

'Aspirine moet je 's avonds laten slikken!'

In november promoveerde Tobias Bonten op zijn proefschrift *Time for aspirin. Blood pressure and platelet reactivity*. In een interview vertelt hij over zijn onderzoeksbevindingen die van belang zijn voor het werk van de huisarts.

Leuk, praktisch en simpel

'Al tijdens mijn coschappen wist ik dat ik huisartsgeneeskunde het leukst vond om te doen', vertelt Bonten op de vraag naar de voorgeschiedenis van zijn onderzoek. 'Maar ik wilde daarnaast nog iets anders, dus volgde ik een cursus over het doen van onderzoek. Die vond ik erg interessant en bovendien bleek de cursusleider al subsidie te hebben gekregen voor dit onderzoek. Ik heb dit dus als een soort hobby opgepakt. En ook dacht ik: als ik onderzoek ga doen, dan wil ik iets wat echt interessant is voor de huisarts. Dit onderwerp was dus een schot in de roos: leuk, praktisch en simpel.'

Bonten legde bij zijn onderzoek overigens geen aiotho-traject af. 'Ik heb eerst mijn onderzoek afgerond en begon pas daarna met de huisartsopleiding. Mijn onderzoek leende zich namelijk niet voor

een aiotho-traject. Er waren geen onderdelen waarbij ik moest wachten op uitslagen; als ik niets deed, dan lag het onderzoek meteen plat. Maar ik vond dat het wel rust gaf om het op deze manier te doen en het is prettig dat ik me nu volledig met de opleiding kan bezighouden.'

's Morgens of 's avonds aspirine?

Bonten deed twee cross-overonderzoeken; het grootste hiervan omvatte bijna driehonderd patiënten die gemiddeld zes jaar aspirine slikten ter voorkoming van hart- en vaatziekten. Bonten: 'Eerdere onderzoeken lieten zien dat de bloeddruk daalt als je 's avonds aspirine slikt in plaats van 's morgens, maar die onderzoeken waren verricht onder mensen die nog geen aspirine gebruikten. Uit mijn onderzoek kwam naar voren dat het 's morgens of 's avonds slikken geen verschil maakte bij mensen die met een reden al langer aspirine gebruikten. Dat ging tegen onze verwachtingen in.'

Heeft Bonten enig idee waarom het verwachte verschil niet zichtbaar was bij de patiënten die al langer aspirine gebruikten? 'Dat kan zijn omdat met het ouder worden de slagaderverkalking toeneemt en de bloedvaten dus stijver worden. Misschien dat het tijdsafhankelijke aspect van aspirine daardoor niet werkt zoals we dachten. Maar het kan ook komen doordat onze patiënten nog andere bloeddrukverlagers slikten waardoor aspirine niet meer zo'n sterk effect heeft.'

Geen aspirine voor alleen bloeddrukverlaging

Bonten wilde zien of zijn ideeën klopten en includeerde in een tweede onderzoeksdeel vijftig gezonde mensen die geen bloeddrukverlagers slikten. 'Ook bij hen was er geen verschil in bloeddrukverlaging tussen het 's morgens of 's avonds slikken van aspirine. Onafhankelijk van de mechanismen die daaraan ten grondslag liggen, is dat het belangrijkste voor huisartsen om te weten. Het betekent dat je geen aspirine moet voorschrijven alleen om de bloeddruk te verlagen; daarvoor zijn de bijwerkingen te ernstig.'

Heeft Bonten hiermee eerdere onderzoeken, die het positieve effect op de

bloeddruk van 's avonds genomen aspirine aantoonde, naar de prullenbak verwezen? 'Nee, natuurlijk zijn die onderzoeken geen "rommel", maar ze zijn verricht bij patiëntengroepen die voor ons niet klinisch relevant zijn, want wij geven geen aspirine aan gezonde mensen. Daar zijn ze bijvoorbeeld in Amerika minder terughoudend in.'

En betekenen deze uitkomsten ook dat Bonten geen voorstander is van de 'polypil' waarover zoveel discussie is geweest? 'Bij primaire preventie ben ik daar inderdaad geen voorstander van, want de balans tussen de bijwerkingen en voordelen van aspirine is dan niet goed. Je moet het dus niet voorschrijven als het niet echt nodig is. Maar ik ben wel degelijk voorstander van de polypil bij secundaire preventie.'

Gunstig effect op bloedplaatjesklontering

'Het effect van aspirine op de bloeddruk was mijn belangrijkste eindpunt', vervolgt Bonten. 'Maar ik deed ook een cross-overonderzoek naar het effect van aspirine op de bloedplaatjesreactiviteit, oftewel de neiging tot samenklontering van bloedplaatjes. Aspirine gaat die samenklontering namelijk tegen en voorkomt zo hersen- en hartinfarcten. In dit onderzoeksdeel includeerde ik de helft van de eerdergenoemde patiëntengroep plus nog veertien gezonde mensen.'

Bij de gezonde mensen mat Bonten de bloedplaatjesreactiviteit over de hele dag heen; bij de patiëntengroep mat hij die alleen tussen 6.00 en 12.00 uur 's morgens, omdat er dan een duidelijke piek is in het aantal infarcten én in de bloedplaatjesreactiviteit. Bonten: 'De gezonde mensen kregen twee weken 's ochtends en twee weken 's avonds aspirine, of vice versa, met daar tussenin een uitwasperiode. Van de patiëntengroep slikte 70% 's ochtends aspirine, de rest 's avonds; ook bij hen hebben we dat laten wisselen, maar dan gedurende drie maanden elk en zonder ingelaste uitwasperiode omdat dat onethisch zou zijn.'

Bloedplaatjes terug in de kooi...

Bij dit onderzoeksdeel bleek het wél beter om 's avonds aspirine te nemen. Bonten:



‘We verwachtten al dat het ’s avonds slikken van aspirine een gunstiger effect zou hebben, want de bloedplaatjesreactiviteit is ’s ochtends het hoogst en die neemt toe naarmate de aspirine langer geleden is ingenomen. Van nature neemt die reactiviteit al toe om 6.00 uur ’s morgens, dus terwijl je nog slaapt. Als je pas aspirine inneemt zodra je wakker wordt, is dat te laat; dan krijg je de bloedplaatjes niet meer terug in hun kooi. Dus ons idee was dat je aspirine moet innemen vóór je gaat slapen, omdat je dan de bloedplaatjesreactiviteit beter afremt. Dat bleek ook daadwerkelijk zo te zijn. Hieraan lag dus een logische gedachte ten grondslag, maar niemand had het ooit echt gemeten. Nu is dat aangetoond.’

Snelle vernieuwing en de oerman

De bevindingen van Bonten maakten vele reacties los. ‘Iedereen zegt steeds: “Waarom zou het tijdstip van inname uitmaken? Aspirine werkt toch zeven dagen?” Maar dan vraag ik altijd: “Waarom moet je het dan elke dag slikken?”, en dat maakt wel een beetje duidelijk hoe het werkt. Elke dag vernieuwt zich namelijk 10% van al je bloedplaatjes en aspirine verdwijnt heel snel uit je bloed. Na een dag zijn er dus alweer 10% nieuwe bloedplaatjes die niet worden afgeremd, en dat percentage is voldoende om een stolsel te vormen. We hebben nu eenmaal te veel bloedplaatjes in ons lichaam...’

Een van de stellingen bij het proefschrift vermeldt zelfs dat de oermens voordeel had bij die grote hoeveelheid actieve bloedplaatjes en dat er nu sprake is van een ‘evolutionaire paradox’. Kan Bonten dit uitleggen? ‘Als een man in de oertijd ging jagen en daarbij gewond raakte, had hij veel bloedplaatjes nodig om het bloeden te stoppen. Mannen met veel actieve bloedplaatjes hadden dus de beste overlevingskansen én waren ook degenen met de grootste kans om zich voort te planten! Maar voor de mens van nu is dat nadelig geworden.’

’s Avonds slikken is veilig

Een ander tegengeluid komt van degenen die vrezen dat er meer bijwerkingen zullen ontstaan als mensen de aspirine ’s avonds op een nuchtere maag slikken.

Bonten: ‘Ook dat hebben we onderzocht, maar het bleek in onze onderzoekspopulatie niet het geval. Misschien moet dat echter nog eens in een grotere patiëntengroep worden onderzocht. Maar met wat we nu weten zou mijn advies aan huisartsen zijn dat ze hun patiënten veilig kunnen omzetten op ’s avonds slikken, als ze dan maar wel even goed opletten dat er geen maagproblemen ontstaan.’

Een derde kritische noot komt van degenen die zich afvragen of de hartinfarcten die je ’s ochtends voorkomt, niet later op de dag alsnog zullen optreden. Bonten: ‘Dat is niet het geval. ’s Morgens zijn er nog meer piekende factoren in het lichaam: een stijging van de bloeddruk, van het cortisol en de adrenaline. Zulke pieken zie je niet op andere momenten van de dag. Als je dus de bloedplaatjesreactiviteit afremt, voorkom je daarmee niet alle infarcten want daar kunnen ook andere oorzaken aan ten grondslag liggen. Maar je verlaagt wel het aantal infarcten dat door bloedplaatjesreactiviteit ontstaat en die neemt in de loop van de dag niet meer toe.’

Bètablokkers eveneens gunstig

Een zijsprong in het onderzoek van Bonten was het effect van bètablokkers. ‘Deze mensen gebruiken veel verschillende medicijnen en de vraag was of ook die de bloedplaatjesreactiviteit beïnvloeden. Bètablokkers verlagen de adrenaline en bloedplaatjes hebben daar receptoren voor. Het leek mij dus logisch dat mensen die bètablokkers slikken een lagere bloedplaatjesreactiviteit hebben.’

Bonten glimlacht: ‘Het is voor onderzoekers altijd belangrijk om te kijken wat er al is gedaan voor je als een gek gaat meten aan je eigen patiënten... En ik vond diverse onderzoeken uit de jaren ’70! Maar die onderzoeken spraken elkaar tegen of ze waren te klein om er eenduidige conclusies uit te kunnen trekken. Ik heb al die onderzoeken nu bij elkaar kunnen optellen en zo ontstond alsnog duidelijkheid: inderdaad verlagen ook bètablokkers de bloedplaatjesreactiviteit. Geef je dus je hoogrisicopatiënten zowel bètablokkers als aspirine, dan is dat op twee fronten goed.’

De eigen spreekkamer

Wat kan de huisarts nu het best aan zijn patiënten adviseren? Bonten: ‘Wetenschappelijk gezien zijn we er nog niet helemaal uit, want we hebben nog niet bewezen dat het ’s avonds slikken van aspirine ook daadwerkelijk het aantal hartinfarcten verlaagt. Maar als praktiserend huisarts zou ik zeggen: ’s avonds slikken is mogelijk voordelig en in elk geval niet schadelijk, dus laat je patiënten dat maar doen. Zo ook laten we ’s avonds statines slikken omdat ’s nachts de meeste cholesterol wordt aangeemaakt, maar daarvan is evenmin ooit bewezen dat daardoor het aantal hartinfarcten afneemt.’

Na de promotie

De conclusies van het onderzoek lieten even flink wat stof opwaaien en de belangstelling voor Bonten was dan ook groot. ‘Het meest trots was ik toen de New York Times me benaderde, maar er waren ook interviews in America Today en op de BBC-radio. Ik had de onderzoeksresultaten in Dallas gepresenteerd en vervolgens nam iedereen het over: de Telegraaf en het Ontbijtnieuws, maar ook Koreaanse en Indiase kranten! Nu zakt die aandacht wat weg.’

En wat zijn de plannen van Bonten voor de toekomst? ‘Ik wil heel graag proberen het onderzoek voort te zetten, maar dan moet ik wel de financiering rond krijgen. Tot dusver is dat nog niet gelukt, maar ik ben ook betrokken bij de aanvraag voor vervolgonderzoek in Engeland. Verder zit ik nu in het tweede jaar van de opleiding. En tussendoor heb ik nog de opleiding tot epidemioloog gedaan; binnenkort volgt daarvan de registratie. Hoe dan ook ga ik in juni weer een onderzoek doen, ditmaal naar de relatie tussen overgewicht en longziekten. Ik moet daarvoor mijn opleiding anderhalf jaar onderbreken, maar ik heb er erg veel zin in. Ik zal dus wel betrokken blijven bij onderzoek, ook na mijn opleiding, want daarin zie ik steeds alleen maar leuke kansen!’ ■

Ans Stalenhoef