

## SUPPLETIE

### OMEGA-3-VETZUREN GEEN CARDIOVASCULAIR NUT

mw S. van der Heijden MSc, dr H.J.E.M. Janssens

Omega-3-vetzuren, in vis of als voedingssupplement of in het lichaam aangemaakt via het plantaardige alfa-linoleenzuur, hebben altijd een positieve status gehad bij het voorkomen van hart- en vaatziekten. Dit was voornamelijk gebaseerd op basis van bevindingen van epidemiologische onderzoeken. Maar een cardiovasculair beschermend effect blijkt niet aantoonbaar als resultaten van gerandomiseerde gecontroleerde klinische onderzoeken op een systematische wijze geanalyseerd worden. Richtlijnen die omega-3-vetzuren adviseren kunnen wat dit betreft aangepast worden.

### Ge-Bu Plaatsbepaling

- **Omega-3-vetzuren in vis of als voedingssupplement of alfa-linoleenzuur (ALA, aanwezig in planten en in het lichaam omgezet in omega-3-vetzuren) worden in richtlijnen geadviseerd vanwege hun gunstige reputatie bij het mogelijk voorkomen van hart- en vaatziekten.**
- **Uit epidemiologisch onderzoek blijken er associaties te bestaan tussen het minder voorkomen van cardiovasculaire morbiditeit en een hoge inname van omega-3-vetzuren, zonder duidelijkheid over een oorzakelijk effect.**
- **Uit een zorgvuldig uitgevoerd systematisch literatuuronderzoek met een meta-analyse van samengevoegde bevindingen van meer dan 70 gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken blijkt de inname van omega-3-vetzuren of alfa-linoleenzuur (ALA) geen effect te hebben op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit.**
- **De gunstige reputatie van omega-3-vetzuren en/of ALA bij het voorkomen van hart- en vaatziekten dient gerelativeerd of ontkend te worden, omdat de gouden standaard van bewijs hiervoor op basis van gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken ontbreekt.**

### Inleiding

Een verhoogde inname van omega-3-vetzuren heeft de reputatie het risico op hart- en vaatziekten te verlagen. Een cardiovasculair beschermend mechanisme

van deze vetzuren zou terug te voeren zijn op effecten op bloeddruk, lipidenprofiel, bloedvatinflammatie, endotheelfunctie, trombusvorming, hemostase en gevoeligheid voor insuline.<sup>1</sup> In de multidisciplinaire richtlijn 'Cardiovasculair risicomanagement' van het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) en de Nederlandse Vereniging voor Cardiologie (NVVC) wordt het advies gegeven om per week twee porties vis te eten, waarvan minimaal één portie vette vis. Dit advies wordt gegeven op basis van het gehalte aan omega-3-vetzuren in vis, waarbij vettere vis meer omega-3-vetzuren bevat.<sup>2</sup> Het Voedingscentrum geeft dezelfde informatie, waarbij naast 2 gram alfa-linoleenzuur (ALA) per dag 200 mg omega-3-vetzuren uit vis wordt geadviseerd.<sup>3</sup> ALA komt voor in planten, waaronder lijnzaad, koolzaad en walnoten, en wordt in het lichaam omgezet in omega-3-vetzuren. In internationale richtlijnen zijn gelijksoortige adviezen te vinden met betrekking tot de inname van omega-3-vetzuren.<sup>4,5</sup>

Epidemiologische onderzoeken hebben een associatie aangetoond tussen een hoge omega-3-inname en een lager risico op hart- en vaatziekten. Het aantonen van een associatie geeft echter geen informatie over een causaal verband. Daarvoor zijn gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoeken nodig, de gouden standaard om werkzaamheid te bewijzen. Recente gerandomiseerde onderzoeken komen met tegenstrijdige resultaten, waardoor een eenduidig advies wordt bemoeilijkt. In het kader van de herziening van haar richtlijn over de inname van meervoudig onverzadigde vetzuren heeft de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) Cochrane de opdracht gegeven voor de systematische review en meta-analyse die in dit artikel besproken wordt. Daarin wordt geprobeerd antwoord te geven op de vraag wat het effect is van een verhoogde inname van omega-3-vetzuren (zowel uit vis als uit planten, zie kader) op cardiovasculaire eindpunten.<sup>1</sup>

## I · N · H · O · U · D

<b>Suppletie omega-3-vetzuren geen cardiovasculair nut</b>	<b>17</b>
<b>Acetylsalicylzuur voor diabetespatiënten zonder hart- en vaatziekten?</b>	<b>20</b>
<b>Acetylsalicylzuur voor gezonde ouderen?</b>	<b>22</b>

Omega-3-vetzuren zijn meervoudig onverzadigde vetzuren waarbij de eerste dubbele binding in de koolstofketen tussen het 3e koolstofatoom en 4e koolstofatoom zit, waardoor de koolstofketen 'onverzadigd' is met waterstofatomen. Omega-3-vetzuren komen voor in vis als eicosapentaenzuur (EPA; 20 (koolstofatomen):5 (dubbele bindingen)), docosahexaeenzuur (DHA; 22:6) en docosapentaenzuur (DPA; 22:5) en worden de lange-keten-omega-3-vetzuren genoemd (LCn3). Alfa-linoleenzuur (ALA; 18:3) komt voor in planten en wordt in het menselijk lichaam omgezet in lange-keten-omega-3-vetzuren.

**Onderzoek**

De primaire uitkomsten in het systematisch literatuuronderzoek en de meta-analyse van Cochrane waren sterfte door iedere oorzaak, cardiovasculaire sterfte, cardiovasculaire gebeurtenissen als een samengestelde uitkomstmaat (bestaande uit fataal en niet-fataal myocardinfarct, angina pectoris, beroerte, hartfalen, perifeer vaatlijden, acute dood en niet-geplande cardiovasculaire interventies zoals coronaire bypassoperatie of angioplastiek), sterfte door coronaire hartaandoeningen, gebeurtenissen door coronaire aandoeningen, beroerte en aritmieën. De interventie was een extra inname van lange-keten-omega-3-vetzuren (LCn3, zie kader) of een extra inname van ALA, door supplementen of dieetadvies, of een combinatie daarvan. Om te kunnen interpreteren of er een effect was, ging men uit van een relatief risico (RR) van minimaal 1,00 +/- 0,08 voor respectievelijk 'een toegenomen risico' en 'een afgenomen risico'. In andere gevallen was de interpretatie 'een klein of geen effect'. De extra inname werd vergeleken met normale of eventueel verlaagde inname.<sup>1</sup>

**Soort onderzoek:** systematisch literatuuronderzoek en meta-analyse

**Financiering:** University of East Anglia, Cochrane Heart Group, National Institute for Health Research, World Health Organization Nutrition Guidance Expert Advisory Group (NUGAG)

**Belangenverstrengeling:** niet vermeld

**Insluitlecriteria:** gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken met een follow-up van minstens 12 maanden waarbij dieetadvies of suppletie van LCn3 of ALA werd vergeleken met placebo, geen suppletie, normaal dieet of lagere dosering van omega-3-vetzuren

**Belangrijke uitsluitingscriteria:** onderzoeken met zwangere of acuut zieke deelnemers

**Aantal publicaties:** 20.846 gevonden waarvan 79 onderzoeken geschikt waren

**Aantal patiënten:** 112.059 patiënten, 11 tot 18.645 patiënten per studie

**Follow-up:** 12 tot 72 maanden

In 33 onderzoeken hadden de deelnemers een cardiovasculaire aandoening, in de overige 46 onderzoeken betrof het een interventie bedoeld als primaire preventie. In 62 onderzoeken werd de LCn3-inname verhoogd met supplementen, in twee onderzoeken werd de inname van LCn3-verrijkt voedsel onderzocht, in vier onderzoeken werd de LCn3-inname verhoogd met dieetadvies en drie onderzoeken gaven een combinatie van deze interventies. In acht onderzoeken werd een extra inname van ALA onderzocht, waarvan in één onderzoek ALA als capsule of medicinale olie werd ingenomen, in zes onderzoeken werd extra ALA door middel van voedsel of verrijkte producten ingenomen en in één onderzoek betrof het een combinatie van bovenstaande.

Van 54 van de 79 onderzoeken werd het risico op bias, waaronder selectiebias, prestatiebias, detectiebias en rapportagebias (zie kadertekst Gebu 2018;52(11-12): 97-102), als matig tot hoog beoordeeld en slechts in 25 gevallen als laag.

**Lange-keten-omega-3-vetzuren**

De werkzaamheid van de inname van LCn3 op de verschillende uitkomstmaten werd door de auteurs als 'klein of geen effect' geïnterpreteerd (tabel 1). Dit was ook het geval als onderscheid werd gemaakt tussen onderzoeken van hoge en matige kwaliteit. Er was één uitzondering. De auteurs kwamen bij de analyse van de onderzoeken van hoge kwaliteit tot de conclusie 'geen effect' voor sterfte door coronaire aandoeningen (RR 1,00 [95%BI=0,72-1,37]).

**Tabel 1. Effect als relatief risico van de extra inname van lange-keten-omega-3-vetzuren (LCn3)**

	RR	95% BI	Effect volgens auteurs
<b>Onderzoeken met hoge kwaliteit</b>			
Sterfte door elke oorzaak	0,98	0,93 – 1,03 (NS)	Klein of geen
Sterfte door coronaire aandoeningen	1,00	0,72 – 1,37 (NS)	Geen
Cardiovasculaire gebeurtenissen	0,99	0,94 – 1,04 (NS)	Klein of geen
<b>Onderzoeken met matige kwaliteit</b>			
Cardiovasculaire sterfte	0,95	0,87 – 1,03 (NS)	Klein of geen
Sterfte door coronaire aandoeningen	0,93	0,79 – 1,09 (NS)	Klein of geen
Gebeurtenissen door coronaire aandoeningen	0,93	0,88 – 0,97*	Klein of geen
Beroerte	1,06	0,96 – 1,16 (NS)	Klein of geen
Aritmieën	0,97	0,90 – 1,05 (NS)	Klein of geen

\*statistische significantie verdween na sensitiviteitsanalyse; RR = relatief risico; 95% BI = 95% betrouwbaarheidsinterval; NS = statistisch niet-significant

**Tabel 2. Effect als relatief risico van de extra inname van alfa-linoleenzuur (ALA)**

	RR	95% BI	Effect volgens auteurs
<b>Onderzoeken met matige kwaliteit</b>			
Sterfte door elke oorzaak	1,01	0,84 – 1,02 (NS)	Klein of geen
Cardiovasculaire sterfte	0,96	0,74 – 1,25 (NS)	Klein of geen
Sterfte door coronaire aandoeningen	0,95	0,72 – 1,26 (NS)	Klein of geen
Cardiovasculaire gebeurtenissen	0,95	0,83 – 1,07 (NS)	Klein of geen
Aritmieën	0,79	0,57 – 1,10 (NS)	Klein of geen
<b>Onderzoeken met lage kwaliteit</b>			
Gebeurtenissen door coronaire aandoeningen	0,95	0,82 – 1,22 (NS)	Geen
Beroerte	Niet te bepalen*		

\*Vanwege slechte kwaliteit van de onderzoeken; RR = relatief risico; 95% BI = 95% betrouwbaarheidsinterval; NS = statistisch niet-significant

### Subgroepanalyses

De subgroepanalyses naar type interventie (dieetadvies of suppletie), interventie als primaire preventie of secundaire preventie, dosering, duur van het onderzoek tussen 12 tot 23 maanden of duur langer dan 47 maanden en statine-gebruik, lieten geen statistisch significante verschillen zien tussen een verhoogde LCn3-inname of controle. Alleen bij de subgroepanalyse van onderzoeken met een duur tussen 24 en 47 maanden werd een significant gunstig effect gevonden van extra inname van LCn3 ten opzichte van controle voor sterfte door iedere oorzaak (RR 0,91 [0,86-0,96] en voor cardiovasculaire sterfte (alleen p-waarde van 0,06 gemeld).

### Alfa-linoleenzuur

De onderzoeken met een verhoogde ALA-inname als interventie waren van lage tot matige kwaliteit. Uit de onderzoeken van matige kwaliteit bleek volgens de auteurs een 'klein of geen effect' voor alle onderzochte uitkomstmaten, behalve één maal een beoordeling van 'geen effect' bij analyse van de onderzoeken van lage kwaliteit voor de uitkomstmaat gebeurtenissen door coronaire aandoeningen (tabel 2).

### Subgroepanalyses

De subgroepanalyses naar type interventie (dieetadvies of suppletie), interventie als primaire preventie of secundaire preventie, dosering, duur van het onderzoek (12 tot 23 maanden, 24 tot 47 maanden of langer dan 47 maanden) en statine-gebruik, lieten geen statistisch significante verschillen zien tussen een verhoogde inname van ALA in vergelijking met de controlegroep.

### Beschouwing

De auteurs van deze grondige en zorgvuldig uitgevoerde systematische review hebben vastgesteld dat het extra gebruik van omega-3-vetzuren of ALA geen verlaging geeft op het risico op alle onderzochte cardiovasculaire uitkomstmaten, inclusief sterfte door elke oorzaak.<sup>1</sup>

De auteurs identificeerden achteraf 27 onderzoeken die niet gepubliceerd waren. Dit leverde geen nieuwe bevindingen op, omdat aangesprokenen geen respons gaven of meldden dat de studie nog liep. De auteurs hebben aangenomen dat de onderzoeken waarvan ze niets

hebben gehoord, gebaseerd op de onderzoeksresultaten van de Cochrane-review, geen voordelige effecten zouden laten zien voor de inname van omega-3-vetzuren en weinig tot geen invloed zouden hebben op de resultaten uit deze review.

Bij het bepalen van de uitkomstmaten vonden de onderzoekers verschillende manieren waarop een uitkomstmaat, bijvoorbeeld cardiovasculaire sterfte, werd geclassificeerd. Ze hebben daar de analyse op aangepast (beschreven in de methode), maar idealiter hadden de onderzoekers de meta-analyse uitgevoerd op het niveau van individuele deelnemers. In een recente meta-analyse van 10 gerandomiseerde onderzoeken (met minimaal 500 deelnemers en een follow-up van minimaal 1 jaar) is het onderzoek wel op dat niveau uitgevoerd en werden gelijke resultaten gevonden voor het effect van LCn3 op cardiovasculaire sterfte (RR 0,93 [0,83-1,03]).<sup>6</sup>

Het is mogelijk dat de duur van onderzoeken onvoldoende is geweest om een effect aan te tonen. Als deze langer zou zijn geweest, is het te verwachten dat een eventueel dan wel gevonden statistisch significant effect niet groot zal zijn.

Het gebruik van extra omega-3-vetzuren door diabetespatiënten lijkt ook hen geen voordeel op te leveren volgens een recent gepubliceerd onderzoek, dat niet werd opgenomen in de besproken Cochrane-review.<sup>7</sup>

### Literatuurreferenties

deze zijn te vinden op de website [www.ge-bu.nl](http://www.ge-bu.nl).

# ACETYLSALICYLZUUR VOOR DIABETESPATIËNTEN ZONDER HARTVAATZIEKTEN?

mw drs M.A.E. Nieuwhof

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.<sup>1,2,3,4,5</sup> Het belang van deze onderzoeken werd onderstreept in een uitgebreide editorial in de New England Journal of Medicine.<sup>6</sup> 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.<sup>7</sup> Het derde onderzoek (ARRIVE-trial) blijft buiten beschouwing in verband met de methodologische beperkingen en omdat de resultaten zich niet laten vergelijken.<sup>7</sup>

## 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).<sup>1</sup> 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,  $\geq$  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.<sup>1</sup>

## 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.<sup>8</sup>

Het verminderde cardiovasculaire risico door het gebruik van acetylsalicylzuur werd in dit onderzoek met name in de eerste 5 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.<sup>9, 10</sup> Op grond van dit onderzoek is er geen reden dit beleid aan te passen.

## Literatuurreferenties

deze zijn te vinden op de website [www.ge-bu.nl](http://www.ge-bu.nl)

## ACETYLSALICYLZUUR VOOR GEZONDE OUDEREN?

dr A.J.F.A. Kerst

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*.<sup>1</sup> Dit Ge-Bu-artikel bespreekt één van de drie onderzoeken, uitgevoerd onder gezonde ouderen van 70 jaar en ouder (ASPREE-trial).<sup>2,3,4</sup> 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.<sup>5,6</sup> 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.<sup>7</sup>

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.<sup>2,3,4</sup> 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.<sup>2,3,4</sup> 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).<sup>2</sup> De tweede publicatie belicht de secundaire uitkomstmaten fatale en niet-fatale cardiovasculaire ziekten en ernstige bloedingen.<sup>3</sup> De derde publicatie behandelt het secundaire eindpunt sterfte door alle oorzaken.<sup>4</sup> 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  
**Onderzoekopzet:** 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  $\alpha$  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  $\leq 77$  (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 acetylsalicylzuur-groep 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 acetylsalicylzuur-groep

(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 gerealiseerde sterfte in de acetylsalicylzuur-groep, 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 acetylsalicylzuur-groep 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.<sup>8,9</sup> 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.<sup>7</sup>

In de Europese richtlijn voor de preventie van hartvaatziekten uit 2016 wordt het gebruik van antitrombotische middelen niet aangeraden voor mensen zonder hartvaat-

lijden vanwege de verhoogde kans op bloedingen.<sup>10</sup> 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.<sup>11,12</sup> De uitkomsten van

het hier besproken onderzoek geven geen aanleiding voor verandering van deze richtlijnen.

#### Literatuurreferenties

deze zijn te vinden op de website [www.ge-bu.nl](http://www.ge-bu.nl)



## NIEUWE APP

Voor Android.

De link naar de Google Play Store is:

<https://play.google.com/store/apps/details?id=nl.gebu.app&hl=en>



In plaats hiervan kunt u ook de bijgaande QR-code scannen.

Voor iOS.

De link naar de App Store is:

<https://itunes.apple.com/nl/app/geneesmiddelenbulletin/id1120136285?mt=8>



In plaats hiervan kunt u ook de bijgaande QR-code scannen.



De Stichting Geneesmiddelenbulletin stelt zich ten doel rationele farmacotherapie te bevorderen. Daartoe verstrekt zij onafhankelijke en objectieve informatie over geneesmiddelen en medische hulpmiddelen aan allen die deze voorschrijven, afleveren of gebruiken. De belangrijkste activiteit betreft het periodiek uitgeven van het Ge-Bu. De inhoud komt tot stand in samenspraak met deskundigen in het veld.

Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of op enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de redactie.

Het Ge-Bu neemt actief deel aan de ISDB, de internationale organisatie van onafhankelijke geneesmiddelenbulletins.

#### Redactieteam

dr HJEM Janssens, huisarts, hoofdredacteur | mw S van Kooten, chef de bureau | mw MAE Nieuwhof, apotheker/redacteur | mw B Pronk, webredacteur | mw I Swaneveld, arts np/editorial manager | mw drs S van der Heijden, apotheker/redacteur

#### Redactiecommissie

dr BLG van Wijk, apotheker, voorzitter | mw dr LL Krens, ziekenhuisapotheker | dr M Lafeber, internist io | T Luchtman, huisarts | mw dr F van Stiphout, internist io | dr HIJ Wildschut, gynaecoloog np

#### Illustraties

A. Wansink, tekenaar

Uitgave onder verantwoordelijkheid van het Redactieteam van het Ge-Bu

Mercatorlaan 1200, 3528 BL Utrecht  
Postbus 2190, 3500 GD Utrecht  
Tel. 030 – 282 33 60  
E-mail: [info@ge-bu.nl](mailto:info@ge-bu.nl)  
Website: [www.ge-bu.nl](http://www.ge-bu.nl)

#### Realisatie

Cross Media Nederland, Schiedam

ISSN: 0303-4629