statistisch significant verschil gevonden tussen de acetylsalicylzuur- en de placebogroep met respectievelijk 10,7 vs. 11,3 per 1.000 persoonsjaren (hazard ratio 0,95 [0,83-1,08]). Verder hadden deelnemers in de acetylsalicylzuurgroep ook een

groter risico op een ernstige bloeding, 8,6 vs. 6,2 per 1.000 persoonsjaren (hazard ratio 1,38 [1,18-1,62]), 3,8% vs. 2,8% van de personen in respectievelijke groepen.

Beschouwing

De onderzoekers concluderen dat gebruik van een lage dosis acetylsalicylzuur niet leidt tot een langere invaliditeitsvrije overleving (primaire uitkomstmaat), maar wel tot een hogere bloedingskans (secundaire uitkomstmaat). Er werd geen significant verschil in cardiovasculair risico gevonden, maar omdat dit een secundair eindpunt betrof waarop geen powerberekening was uitgevoerd, kunnen hier geen conclusies uit worden getrokken. De hogere totale sterfte in de acetylsalicylzuurgroep bleek vooral toe te schrijven aan kankersterfte, die vanaf het derde jaar na randomisatie tot uiting kwam en niet beperkt was tot een specifieke tumorlocatie of histologisch type. Deze laatste uitkomst is mogelijk een artefact en staat in contrast met eerdere gerandomiseerde onderzoeken met acetylsalicylzuur, waaruit een beschermend effect van acetylsalicylzuur naar voren komt.⁸⁻⁹ Mogelijk is de vrij korte duur van het hier besproken onderzoek onvoldoende geweest om eventueel beschermend effect te onthullen. De onderzoekers benadrukken terecht dat de analyse van de secundaire uitkomstmaten voorzichtig moet worden geïnterpreteerd, omdat er niet is gecorrigeerd voor het uitvoeren van meerdere statistische testen (multiple testing). Een sterk punt van dit onderzoek is dat het oudere deelnemers omvat die, ondanks de complexe opzet in twee landen, goed konden worden gevolgd.

In het eveneens onlangs verschenen ARRIVE-onderzoek naar de primaire preventie bij ouderen vanaf 55 jaar die een matig risico hadden op cardiovasculaire aandoeningen werd eveneens geen verschil gevonden tussen placebo en acetylsalicylzuur. Door methodologische beperkingen, waaronder mogelijk te weinig power door een verkeerde inschatting van het cardiovasculaire risico, kunnen uit dit laatste onderzoek geen relevante voordelen afgeleid worden voor de ingesloten patiënten.⁷

In de Europese richtlijn voor de preventie van hartvaatziekten uit 2016 wordt het gebruik van antitrombotische middelen niet aangeraden voor mensen zonder hartvaatliden vanwege de verhoogde kans op bloedingen.¹⁰ Ook de Nederlandse multidisciplinaire richtlijn cardiovasculair risicomanagement raadt acetylsalicylzuur niet aan voor primaire preventie bij gezonde ouderen boven de 70 jaar vanwege het risico op bloedingen.¹¹⁻¹² De uitkomsten van het hier besproken onderzoek geven geen aanleiding voor verandering van deze richtlijnen.

Literatuurreferenties

1. Ridker PM. Should Aspirin Be Used for Primary Prevention in the Post-Statin Era? *N Engl J Med.* 2018;379(16):1572-4.
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. 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.
6. Nieuwhof MAE. Acetylsalicylzuur voor diabetespatiënten zonder hartvaatziekten? *Gebu.* 2019;53(2):20-1.
7. 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.
8. Rothwell PM, Wilson M, Price JF, Belch JF, Meade TW, Mehta Z. Effect of daily aspirin on risk of cancer metastasis: a study of incident cancers during randomised controlled trials. *Lancet.* 2012;379(9826):1591-601.
9. Kerst AJFA. Het effect van langdurig dagelijks gebruik van acetylsalicylzuur op sterfte door kanker. *Gebu.* 2011;45(4):46-7.
10. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in 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(29):2315-81.

11. Genootschap NH. NHG-standaard Cardiovasculair risicomanagement 2012 [Available from: <https://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/cardiovasculair-risicomanagement>
12. Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Nederlands Huisartsen Genootschap. Multidisciplinaire richtlijn Cardiovasculair risicomanagement, herziening 2011 2011 [Available from: https://www.nvvc.nl/Richtlijnen/2011_MDR_CVRM.pdf.

Copyright © 2019 Gebu. Alle rechten voorbehouden. | <https://www.ge-bu.nl>