

Indicatie

- Primaire preventie van cardiovasculaire voorvallen bij patiënten waarvan verwacht wordt dat ze een hoge kans op een eerste cardiovasculaire gebeurtenis hebben op basis van de huidige behandelrichtlijnen, als aanvulling op correctie van andere risicofactoren; o.a.
 - o na aorta-coronaire bypass (Coronary Artery Bypass Grafting - CABG)
 - o coronaire angioplastiek
- Secundaire preventie
 - o secundaire preventie van het acuut coronair syndroom (ACS): non-ST-elevatie myocard infarct (NSTEMI), instabiele angina pectoris (IAP) en het myocardinfarct met ST-elevatie (STEMI)
 - o transiënte ischemische aanvallen (TIA) en ischemische cerebrovasculaire accidenten (CVA), mits intracerebrale bloedingen zijn uitgesloten
- Behandeling van stabiele angina pectoris.(1,2)

De volgende indicaties worden hier niet besproken:

- Preventie van graft-occlusie na aorta-coronaire bypass
- Preventie van trombose van shunt voor nierdialyse (1,2)
- Behandeling van pijn waarbij hogere doseringen worden gebruikt (ATC code N02BA01).

Start criterium (NHG, KNMP, EPHOR)

Salicylaat (acetylsalicylzuur of carbasalaatcalcium), clopidogrel, prasugrel of ticagrelor bij patiënten met coronaire, cerebrale of perifere arteriële symptomen en sinusritme in de voorgeschiedenis die niet reeds behandeld worden met een cumarine of DOAC(3, 4)

Standpunt Ephor en samenvatting

Primaire preventie

Acetylsalicylzuur wordt door Ephor niet geadviseerd als mogelijk middel voor de behandeling van primaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen en/of CVA/TIA wegens gebrek aan bewijs voor effectiviteit en een verhoogd risico op bloedingen.

Secundaire preventie van atherotrombotische complicaties na acuut coronair syndroom

Acetylsalicylzuur wordt door Ephor geadviseerd als mogelijk middel voor de behandeling van secundaire preventie na een acuut coronair syndroom vanwege ruime praktijkervaring met het middel. In alle studies wordt ASA standaard gebruikt in combinatie met een andere trombocytenaggregatieremmer, ASA als monotherapie is niet vergeleken met andere middelen.

Secundaire preventie atherotrombotische complicaties na TIA/herseninfarct

Acetylsalicylzuur (in combinatie met dipyridamol) wordt door Ephor geadviseerd als mogelijk middel voor de secundaire preventie van atherotrombotische complicaties na een doorgemaakt TIA/herseninfarct wegens bewijs voor effectiviteit en ruime praktijkervaring met het middel. **Clopidogrel** is het voorkeursmiddel bij ouderen

vanwege een kleiner risico op bloedingen, minder tabletten per dag en betere therapietrouw dan bij ASA in combinatie met dipyridamol.

Secundaire preventie na een doorgemaakt myocardinfarct of perifere arteriële aandoening

Acetylsalicylzuur wordt door Ephor geadviseerd als mogelijk middel voor de behandeling van secundaire preventie na een doorgemaakt myocardinfarct vanwege ruime praktijkervaring.

Stabiele angina pectoris

Acetylsalicylzuur wordt door Ephor geadviseerd als mogelijk middel voor de preventieve behandeling van stabiele angina pectoris wegens bewijs voor effectiviteit.

Dosering

De orale onderhoudsdosering is 80 mg acetylsalicylzuur (ASA) per dag. Voor een direct effect wordt een oplaaddosis van ten minste 160 mg aanbevolen. Er is geen dosisaanpassing nodig bij ouderen. (1)

Een protonpompremmer wordt geadviseerd bij patiënten ≥ 80 jaar of ≥ 70 jaar én comediatie met verhoogd risico op maagcomplicaties. (15)

Gebruiksgemak

Dosisfrequentie: éénmaal per dag. Er zijn tabletten of dispergeerbare tabletten van 80 mg. (1,2) De tabletten mogen worden fijngemalen, de dispergeerbare tabletten zijn wateroplosbaar. (6)

Stoppen van de medicatie:

Indien ASA > 80 mg/dag chronisch wordt gegeven de dosis terugbrengen tot 80 mg/dag of ASA stoppen als er geen indicatie meer is.(4)

ASA dient gestopt te worden bij een verhoogd risico op bloeding (dat wil zeggen: bijvoorbeeld ongecontroleerde hypertensie), versterkte bloedingsneiging of een recente relevante spontane bloeding.(4)

ASA kan in 1 keer gestopt worden.(5) Na staken van therapie met ASA houdt de werkingsduur nog 5 dagen aan, vanwege reversibele blokkade het enzym cyclooxygenase in de trombocyt.(1,2)

Ervaring: het aantal in randomized controlled trials (RCTs) bestudeerde oudere patiënten is zowel voor primaire als secundaire preventie zeer groot (>5000 patiënten). Het aantal in RCTs bestudeerde oudere patiënten voor de behandeling van stabiele en instabiele angina pectoris is groot (>1000 patiënten).

Effectiviteit

Primaire preventie

Geen specifieke reviews en of meta-analysen bij ouderen. Uit twee grote studies waarbij 33.578 patiënten met een gemiddelde leeftijd > 65 jaar werden geïncludeerd bleek ASA

geen gunstig effect te hebben op preventie van dood, dementie en blijvende fysieke handicap of cardiovasculaire aandoeningen. (7-9, 10)

Secundaire preventie atherotrombotische complicaties na acuut coronair syndroom

Geen specifieke studies met ASA als monotherapie bij ouderen voor deze indicatie. ASA wordt in veel studies standaard gebruikt in combinatie met een andere trombocytenaggregatieremmer na acuut coronair syndroom.

Secundaire preventie atherotrombotische complicaties na TIA/herseneninfarct

Een vergelijking van ASA, dipyridamol en de combinatie van ASA met dipyridamol met placebo bij 6602 ouderen (gemiddelde leeftijd van 66,7 jaar) laat zien dat na een follow-up van 2 jaar het risico op een herseneninfarct significant verminderd bij behandeling met ASA, dipyridamol en met de combinatie ten opzichte van placebo. Het risico op een TIA was, in vergelijking met placebo significant lager in de ASA groep. Mortaliteit was niet significant verschillend tussen de behandelopties. (12)

Een systematische review en meta-analyse van 5 studies (n=29357, gemiddelde leeftijd van de studies 64,5-77,6 jaar), die het beschermende effect van ASA met dat van clopidogrel vergeleek, liet een significante risico reductie zien van cardiovasculaire en cerebrovasculaire gebeurtenissen bij clopidogrel vergeleken met ASA.(11) De PROFESS trial vergeleek clopidogrel (n=10151) met dipyridamol+ASA (onbekende dosering) (n=10181) bij patiënten met een recent ischemische CVA (leeftijd 66,2 ± 8,5 jaar). Zowel voor de groep 65-75 jaar als voor de groep >75 jaar was het risico op een nieuw CVA niet significant verschillend.(22)

Secundaire preventie na een doorgemaakt myocardinfarct of perifere arteriële aandoening

Voor deze specifieke indicatie zijn geen studies bij ouderen beschikbaar.

Stabiele angina pectoris

Een placebo gecontroleerde studie (2035 patiënten, gemiddelde leeftijd 67 jaar) laat zien dat myocardinfarct of acute dood significant minder vaak wordt gerapporteerd in de ASA groep dan in de placebogroep. Het verschil werd verklaard door het verschil in niet fatale myocardinfarcten. In het optreden van fatale myocardinfarcten werd geen verschil gemeten.(13)

Bijwerkingen

De belangrijkste bijwerkingen zijn gastro-intestinale bloedingen en hersenbloeding.

In de ASPREE studie (19.114 ouderen patiënten met gemiddelde leeftijd van 74 jaar) was de frequentie van ernstige bloedingen significant verhoogd en werd er oversterfte gerapporteerd in de met ASA behandelde groep in vergelijking met placebo.(7-9)

In het Japanse Primary Prevention Project (>14.000 patiënten met verhoogd cardiovasculair risico, gemiddelde leeftijd 70,6 jaar in de ASA groep) werd ASA vergeleken met placebo. Na 6 jaar follow-up nam het risico op extracraniële bloedingen in de ASA groep significant toe in vergelijking met placebo. Het risico op gastro-intestinale bloedingen tijdens ASA gebruik was na 10 jaar follow-up aantoonbaar

verhoogd. Na 10 jaar werd er geen significant verschil gezien in de incidentie van cerebrovasculaire bloedingen. (10)

In een systematische review en meta-analyse van 5 studies bij patiënten met doorgemaakt CVA of TIA (15.064 patiënten; gem. leeftijd 64,5-77,6 jaar) bleek het risico op een bloeding significant minder groot met clopidogrel dan met ASA (RR 0,57 (95% CI 0,45-0,74)).(11) In een vergelijkende studie bij patiënten (n=10151, gem. leeftijd 66,2 jaar) met een recente ischemische CVA geeft dipyridamol/ASA in vergelijking met clopidogrel monotherapie significant meer bloedingen (4,1% vs. 3,6%, hazard ratio (HR): 1,15 (95% CI 1,00-1,32)).(11)

Een vergelijking van ASA met placebo en dipyridamol bij 6602 ouderen met een gemiddelde leeftijd van 66,7 jaar laat zien dat na een follow-up van 2 jaar bloedingen significant vaker voor kwamen bij patiënten behandeld met ASA in vergelijking met placebo.(12)

In een studie waarin 2035 patiënten met angina pectoris (gemiddelde leeftijd 67 jaar) werden geïncludeerd traden ernstige bloedingen op bij 20 (0,2%) patiënten met aspirine en bij 13 (0,12%) patiënten met placebo (niet significant).(13)

Interactiepotentieel

Groot met 10-20 geneesmiddelen(groepen).

Farmacokinetiek

Plasmaconcentraties van acetylsalicylzuur waren significant hoger bij oudere mannen en vrouwen door een significant verminderde renale klaring. De verminderde klaring leidt tot accumulatie bij ouderen. (14) Aanpassing van de dosering is niet nodig.(1,2)

Uitgebreide tekst

Dosering

De orale onderhoudsdosering is 80 mg acetylsalicylzuur per dag. Voor een direct effect wordt een oplaaddosis van ten minste 160 mg aanbevolen.

Er is geen dosisaanpassing nodig bij ouderen.

Indien ASA wordt gebruikt in combinatie met een P2Y₁₂ remmer is een protonpompremmer geadviseerd bij patiënten ouder dan 70 jaar en bij patiënten ouder dan 60 jaar met een ulcus of maagcomplicatie in de voorgeschiedenis. (5, 15)

Bij ASA monotherapie wordt geadviseerd een PPI te geven aan patiënten ≥ 80 jaar of ≥70 jaar én comediatie met verhoogd risico op maagcomplicaties (elke groep telt als 1 risicofactor): medicatie die ontstolt (vitamine K-antagonist, DOAC, heparine, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, laag gedoseerd salicylaat); systemisch corticosteroïden; serotonerge antidepressiva (SSRI, venlafaxine, duloxetine, trazodon); spironolacton of ≥ 60 jaar én ulcus of maagcomplicatie in de voorgeschiedenis. (15)

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in dosis respons?

Onbekend.

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie

Bij ouderen met een eGFR < 60 is geen doseringsaanpassing nodig. Bij mensen met een verminderde nierfunctie moet er wel extra gelet worden op symptomen van het verder verminderen van de nierfunctie zoals oedemen. Ook moet de nierfunctie periodiek gecontroleerd worden. Bij een ernstige nierinsufficiëntie is ASA gecontra-indiceerd.

Ouderen met een eGFR < 60 hebben een hoger risico op klinisch significante bloedingen ten opzicht van ouderen met een normale nierfunctie. ASA gebruik geeft (relatief gezien) bij een verminderde nierfunctie geen hoger bloedingsrisico ten opzichte van placebo (hazard ratio 1.27 (0.98-1.66)). (7-9)

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie

Bij ernstige leverinsufficiëntie is acetylsalicylzuur gecontra-indiceerd.(1,2)

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie en toediening

Dosisfrequentie: éénmaal per dag. Er zijn tabletten van 80 mg, dispergeerbare tabletten van 80 mg en maagsapresistente tabletten van 100 mg.

De tabletten mogen worden fijngemalen, behalve de maagsapresistente tabletten. De dispergeerbare tabletten zijn wateroplosbaar. (6)

Indien een snel effect gewenst is, verdient toediening op de nuchtere maag of ten minste een half uur voor de maaltijd de voorkeur. (1)

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Nee.

Stoppen van de medicatie

Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

Indien ASA > 80 mg/dag chronisch wordt gegeven de dosis terugbrengen tot 80 mg/dag of ASA stoppen als er geen indicatie meer is.(4)

ASA dient gestopt te worden bij een verhoogd risico op bloeding (dat wil zeggen: bijvoorbeeld ongecontroleerde hypertensie), versterkte bloedingsneiging of een recente relevante spontane bloeding.(4)

Overweeg stoppen ASA als trombocytenuitremmer (TAR) bij gering geschatte resterende levensverwachting, bloedingscomplicaties, afwezigheid van hart- en vaatziekte.(5)

Overweeg stoppen ASA als TAR bij duale therapie met anticoagulans 12 maanden na een PCI of bij geen indicatie voor duale therapie.(5)

ASA kan in 1 keer gestopt worden.(5)

Na staken van therapie met ASA houdt de werkingsduur nog 5 dagen aan, vanwege reversibele blokkade het enzym cyclo-oxygenase in de trombocyt.(1,2)

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

Voor primaire preventie >150.000.

Voor secundaire preventie >35.000.

Voor angina pectoris >1000.

Hoeveel patiënten zijn er geïncludeerd:

>65-75 jaar: meer dan 150.000.

>75 jaar: meer dan 90.000.

Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland? (bron: GIP-database 2020)

65-74 jaar: 136.500 mannen en 78.920 vrouwen.

≥75 jaar: 130.740 mannen en 124.540 vrouwen.

ASA is sinds 1899 internationaal in de handel.

Effectiviteit

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op eindpunten voor de gekozen indicatie bij ouderen?

Primaire preventie

Systematische reviews en meta-analysen

Geen specifieke reviews en of meta-analysen bij ouderen.

Placebo gecontroleerde studies

In de Aspirin in Reducing Events in the Elderly (ASPREE) studie werden 19.114 ouderen patiënten geïncludeerd met gemiddelde leeftijd van 74 jaar (range (65-98), 56% vrouw). Geen van de patiënten had een voorgeschiedenis van cardiovasculair lijden, dementie of fysieke stoornis. Een fysieke stoornis werd gedefinieerd als niet in staat zijn of ernstig belemmerd worden om gedurende tenminste 6 maanden één of meer van de zes basisactiviteiten van het dagelijks leven uit te voeren. De gemiddelde follow-up was 60 maanden. De helft van de patiënten werd behandeld met 100mg acetylsalicylzuur de andere helft kreeg placebo. Het gebruik van acetylsalicylzuur gaf geen bescherming tegen het primaire eindpunt samengesteld uit dood, dementie of blijvende fysieke handicap (HR 1,01, 95% CI 0,92–1,11, p=0,79) of cardiovasculaire aandoeningen (HR 0,95, 95% CI 0,83–1,08).(7-9)

In het Japanese Primary Prevention Project zijn 14.464 gezonde ouderen boven de 60 met cardiovasculaire risicofactoren geïncludeerd. De gemiddelde leeftijd was 70,6 (SD 6,2) jaar in de ASA groep en 70,5 (6,2) jaar in de placebo groep. In de ASA groep was 42,3% man, in de placebo groep was dit 42,4%. De behandeling bestond uit 100mg acetylsalicylzuur per dag of placebo. Na een mediane follow-up van 5 jaar (interquartile range, 4,55–5,33) werd de studie beëindigd omdat hij niets opleverde (futility). De vijf jaars event rate voor het samengestelde eindpunt (overlijden door cardiovasculaire oorzaken (MI, CVA of andere), niet fataal CVA (zowel de ischemische als de

hemorragische) en een niet fataal MI) was niet significant verschillend voor de behandelgroepen (2,77%(95%CI, 2,40%-3,20%) voor de ASA groep en 2,96% (95%CI, 2,58%- 3,40%) voor de placebo groep; HR, 0,94 (95%CI, 0,77- 1,15); $P = 0,54$). ASA verminderde de incidentie van niet fatale MI (0,30 (95%CI, 0,19- 0,47) voor de ASA groep en 0,58 (95%CI, 0,42- 0,81) voor de placebo groep; HR, 0,53 (95%CI, 0,31- 0,91); $P = 0,02$) en TIA (0,26 (95%CI, 0,16- 0,42) voor de ASA groep en 0,49 (95%CI, 0,35-0, 69) voor de placebo groep; HR, 0,57 (95%CI, 0,32- 0,99); $P = 0,04$).

Een subgroep analyse voor het primaire samengestelde eindpunt liet zien dat voor ouderen <70 de 5-jaars event rate 1,67 (1,27-2,21) was gedurende ASA behandeling en 1,73 (1,31-2,28) in de placebo groep; HR 1,00 (0,68-1,46). Voor de deelnemers ouder dan 70 was de 5-jaars incidentie 3,67 (3,10-4,34) in de ASA groep en 3,98 (3,39-4,67) in de placebo groep; HR 0,92 (0,73-1,16). (10)

Secundaire preventie atherotrombotische complicaties na acuut coronair syndroom (NSTEMI, IAP, STEMI)

Geen specifieke studies met ASA als monotherapie bij ouderen voor deze indicatie. ASA wordt in veel studies standaard gebruikt in combinatie met een andere trombocytenaggregatieremmer na acuut coronair syndroom.

Secundaire preventie atherotrombotische complicaties na TIA/herseneninfarct

Vergelijkende studies met placebo (en dipyridamol)

In een gerandomiseerde dubbelblinde studie werd de effectiviteit en veiligheid van 2dd 25 mg ASA (n=1649, gemiddelde leeftijd 66,8 jaar, 42% vrouw), 2dd 200 mg dipyridamol extended release (ER) (n=1654, gemiddelde leeftijd 66,7 jaar, 42% vrouw) en de combinatie hiervan (n=1650, gemiddelde leeftijd 66,8 jaar, 42% vrouw), vergeleken met placebo (n=1649, gemiddelde leeftijd 66,6 jaar, 42% vrouw) bij patiënten met een verhoogd cardiovasculair risico (TIA of CVA in de voorgeschiedenis). Na een follow-up van 2 jaar bleek het risico op een herseneninfarct met 18% ($p=0,013$) significant gereduceerd bij behandeling met ASA alleen, 16% ($p=0,039$) bij dipyridamol ER alleen en 37% ($p<0,001$) met de combinatie. Het risico op een TIA was, in vergelijking met placebo, 36% lager in de ASA groep ($p<0,01$). Mortaliteit was niet significant verschillend tussen de behandelopties.(12)

Vergelijkende studies met clopidogrel

In een systematische review en meta-analyse van 5 studies werd het effect van ASA (102-325 mg/dag, n=15.064) en clopidogrel (75 mg, n=14.293) vergeleken bij patiënten met een doorgemaakte TIA of herseneninfarct. De gemiddelde leeftijd in de studies varieerde van 64,5 jaar tot 77,6 jaar, het percentage mannen varieerde van 48% tot 73%. Het relatieve risico voor het optreden van MACCE (major adverse cardiovascular and cerebrovascular events) liet een statistisch significant risico reductie zien (RR 0,72 (95% CI, 0,53-0,97)) in het voordeel van clopidogrel. Het relatieve risico voor het optreden van een CVA (ischemisch en bloedig) was 0,76 (95% CI 0,58-0,99) in het voordeel van clopidogrel. Het relatieve risico op een hernieuwd ischemisch CVA was 0,72 (95% CI 0,55- 0,94) eveneens in het voordeel van clopidogrel. Dood door enige oorzaak was niet verschillend tussen ASA en clopidogrel (RR = 1,00 (95% CI 0,74-1,35)). (11)

De MATCH trial vergeleek clopidogrel (75 mg od) monotherapie (n=3802) met clopidogrel(75 mg od) i.c.m. ASA (75 mg od) (n=3797) bij patiënten met een recente ischemische beroerte. Gemiddelde leeftijd was 66,5 (9,9) jaar in de clopidogrel + ASA groep en 66,1 (9,9) in de clopidogrel monotherapie groep, behandelduur 18 maanden. Toevoeging van ASA aan de behandeling met clopidogrel zorgde niet voor significante vermindering van vasculaire events (relatieve risicoreductie: 6,4% (95% CI -4,6%-16,3), p=0,244). (21)

De PRoFESS trial vergeleek clopidogrel (n=10151) met dipyridamol+ASA (onbekende dosering) (n=10181) bij patiënten met een recente ischemische beroerte (leeftijd 66,2 ± 8,5 jaar). Gemiddelde follow-up 2,5 jaar. Bij patiënten tussen de 65 en 75 jaar behandeld met ASA + dipyridamol werd bij 347/3652 (9,5%) opnieuw een beroerte gerapporteerd bij patiënten met clopidogrel monotherapie bij 348/3750 (9,3%) patiënten. In de groep van patiënten ouder dan 75 behandeld met ASA + dipyridamol werd 214/1923 (11,1%) opnieuw een beroerte gerapporteerd bij de groep behandeld met clopidogrel was dit 199/1875 (10,6%). Het verschil is niet significant, maar wordt wel groter met het stijgen van de leeftijd. (22)

Secundaire preventie na een doorgemaakt myocard infarct of perifere arteriële aandoening (niet TIA/herseninfarct)

Voor deze specifieke indicatie zijn geen studies bij ouderen beschikbaar.

Stabiele angina pectoris

Placebo gecontroleerde studies

In een studie werd het effect van 75 mg ASA vergeleken met die van placebo bij 2035 patiënten met angina pectoris, gemiddelde leeftijd was 67 jaar (spreiding 30-80 jaar). De behandeling werd gegeven samen met sotalol (gemiddelde dosis van 160mg (range 40 tot 480 mg), follow-up 4 jaar. Het primaire eindpunt (myocardinfarct of acute dood) trad op bij 81 (8,0%) patiënten in de ASA groep en 124 (12,1%) patiënten in de placebogroep (p=0,003, NNT=25 over 4 jaar). Het niet fatale hartinfarct trad op bij 7 (0,7%) patiënten met ASA en 78 (7,6%) met placebo (p=0,006, NNT=15). Een fataal hartinfarct werd gemeld bij 15 (1,5%) van de patiënten behandeld met ASA en bij 15 (1,5%) met placebo Plotselinge dood werd gemeld bij 19 (1,88%) behandeld met ASA en 31 (3,0%) met placebo (p=0,097, NNT=89). (13)

Wat is het number needed to treat (NNT) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?

Voor secundaire preventie was er geen studie met geschikte data om het NNT te berekenen bij patiënten >65 jaar.

Voor stabiele angina pectoris waren er geen aparte data bij patiënten >65 jaar. Een studie bij patiënten met een gemiddelde leeftijd van 67 jaar (spreiding 30-80 jaar) toonde voor het primaire eindpunt (myocardinfarct of acute dood) een NNT=25 over 4 jaar, voor het niet fatale hartinfarct een NNT=15 over 4 jaar en voor plotselinge dood een NNT=89 over 4 jaar.(13)

Is de tijd tot effect van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?

Het effect voor secundaire preventie wordt bereikt na 37 weken, het effect bij stabiele angina pectoris na 4 jaar.(13,18)

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?

Nee.

Bijwerkingen en veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.

Vaak voorkomende bijwerkingen (1,2): overgevoeligheidsverschijnselen bij astmapatiënten of allergieën (urticaria, huiduitslag, angio-oedeem, rinitis, bronchospasmen, anafylactische shock). Verlenging bloedingstijd.

Primaire preventie

In de ASPREE studie werden 19.114 oudere patiënten geïncludeerd met een gemiddelde leeftijd van 74 jaar (spreiding 65-98, 56% vrouw). Geen van de patiënten had een voorgeschiedenis van cardiovasculair lijden, dementie of fysieke stoornis. De frequentie van ernstige bloedingen was significant verhoogd met 100 mg aspirine (HR 1,38, 95% CI 1,18–1,62) en er was oversterfte (HR 1,14, 95% CI 1,01–1,29) vooral als gevolg van maligniteiten, in vergelijking met placebo.(7-9)

In het Japanese Primary Prevention Project zijn 14.464 ouderen met cardiovasculaire risicofactoren ouder dan 60 jaar geïncludeerd. De gemiddelde leeftijd was 70.6 (SD 6.2) jaar in de ASA groep en 70.5 (6.2) jaar in de placebo groep. In de ASA groep was 42.3% man in de placebo groep was dit 42.4%. De behandeling bestond uit 100 mg ASA per dag of placebo. Na een mediane follow-up van 5 jaar (interquartile range, 4,55–5,33) werd de studie beëindigd omdat de behandeling met ASA geen voordeel opleverde. De 5-jaarsincidentie voor extracraniale bloedingen die leidden tot een transfusie of opname in het ziekenhuis was 0,86 (95%CI, 0,67-1,11]) in de ASA groep versus 0,51 (95%CI, 0,37-0,72) in de placebo groep; HR, 1,85 (95%CI, 1,22- 2,81); $P=0,004$). Daarnaast werden maag-darm klachten, zuurbranden, gastro-intestinale ulcera, buikpijn, maag-darm bloedingen en erosieve gastritis statistisch significant vaker gemeld tijdens het gebruik van ASA. (10)

Secundaire preventie atherotrombotische complicaties na TIA/herseneninfarct

In een gerandomiseerde dubbelblinde studie werd de effectiviteit en veiligheid van 2dd 25 mg aspirine (n=1649, gemiddelde leeftijd 66,8 jaar, 42% vrouw), 2dd 200 mg dipyridamol extended release (ER) (n=1654, gemiddelde leeftijd 66,7 jaar, 42% vrouw) en de combinatie hiervan (n=1650, gemiddelde leeftijd 66,8 jaar, 42% vrouw), vergeleken met placebo (n=1649, gemiddelde leeftijd 66,6 jaar, 42% vrouw) bij patiënten met een TIA of CVA in de voorgeschiedenis. Na een follow-up van 2 jaar was het totaal van bloedingen groter in de ASA groep (n=135) in vergelijking tot de placebo groep (n=74) ($p<0,001$). Ook gastro-intestinale bijwerkingen werden vaker gemeld in de ASA groep (n=502) in vergelijking tot de placebo groep (n=462)($p=0,04$). (12)

In een systematische review en meta-analyse van 5 studies werd het effect van ASA (102-325 mg/dag, n=15.064) en clopidogrel (75 mg, n=14.293) vergeleken bij patiënten met een doorgemaakte TIA of herseninfarct. De gemiddelde leeftijd in de studies varieerde van 64,5 jaar tot 77,6 jaar, het percentage mannen varieerde van 48% tot 73%. Het relatieve risico voor het optreden van een bloeding was 0,57 (95% CI 0,45-0,74) met minder bloedingen voor de clopidogrel behandelde patiënten. (11)

De MATCH trial vergeleek clopidogrel monotherapie (n=3802) met clopidogrel i.c.m. ASA (n=3797) bij patiënten met een recente ischemische beroerte (leeftijd 66,1± 9,9 jaar, n(≥65 jaar)=4537), behandelduur 18 maanden. Toevoeging van ASA aan de behandeling met clopidogrel zorgde voor significant hoger risico op bloedingen (2,6% vs. 1,3%, absolute risicoverhoging: 1,3% (95% CI 0,6%-1,9), p=<0,0001). (21)

De PRoFESS trial vergeleek clopidogrel (n=10151) met dipyridamol/ASA (n=10181) bij patiënten met een recente ischemische beroerte (leeftijd 66,2 ± 8,5 jaar). Gemiddelde follow-up 2,5 jaar. Er traden meer bloedingen op in de dipyridamol/ASA groep dan in de patiënten in de clopidogrel groep (4,1% vs. 3,6%, hazard ratio: 1,15 (95% CI 1,00-1,32). (22)

Stabiele angina pectoris

In een studie werd het effect van 75 mg ASA vergeleken met die van placebo bij 2035 patiënten met angina pectoris, gemiddelde leeftijd was 67 jaar (spreiding 30-80 jaar). De behandeling werd gegeven tegen een achtergrond van sotalol (gemiddelde dosis van 160mg (range 40 tot 480 mg). Patiënten werden 4 jaar gevolgd. Ernstige bloedingen traden op bij 20 (0,2%) patiënten met ASA en bij 13 (0,12%) patiënten met placebo (niet significant).(13)

Bijwerkingen

Vaak (1-10%): Verlenging van de bloedingstijd, overgevoeligheidsverschijnselen (urticaria, huiduitslag, angio-oedeem, rhinitis, bronchospasmen en anafylactische shock) bij patiënten met astma of allergische voorgeschiedenis. (1)

Eudravigilance (september 2021):

Geen relevante meldingen.

Wat is het number needed to harm (NNH) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt

In het Japanese Primary Prevention Project met meer dan 14.000 patiënten ouder dan 60 is de NNH van gastro-intestinale bloedingen 91 over 10 jaar.(10)

Bij angina pectoris is de NNH van ernstige bloedingen 142 over een periode van 4 jaar.(13)

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?

Een analyse van de FDA (U.S. Food and Drug Administration) meldt een verhoging van hemorragisch CVA bij ASA gebruik bij oudere patiënten. In totaal werden 3387 patiënten ouder dan 65 geïncludeerd. Duur en dosering van ASA wordt niet vermeld. Analyse laat zien dat er een bijna 3,5 hogere kans op een hemorragisch CVA is bij patiënten boven de 65 jaar vergeleken met jongere patiënten.(19)

Het aantal bloedingen (zowel gastro-intestinale bloedingen als hemorragische CVA's) bij ouderen neemt klinisch relevant toe vergeleken met jongere mensen (<60 jaar).(20)

Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?

De EUPAS29177 (Dual antiplatelet therapy for prolonged secondary prevention of acute coronary events) is een effectiviteitsstudie die wil onderzoeken of DAPT (een P2Y12 remmer plus acetylsalicylzuur) even goed werkt als P2Y12 remmers alleen.

Anticholinerge effecten: nee.

Delier: nee.

Duizeligheid: is gemeld.

Valneiging en/of motorische functie: nee.

Sedatieve effecten: nee.

Orthostatische effecten: nee.

Invloed op voedselinname: soms (0,1-1%) maagklachten. Dit kan tot een verminderde voedsel inname leiden.

Hemostase: vaak (1-10%) verlenging van de bloedingstijd; het primaire doel van de behandeling is het voorkomen van de plaatjesaggregatie. Haematomen en bloedingen kunnen zelden (0,01-0,1%) optreden.

Cardiovasculaire bijwerkingen: nee.

Cognitie: nee.

Invloed op rijvaardigheid: naar verwachting heeft ASA geen of verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid.

Intoleranties en/of allergieën: vaak 1-10% bij patiënten met astma of allergische voorgeschiedenis.

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?

ASA versterkt:

- de werking en bijwerkingen van anticoagulantia (bijvoorbeeld coumarinederivaten, heparine en andere TARs in de vorm van duale therapie).
- het risico op bloedingen, voornamelijk in het maagdarmkanaal bij gelijktijdige behandeling met niet steroïde anti-ontstekingsmiddelen (NSAID's) of selectieve serotonineheropnameremmers (SSRIs).
- het risico op gastro-intestinale ulceratie en bloeding bij gelijktijdige behandeling met corticosteroiden.

- de werking van bloedsuikerverlagende middelen (sulfonylureumderivaten, insuline).
- de bijwerkingen van methotrexaat.

ASA vermindert de werking van spironolacton, furosemide en uricosurica.

Er zijn aanwijzingen uit experimentele gegevens dat ibuprofen het effect van laag gedoseerd ASA op de trombocytenuitstrooming kan remmen wanneer dit gelijktijdig wordt toegediend.

Metamizol kan het effect van ASA op de plaatjesaggregatie verminderen bij gelijktijdig gebruik.

Het interactiepotentieel is groot met 10-20 geneesmiddelen(groepen).

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

Bij patiënten met een hoge bloedingsneiging is de kans op een bloeding verder vergroot bij het gebruik van ASA.

ASA is gecontra-indiceerd bij ernstige lever- en nierinsufficiëntie.

Werkingsmechanisme en Farmacokinetiek

ASA remt de plaatjesaggregatie door de synthese van tromboxaan A₂ in de bloedplaatjes te blokkeren.

ASA wordt snel en volledig geabsorbeerd in het proximale deel van de dunne darm. Een aanmerkelijk deel wordt in de darmwand gehydrolyseerd tot salicylzuur. De maximale plasmaconcentratie wordt na 10-20 minuten voor ASA bereikt en na 0,3 tot 2 uur voor salicylzuur. De biologische beschikbaarheid van ASA is ongeveer 60% als gewone tablet. Gelijktijdige inname van voedsel vertraagt de opname van acetylsalicylzuur maar vermindert deze niet. Het verdelingsvolume van ASA bedraagt ca. 0,16 l/kg. Het anti-inflammatoir werkzame salicylzuur is voor meer dan 90% aan plasma-eiwitten, voornamelijk albumine, gebonden. De halfwaardetijd van ASA is kort, ca. 15-20 minuten. Salicylzuur wordt vooral omgezet in glycine- en glucuronzuurconjugaten. De uitscheiding heeft vooral via de nieren plaats. De tubulaire reabsorptie van ASA is pH-afhankelijk. Door alkaliseren van de urine kan het aandeel van onveranderd ASA in de uitscheiding van ca. 10% tot ca. 80% toenemen.

Is er een single-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

Plasmaconcentraties van salicylzuur waren significant hoger bij oudere mannen (n=6, leeftijd 75±6,5 jaar) en vrouwen (n=6, leeftijd 79±11 jaar) vergeleken met jongere mannen (n=6, leeftijd 21±2 jaar) en vrouwen (n=7, leeftijd 27±13 jaar) door een verminderde renale klaring: 0,018 en 0,020 l/uur bij oudere mannen en vrouwen in vergelijking met 0,089 en 0,088 l/uur bij jongere mannen en vrouwen (p<0.01). Er was geen effect van leeftijd op het verdelingsvolume van ASA of salicylzuur. De verminderde klaring leidt tot accumulatie bij ouderen. De effecten zijn niet zodanig dat er een andere dosering nodig is, zeker niet in de lagere doseringen van ASA als TAR.(14)

Is er een multiple-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

Nee.

Is drug accumulatie te verwachten, zo ja in welke mate?

Bij de gebruikte doseringen als trombocytenuitremmer accumuleert het middel niet.

Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio in de lever?

Nee.

Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte en/of is er in de praktijk therapeutische drug monitoring of lab controle gewenst?

Nee.

Patiënten informatie in de bijsluiter

Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiëntenbijsluiter?

Ouderen hebben vaker bijwerkingen, met name maagdarmlaedingen en -perforatie, welke fataal kunnen zijn. Als u al eerder last heeft gehad van effecten op het maagdarmlkanaal, dient u, met name aan het begin van de behandeling, ieder ongebruikelijk symptoom op het maagdarmlkanaal (met name bloeding) te melden.(1)

Referenties

1. College ter beoordeling van geneesmiddelen. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en patiëntenbijsluiter acetylsalicylzuur. [Internet] Available from: https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h16466_smpc.pdf. [Accessed 6 December 2021]
2. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas. Geneesmiddeltekst acetylsalicylzuur. [Internet] Available from: https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/a/acetylsalicylzuur_als_trombocytenuitremmer_ [Accessed 6 December 2021]
3. European Atrial Fibrillation Trial Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. Lancet 1993;342:1255-62.
4. Nederlands Huisartsen Genootschap. Stop-NL en Start-NL . [Internet] Available from: https://www.nhg.org/sites/default/files/content/nhg_org/uploads/02_tabel_1_stop-nl_criteria_van_potentieel_ongeschikte_medicijnen_voor_oudere_patienten_versie_2020_0.pdf [Accessed 18th August 2021].
5. NHG en NVKG. MDR polyfarmacie – module minderen en stoppen medicatie. Kennisdocument Trombocytenuitremmers. [Internet] Available from: https://ephor.nl/wp-content/uploads/Eindversie-Kennisdocument-Trombocytenuitremmers_0.pdf [Accessed 18th August 2021]
6. Vlaamse vereniging van ziekenhuisapothekers. Bibliotheek fijnmalen medicatie [internet] Available from: <https://vza.be/bibliotheek-pletmedicatie/pletfiches> [Accessed 25th September 2021]
7. McNeil JJ, Woods RL, Nelson MR, et al. Effect of aspirin on disability-free survival in the healthy elderly. N Engl J Med 2018;18;379(16):1499-1508.

8. 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;18;379(16):1509-1518.
9. McNeil JJ, Nelson MR, Woods RL, et al. Effect of aspirin on all-cause mortality in the healthy elderly. *N Engl J Med* 2018;18;379(16):1519-1528.
10. Ikeda Y, Shimada K, Teramoto T, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in Japanese patients 60 years or older with atherosclerotic risk factors: a randomized clinical trial. *J Am Med Assoc* 2014;Dec 17;312(23):2510-2520.
11. Paciaroni M, Ince B, Hu B, et al. Benefits and risks of clopidogrel vs. aspirin monotherapy after recent ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovascular Therapeutics* 2019;ID 1607181.
12. Diener HC, Cunha L, Forbes C, et al. European Stroke Prevention Study 2: dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996;143:1-13.
13. Juul-Möller S, Edvardsson N, Jahnmatz B, et al. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. *Lancet* 1992;340:1421-5.
14. Ho PC, Triggs EJ, D. W. A. Bourne DWA. The effects of age and sex on the disposition of acetylsalicylic acid and its metabolites. *Br J Clin Pharmacol* 1985;19,675-684.
15. Nederlands Huisartsen Genootschap Preventie van maagcomplicaties door geneesmiddelgebruik [Internet] Available from: <https://richtlijnen.nhg.org/behandelrichtlijnen/preventie-van-maagcomplicaties-door-geneesmiddelgebruik#volledige-tekst-ppi-bij-gebruikers-van-laaggedoseerde-salicylaten-of-cox-2-selectieve-nsaids> [Accessed 1st October 2021].
16. Ardoino I, Rossio R, Di Blanca D, et al. Appropriateness of antiplatelet therapy for primary and secondary cardio and cerebrovascular prevention in acutely hospitalized older people. *Br J Clin Pharmacol* 2017;83(11):2528-2540.
17. Squizzato_A, Bellesini_M, Takeda_A, et al.. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017,12,CD005158.
18. He J, Whelton P, Vu B, Klag MJ. Aspirin and risk of hemorrhagic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1998;(280) 1930-1935.
19. McDonald DD, Srisopa P. Predictors of hemorrhagic stroke in older persons taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Results from the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *Journal of the American Association of Nurse Practitioners* 2020;Sep 1, 1–8.
20. Shah R, Khan B, Latham S, et al. A meta-analysis of aspirin for the Primary prevention of cardiovascular diseases in the context of contemporary preventive Strategies. *The American Journal of Medicine* 2019;132, 1295–1304.
21. Diener et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004 Jul 24-30;364(9431):331-7.
22. Sacco et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med*. 2008 Sep 18;359(12):1238-51.
23. KNMP. Kennisbank. Acetylsalicylzuur. [Internet] Available from: www.kennisbank.knmp.nl [Accessed 21st July 2022] Nota bene: deze bron is niet vrij beschikbaar.

