

IS LAGE DOSIS ASPIRINE ZIN- VOL TER VOORKOMING VAN TROMBOSEN IN SLAGADERS? (Hartinfarct, hersentrombose, venentrombose)

Dr. J. Verbanck

1. Is voorkomen van slagadertrombose belangrijk?

Aderverkalking is de belangrijkste oorzaak van hartinfarct en hersentrombose en trombose in de slagaders van de onderste ledematen. Aderverkalking is een chronische ontstekingsziekte waarbij niet alleen immunologische weerstandsmechanismen een rol spelen maar ook puur metabole factoren zoals overgewicht, te hoog cholesterol, hoge bloeddruk, diabetes.

Een klonter in een slagader ontstaat als een acute complicatie thv. het inwendige oppervlak van een slagader, waar een aderverkalkingsplaque scheurt, of ook als gevolg van een beschadiging van het endotheel (= tapijplein van de slagaders).

Een slagaderklonter bestaat onder andere uit bloedplaatjes (trombocyten). Bloedplaatjes zijn ook absoluut onontbeerlijk om een bloeding bij een wonde te doen stoppen bijvoorbeeld.

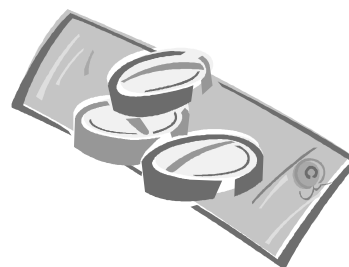
Deelname van bloedplaatjes in normale bloedstolling bij een wondje bijvoorbeeld, en ook bij het afsluiten van een slagader door een klonter, hangt grotendeels af van de mogelijkheden van bloedplaatjes om aan elkaar te kleven en dus actief te worden.

Medicamenten zoals Aspirine die inwerken op het aan elkaar kleven van bloedplaatjes zijn dus zinvol om preventief in te nemen, om bepaalde slagadertrombosen te voorko-

men. De dosis van het medicament Aspirine is in belangrijke mate bepalend voor zijn efficiëntie van het voorkomen van arteriële trombosen zoals hartinfarct en hersentrombose.

2. Wat gebeurt er met Aspirine na inname langs de mond?

Aspirine wordt snel opgenomen via het slijmvlies van de maag en de eerste meters van de dunne darm, vooral door passieve opname van Aspirine (Acetylsalicylzuur). Concentraties van Aspirine in het bloed worden bereikt na 30 tot 40 minuten na de inname van klassieke Aspirine. Piekoncentraties in het bloed worden pas na 3 of 4 uur bereikt na inname van de zogenaamde "met een film omhulde" (enteric-coated) aspirinepreparaten (bv. Asaflow). Patiënten die Asaflow innemen en die om één of andere reden een snel effect moeten hebben ter preventie van een bloedplaatjesklonter, moeten deze Asaflow pillen kauwen in de mond voor ze in te slikken.



Ongeveer de helft van de ingeslikte dosis Aspirine komt ook daadwerkelijk in het bloed terecht bij klassieke Aspirine (minder en minder voorspelbare procenten in het geval van de "met film omhulde" preparaten Aspi-

rine). Aspirine blijft maar 15 tot 20 minuten in het bloedplasma. Het wordt in het lichaam snel afgebroken en geëlimineerd. Zijn anti-bloedplaatjeseffect blijft echter veel langer bestaan (minstens 24 uur zeer actief), en dit is het gevolg van een blijvende neutralisering van een stof in de bloedplaatjes (een zeer belangrijk enzyme), een enzyme dat door Aspirine wordt geïnactiveerd.

3. Hoe werkt Aspirine nu eigenlijk? (Moeilijk hoofdstukje; volgende hoofdstukken zijn gemakkelijker).

In de wand van de bloedplaatjes vinden zich bepaalde stoffen, zogenaamde fosfolipiden, en ook bepaalde andere stoffen zoals fosfolipasen. Fosfolipasen zijn in staat om als gevolg van verschillende stimuli (bv. een wondje) bepaalde componenten uit die fosfolipiden zoals het arachidonzuur vrij te stellen in de bloedplaatjes. Arachidonzuur wordt op zijn beurt omgezet tot prostaglandine H2 onder invloed van enzymen met als naam cyclooxygenase 1 en cyclooxygenase 2.

Als klassieke afkorting gebruikt men hiervoor COX 1 en COX 2.

Lage dosis Aspirine inhibeert selectief de COX 1, daar waar hoge dosis Aspirine niet alleen COX 1 maar ook COX 2 inhiberen.



Het is zo dat reeds zeer lage dosissen Aspirine (zo laag als 30 mg per dag) reeds efficiënt zijn om het aaneenkitten van bloedplaatjes te

voorkomen. Het aaneenkitten van bloedplaatjes wordt veroorzaakt door de hoger vermelde prostaglandine H2 die vrij komt uit arachidonzuur onder invloed van COX 1 en COX 2, en die op zijn beurt aanleiding geeft tot stoffen zoals tromboxane A2 die de klontervorming inzet.

Volwassen bloedplaatjes hebben enkel COX 1 op hun oppervlakte zitten en het is dus voldoende om lage dosis Aspirine te geven om die aaneenkleving van bloedplaatjes te voorkomen.

Lage dosis Aspirine geeft voor gevolg dat bloedplaatjes gedurende vele dagen minder goed aan elkaar kunnen kleven zodat een klont niet goed kan gevormd worden. Lage dosis Aspirine heeft geen effect op de bloeddruk, geen effect op de nierfunctie en interfereert niet met bloeddrukverlagende medicamenten.

Het remmen van COX 1 op de bloedplaatjes is dus voldoende om de anti-klontereffecten van lage dosis Aspirine te verklaren. Die anti-trombotische effecten zijn niet alleen het gevolg van het niet vrijkomen van tromboxane uit de bloedplaatjes, doch er worden als gevolg van lage dosis Aspirine ook minder inflammatoire "cytokines" (ontstekingsstoffen) gevormd op de plaats van een mogelijke klontervorming in het bloedvat, er worden ook minder vrije zuurstofradicalen gevormd, minder groeifactoren gevormd en minder allerhande eiwitten gevormd die bijdragen tot klontervorming.

4. Hoeveel milligram Aspirine per dag moet men nemen om het beste effect te hebben?

30 mg per dag Aspirine is voldoende om reeds binnen de week een totale blokkering te hebben van de bloedplaatjes tromboxaneproduktie, en dus voor een maximaal preventief effect tegen klontervorming in de bloedvaten. De meeste aspirinepreparaten die 75 tot 100 mg Aspirine bevatten overschrijden dus duidelijk de minimale effectieve dosis van 30 mg.

Daarenboven is het zo dat het risico op slokdarm-, maag- of dundarmbloedingen verhoogt met de dosis Aspirine. Een dosis van 75 tot 100 mg Aspirine verhoogt het risico op een maagdarmbloeding met ongeveer 2 x het normaal risico. Dit risico op maagdarmbloeding kan worden belangrijk verminderd door gelijktijdige inname van de zogenaamde zuurremmende medicamenten (bv. Omeprazole).

5. *Wisselwerking tussen Aspirine en andere medicamenten?*

Lage dosis Aspirine heeft geen effect op de bloeddruk gezien lage dosis Aspirine geen effect heeft op de loslating van bloeddrukverlagende stoffen zoals prostaglandines in de nieren. Er is geen interactie tussen lage dosis Aspirine en andere bloeddrukverlagende middelen zoals ACE-inhibitoren of diuretica.

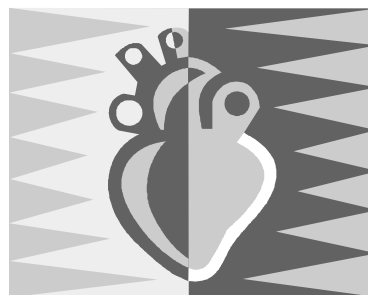
Het neutraliseren van COX 1 in de bloedplaatjes door lage dosis Aspirine kan worden tegengegaan door gelijktijdige inname van bepaalde niet-steroidale anti-inflammatoire middelen zoals Ibuprofen (Brufen) of Naproxene (Naprosyne). Anderzijds is er dan weer geen interactie tussen Aspirine lage dosis en Diclofenac (Voltaren).

6. *Efficiëntie en veiligheid van lage dosis Aspirine bij het voorkomen en behandelen van trombosen in slagaders bij hoog risicopatiënten:*

Wat verstaat men onder hoog risicopatiënten? Het betreft deze patiënten met een chronische angor pectoris (zuurstoftekort aan het hart door kransslagadervernauwing); patiënten met instabiele angor pectoris; patiënten met vroeger acuut myocardinfarct; patiënten met een vroegere hersentrombose of zogenaamde TIA (transit ischemic attack = een tijdelijke uitval van neurologische functies die binnen de 24 uur verdwijnen); patiënten met een ernstige meer dan 75 % arteria carotis vernauwing in de hals; patiënten met een vroegere hersentrombose; patiënten met voorkamerfibrillatie.

Bij bovenstaande hoog risicopatiëntengroep schommelt de laagst mogelijke effectieve dagelijkse dosis meestal tussen de 75 en de 160 mg Aspirine per dag. Uitzondering betreft de patiëntengroep met voorkamerfibrillatie waarbij 325 mg de in de literatuur bewezen laagst mogelijke effectieve dosis is.

Bij deze hoog risicopatiëntengroep slaagt een dagelijkse inname van een lage dosis Aspirine erin om het risico op niet-fataal hartinfarct te doen verminderen met 34 %, het risico op niet-dodelijke hersentrombose met 25 % te verminderen, en het risico op dood door een bloedvaten oorzaak op een andere plaats met ongeveer 17 % doen verminderen.



Lage dosis Aspirine voorkomt ongeveer 10 à 20 ernstige bloedvatenaccidenten al dan niet met fatale afloop, voor elke 1000 patiënten die met lage dosis Aspirine gedurende 1 jaar wordt behandeld.

Voor dezelfde 1000 patiënten die met lage dosis Aspirine gedurende 1 jaar worden behandeld, is er een verhoogd risico met 1 tot maximum 2 ernstige bloedingen per jaar.

De potentiële voordelen van lage dosis Aspirine zijn dus veel hoger dan de potentiële nadelen statistisch gezien.

Wel moet genoteerd worden dat het risico op een maagdarmbloeding verhoogt bij patiënten boven de 70 jaar, patiënten met een vroegere maagzweer, of patiënten die andere farmaca innemen die ook op de bloedstolling werken zoals bv. Ticlid, Plavix of Marcoumar.

Men is het er in de literatuur over eens dat wanneer een snel anti-trombotisch effect is vereist men best tussen de 160 en 200 mg per

dag neemt als Aspirinedosis om op te laden de eerste week, waarbij dan een onderhoudsdosis tussen de 75 en de 100 mg zeker voldoende is per dag.

*7. Efficiëntie en veiligheid van lage dosis Aspirine bij **laag** risicopatiënten.*

In deze laag risicogroep, (dus het betreft hier patiënten zonder angor pectoris, zonder hartinfarct, zonder vroegere CVA of TIA, zonder halsarteriestenosen en zonder voorkamerfibrillatie), is de efficiëntie van lage dosis Aspirine als preventivum voor bloedklontervorming in bv. hartbloedvaten of hersenbloedva-

ten veel minder duidelijk. Het risico op hartinfarct zou ongeveer met 30 % dalen doch het risico op een hersentrombose blijft ongeveer dezelfde wanneer men kijkt naar de bestudeerde mannen in de 5 grote reeds gepubliceerde trials (onderzoeken). Wat betreft de vrouwen is er één grote studie die aantoont dat Aspirine het risico op hersentrombose wel degelijk doet verminderen met 17 % doch waarbij het risico op een hartinfarct absoluut niet wordt verminderd. Mannen en vrouwen zijn dus niet gelijk in deze studie en waaraan dit ligt is nog niet helemaal duidelijk. Dit moet nog later verder worden uitgeklaard.