

Invloed van gecombineerde COX-1 en COX-2 inhibitie op plaatjesaggregatie in-vivo

Gepubliceerd: 04-12-2006 Laatste bijgewerkt: 09-05-2024

In dit onderzoek testen we of COX-2 inhibitie inderdaad tot versterkte plaatjesaggregatie leidt, en of dit gecompenseerd kan worden door ook COX-1 te inhiberen.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Pericardaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON30233

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Invloed van COX-2 inhibitie op plaatjesaggregatie in-vivo

Aandoening

- Pericardaandoeningen
- Embolieën en trombose

Synoniemen aandoening

thrombose, versterkte bloedstolling

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: aspirine, COX-2 inhibitie, plaatjesaggregatie, prostacycline

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De hoeveelheid aggregatie na toediening van de agonisten in de slang wordt in beide runs gekwantificeerd en met elkaar vergeleken

Secundaire uitkomstmaten

Ter vergelijking worden met een volbloed aggregometer de reacties op 2 en 5 μ M ADP gemeten.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Titel: Invloed van gecombineerde COX-1 en COX-2 inhibitie op plaatjesaggregatie in-vivo

Nadat eind 2004 de pijnstiller VIOXX van de markt gehaald werd omdat deze selectieve COX-2 remmer bij hartpatiënten de kans op een hartinfarct bleek te vergroten, is nog steeds onduidelijk hoe dit laatste veroorzaakt wordt (Wadman M - Nature 441,262, 2006). Selectieve COX-2 remmers verminderen de aanmaak van endotheliaal prostacycline, waarvan men op grond van in-vitro onderzoek aanneemt, dat het de plaatjesactiviteit remt, zonder dat het de COX-1-gemedieerde thromboxaanvorming in de bloedplaatjes, een belangrijke plaatjesagonist, tegengaat. Men vermoedt daarom wel dat selectieve COX-2 remmers tóch gebruikt zouden kunnen worden wanneer tegelijkertijd de thromboxaanvorming in de plaatjes geremd zou worden met een lage dosis aspirine.

Doel van het onderzoek

In dit onderzoek testen we of COX-2 inhibitie inderdaad tot versterkte plaatjesaggregatie leidt, en of dit gecompenseerd kan worden door ook COX-1 te inhiberen.

Onderzoeksopzet

Gezien de korte halfwaardetijd van prostacycline (ca 3 minuten) zal het effect van een verminderde prostacycline-aanmaak op plaatjesaggregatie alleen dan buiten het lichaam aantoonbaar zijn als de meting gedaan wordt binnen enkele minuten nadat het bloed het lichaam verlaat. Wij hebben een opstelling ontwikkeld waarmee de plaatjesreactiviteit continu getest kan worden, binnen 15 seconden nadat het bloed het lichaam verlaten heeft. Bij de proefpersonen wordt door een geoefend persoon in de vena antecubita een steriele canule aangebracht, waaruit eerst bloed opgevangen voor bepaling van thromboxaan en prostacycline, voor bloedceltellingen en voor klassieke in-vitro aggregatie-metingen. Hierna wordt op de canule een steriel slangetje aangesloten met aan het andere einde een driewegkraantje, vóórgevuuld met steriel gehepariniseerd fysiologisch zout.

Op het genoemde kraantje wordt een slang aangesloten die dmv een rolerpompje het bloed naar het meetcapillair voert. Vóór de pomp kunnen de plaatjesagonisten via een stukje dikwandig siliconenslang aan het bloed toegevoegd worden. De plaatjes kunnen gedurende 20 seconden aggregeren vóór zij het meetcapillair passeren (Dit is dus veel korter dan de 6 minuten bij de klassieke in-vitro meting en vereist hogere concentraties van de agonisten). Op het driewegkraantje wordt tevens een slang aangesloten voor het heparine-infuus, dat moet voorkómen dat bloed in het meetcircuit stolt. Vanaf het meetcapillair stroomt het bloed door een slang waarin een flowprobe is opgenomen om de bloedstroomsnelheid te meten. Het bloed wordt opgevangen in een EDTA-oplossing. Alle slang-onderdelen zijn nieuw en gecoat met albumine. Zij zijn gevuld met steriel gehepariniseerd fysiologisch zout.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Na koppeling van de proefpersoon aan het meetsysteem wordt de pomp gestart en op een snelheid van 2 ml/min gezet. Een drukmanchet (15 tot 30 mmHg) op de bovenarm voorkomt eventuele terugstroom van het bloed en garandeert een continue bloedafname. Aggregatie wordt uitgelokt door toevoeging van ADP in eindconcentraties oplopend van 10 naar 50 μM , steeds gedurende 2 minuten. Tijdens het infuus van 30 μM ADP wordt een ml bloed opgevangen voor thromboxaan-meting. Hierna wordt, weer voor 2 minuten, een adrenaline-infuus gegeven met als einconcentratie: 20 μM . Proefpersoon wordt losgekoppeld en de canule plus het slangetje met driewegkraan geflushed met steriel fysiologisch zout. Hierna krijgt hij een tabletje aspirine (500 mg) in jus 'd orange. Na ca 45 minuten wordt de proefpersoon weer aangekoppeld aan een vernieuwd systeem en volgt de 2e run, die gelijk is aan de 1ste run.

Inschatting van belasting en risico

De proefpersoon zit ongeveer 2 maal 45 minuten in het experiment. Er lijkt geen risico aanwezig.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

Van der Boechorststraat 7
1081 BT Amsterdam
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

Van der Boechorststraat 7
1081 BT Amsterdam
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

gezonde mannen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Gebruik van geneesmiddelen, roken, overgevoeligheid voor aspirine

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 01-09-2006

Aantal proefpersonen: 20

Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: aspirine

Generieke naam: acetylsalicylzuur

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2006-006352-35-NL
CCMO	NL14760.029.06