

# Acetylsalicylzuur: geen preventief panacee

Wouter de Ruijter

## Inleiding

Acetylsalicylzuur blijft een fascinerend stofje voor onderzoekers. De *Lancet* publiceerde in 2009 een grote meta-analyse over de effectiviteit van acetylsalicylzuur bij primaire en secundaire preventie van hart- en vaatziekten (HVZ).<sup>1</sup> De onderzoekers wilden vooral de waarde van acetylsalicylzuur evalueren voor patiënten met risicofactoren, maar (nog) zonder manifeste atherotrombotische HVZ (primaire preventie). Een waardevolle exercitie, want de richtlijnen hiervoor zijn bij gebrek aan sluitend bewijs niet eenduidig. Zo krijgt vrijwel elke patiënt met diabetes in de Verenigde Staten acetylsalicylzuur, ongeacht de aanwezigheid van manifeste HVZ, terwijl diezelfde patiënt in Europa het volgens de CVRM-richtlijnen zonder acetylsalicylzuur moet stellen.<sup>2</sup>

## Onderzoek

**Design en Methode** Meta-analyse naar het vóórkomen van ernstige vasculaire gebeurtenissen (myocardinfarct, CVA of sterfte aan vasculaire ziekte) versus ernstige extracranieële bloedingen in 6 primaire preventietrials (95.000 patiënten, 660.000 persoonsjaren) waarin patiënten werden gerandomiseerd naar wel of geen gebruik van acetylsalicylzuur, evenals 16 secundaire preventietrials (17.000 patiënten, 43.000 persoonsjaren). De vergelijkingen zijn gebaseerd op individuele patiëntgegevens en op een *intention-to-treat*-analyse van eerste gebeurtenissen tijdens het onderzoek.

**Belangrijkste resultaten** In de primaire preventietrials leverde het gebruik van acetylsalicylzuur een relatieve risicoreductie van ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen op van 12% (RR 0,88; 95%-BI 0,82-0,94; absoluut risico 0,18% versus 0,23% per jaar), vooral door significante afname van het aantal niet-fatale myocardinfarcten. Het effect op CVA's en vasculaire mortaliteit was niet significant. Acetylsalicylzuurgebruikers hadden vaker ernstige extracranieële bloedingen (RR 1,54; 95%-BI 1,30-1,82; absoluut risico 0,10% versus 0,07% per jaar), waarbij de risicofactoren voor bloedingen dezelfde waren als de bekende risicofactoren voor HVZ. In de secundaire preventietrials zagen de onderzoekers een proportioneel vergelijkbare reductie bij acetylsalicylzuurgebruikers (RR 0,81; 95%-BI 0,75-0,87; absoluut risico 6,7% versus 8,2% per jaar). Ze rapporteerden slechts bij 5 van de 16 secundaire preventietrials ernstige extracranieële bloedingen die vaker voorkwamen bij acetylsalicylzuurgebruikers (RR 2,69; 95%-BI 1,25-5,76). De afname van ernstige vasculaire gebeurtenissen was voor mannen en vrouwen vergelijkbaar (primaire en secundaire preventietrials).

## Auteursgegevens

LUMC, afdeling Public Health en Eerstelijngeneeskunde (VO-P), Postbus 9600, 2300 RC Leiden; dr. W. de Ruijter, huisarts en senior onderzoeker. Correspondentie: w.de\_ruijter@lumc.nl

**Conclusie** Uit een hypothetische berekening van de absolute effecten van vijf jaar acetylsalicylzuurgebruik op de diverse uitkomstmaten blijkt een substantieel gunstig netto-effect in de secundaire preventie. Acetylsalicylzuur voorkomt veel meer niet-fatale vasculaire gebeurtenissen en overall vasculaire sterfte dan dat het het aantal ernstige bloedingen doet toenemen, ook in combinatie met andere secundair preventieve behandelingen zoals statines. Bij primaire preventie is het risico op ernstige vasculaire gebeurtenissen veel kleiner en is de absolute risicoreductie bij acetylsalicylzuurgebruikers slechts grofweg tweemaal zo groot als de toename van het bleedingsrisico. De onderzoekers melden verder dat, indien patiënten zonder manifeste HVZ ook primair preventief een statine zouden gebruiken, de toegevoegde risicoreductie door acetylsalicylzuur weleens half zo groot zou kunnen zijn als in de hier onderzochte trials, terwijl het bleedingsrisico door acetylsalicylzuurgebruik onveranderd blijft. Ze concluderen dat, bij primaire preventie, acetylsalicylzuur van onzekere netto-waarde is, omdat dokters (en patiënten!) de reductie in vasculaire gebeurtenissen moeten afwegen tegen de toename van ernstige bloedingen.

## Interpretatie

Het sleutelwoord in deze meta-analyse is incidentie. Omdat HVZ vaker (hier zo'n 35 keer) voorkomen bij mensen die al HVZ-patiënt zijn dan bij anderen, krijgt acetylsalicylzuur in die eerste groep ook veel meer kans om 'goed te doen'. Het toegenomen bleedingsrisico valt daarbij in het niet. Bij mensen zonder HVZ is het jaarlijkse *number needed to treat* om 1 vasculaire gebeurtenis te voorkomen 2000 terwijl het *number needed to harm* waarbij een ernstige bloeding optreedt 3333 is. Voor elke 10.000 met acetylsalicylzuur behandelde patiënten voorkom je dus jaarlijks 5 vasculaire gebeurtenissen, maar ten koste van 3 ernstige (transfusiebehoefte of tot de dood leidende) bloedingen. Het ware mooi geweest wanneer er subgroepen konden worden geïdentificeerd bij wie die balans gunstiger zou liggen, bijvoorbeeld patiënten met een sterk verhoogd cardiovasculair risicoprofiel, diabetes of een speciale leeftijdsgroep. Deze meta-analyse biedt daarvoor geen aanknopingspunten, vooral het afwezige gunstige effect van acetylsalicylzuur bij primaire preventie van HVZ bij patiënten met diabetes mellitus type-2 is opvallend. Deze meta-analyse bevestigt daarmee de thans in Nederland geldende CVRM-richtlijn voor preventief acetylsalicylzuurgebruik. En dat is ook wel eens prettig om te lezen.

1 Antithrombotic Trialists' Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-60.

2 Nicolucci A. Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in Diabetes. *JAMA* 2008;300:2180-1.