

Effect van aspirine inname *s ochtends of *s avonds op het 24uurs ritme van bloedplaatjes activiteit

Gepubliceerd: 27-06-2013 Laatst bijgewerkt: 23-04-2024

Het doel van dit project is om te onderzoeken of de piek in klonterneiging van bloedplaatjes (trombocyten aggregatie) in de ochtend verlaagd kan worden door aspirine *s avonds in te nemen in plaats van *s ochtends.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Plaatjesaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON38423

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Aspirine ochtend of avond: 24uurs ritme van bloedplaatjesactiviteit

Aandoening

- Plaatjesaandoeningen
- Myocardaandoeningen
- Arteriosclerose, stenose, vaatinsufficiëntie en necrose

Synoniemen aandoening

verstopping van slagaderen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: nederlandse hartstichting

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: 24uurs ritme, aspirine, chronotherapie, plaatjes activiteit

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

trombocyten aggregatie gedurende 24uurs, gemeten met de VerifyNow Aspirine

Assay (Accumetrics, San Diego, CA, USA)

Secundaire uitkomstmaten

Bloedplaatjes functie en factoren in de coagulatie cascade

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hart-en vaatziekten (HVZ) veroorzaken 47% van alle sterfte in Europa¹. Een lage dosis aspirine (carbasalaatcalcium of acetylsalicylzuur) is de hoeksteen in de behandeling van HVZ: het verlaagt het risico op een recidief met 25%². Daarmee is het een van de meest effectieve geneesmiddelen die we kennen. In Nederland staat aspirine op nummer 3 in de top 10 van meest voorgeschreven geneesmiddelen, met 6.7 miljoen voorschriften in 2013. De werking van aspirine berust op het remmende effect op de bloedplaatjes (trombocyten). Meer specifiek remt aspirine het enzym cyclo-oxygenase-1 (COX-1) in de trombocyten, waardoor deze niet meer in staat zijn om het activerende eiwit tromboxane A2 te produceren. Hierdoor wordt de klonterneiging (trombocyten-aggregatie) van trombocyten geremd, waardoor de kans op het ontstaan van een stolsel afneemt. Deze remming is irreversibel voor de gehele levensduur van de trombocyt (7-10 dagen)⁴. Toch moet aspirine elke dag worden ingenomen, omdat dagelijks ongeveer 10% van de trombocyten worden vernieuwd⁵. Ook is bekend dat de trombocyten-aggregatie een 24uurs ritme volgt, met een piek in de ochtenduren. Deze piek valt samen met de piek in het optreden van HVZ van 6-12uur *s ochtends⁶. De verhoogde activiteit van trombocyten in de ochtenduren draagt dus bij aan de piek in het optreden van HVZ in de ochtend. Na inname van aspirine remt het de trombocyten die op dat moment aanwezig zijn in het bloed en wordt binnen 30 minuten weer afgebroken en uitgescheiden uit het lichaam. Alle trombocyten die daarna worden aangemaakt zijn dus ongeremd door aspirine. De meeste mensen nemen aspirine *s ochtends in. Dit betekent ook dat *s ochtends, vlak voor inname van aspirine, ongeveer 10% van de trombocyten ongeremd zijn door aspirine. Dit zijn de nieuw aangemaakte jonge trombocyten,

waarvan bekend is dat deze ook actiever zijn dan de *oude* trombocyten⁷. Deze jonge ongeremde trombocyten dragen dus bij aan de piek in trombocyten aggregatie in de ochtend, ook tijdens dagelijkse inname van aspirine. Recent onderzoek toonde ook aan dat, bij aspirine inname in de ochtend, de trombocyten aggregatie de volgende ochtend (vlak voor inname van de volgende aspirine) onvoldoende geremd werd in 25% van de patiënten die dagelijks aspirine slikten⁸. Dit terwijl juist in de ochtenduren een optimale remming van de trombocyten gewenst is. Een manier om de remming van trombocyten in de ochtend te verbeteren is wellicht door aspirine *s avonds in te nemen in plaats van *s ochtends⁹. Dit omdat de remmende werking van aspirine pas optreedt als de piek in trombocyten aggregatie in de ochtend al plaatsvindt. Inname van aspirine in de ochtend komt dus *te laat* om deze piek voor te zijn. Bij inname van aspirine in de avond worden alle trombocyten die op dat moment aanwezig zijn geremd. Er zijn dan minder ongeremde trombocyten aanwezig tijdens de ochtenduren. Dit zou kunnen zorgen voor een verlaging van de piek in trombocyten aggregatie in de ochtend en daarmee mogelijk ook voor een verlaging van het optreden van HVZ in de ochtend. Of de ochtendpiek van trombocyten aggregatie verlaagd kan worden door aspirine *s avonds in te nemen in plaats van *s ochtends is nog niet eerder onderzocht. Deze simpele interventie (inname *s avonds in plaats van *s ochtends) zou de werking van aspirine verder kunnen verbeteren voor de miljoenen patiënten die dagelijks aspirine innemen ter preventie van HVZ.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit project is om te onderzoeken of de piek in klonterneiging van bloedplaatjes (trombocyten aggregatie) in de ochtend verlaagd kan worden door aspirine *s avonds in te nemen in plaats van *s ochtends.

Onderzoeksopzet

Wij maken gebruik van een cross-over opzet. Elke proefpersoon gebruikt in willekeurige volgorde 2 weken aspirine (80mg) *s ochtends en 2 weken *s avonds, met daartussen een uitwas periode van 4 weken. Deze uitwasperiode hebben wij ingebouwd om het effect van aspirine inname in de eerste 2 weken helemaal te laten uitwerken voordat proefpersonen starten met inname in de laatste 2 weken. Aan het eind van elke periode van 2 weken worden proefpersonen 24 uur lang opgenomen om het 24 uren ritme van trombocyten aggregatie te meten. Zoals gebruikelijk bij studies naar 24 uren ritmen wordt de trombocyten aggregatie tijdens deze 24 uur om de 3 uur gemeten. Bij deelnemers wordt aan het begin van de dag een intraveneuze catheter ingebracht, zodat bloedafname kan plaatsvinden zonder om de 3 uur te prikken.

Onderzoeksproduct en/of interventie

aspirine 80mg 's ochtends (2 weken) aspirine 80mg 's avonds (2 weken)

Inschatting van belasting en risico

Belasting: proefpersonen vullen gedurende het onderzoek 3 maal een vragenlijst in. Verder worden proefpersonen na 2 en na 6 weken opgenomen in het ziekenhuis, waar zij 25uur verblijven. Tijdens deze opname zal er elke 3 uur bloed worden afgenomen uit een intraveneuze catheter in de arm.

Risico: proefpersonen gebruiken 2 maal 2 weken lage dosis aspirine 80mg. Met dit geneesmiddel is veel ervaring en de bijwerkingen zijn bekend. Meest voorkomende bijwerkingen zijn: irritatie van het maagslijmvlies, langere bloedingstijd. Het risico op een ernstige maagbloeding en andere bloedingen is zeer laag, in een recente meta-analyse werd een incidentie van 0.53 per 10.000 persoonsjaren gerapporteerd.

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333 ZA
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333 ZA
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)

- gezond
- leeftijd >18jr
- mogelijkheid tot geven van informed consent

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- chronische ziekte
- gebruik van andere medicatie
- voorgeschiedenis van: grote bloedingen, bloedingsziekten of stollingsafwijkingen, hart-en vaatziekten, kanker
- allergie voor salicylaten (aspirine)
- trombocyten getal < 150 * 10⁹/L
- VerifyNow Aspirin Reaction Units <550 ARU
- roken
- nachtwerk in de afgelopen 2 maanden
- extreme chronotypes, gedefinieerd als regelmatig (>2dagen/week) naar bed <22uur of >24uur en/of opstaan <6uur of >9uur
- zwangerschap

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	01-08-2013
Aantal proefpersonen:	12
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	acetylsalicylzuur
Generieke naam:	aspirine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-06-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-07-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

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	EUCTR2013-001410-16-NL
CCMO	NL44378.058.13

Resultaten

Einddatum onderzoek:	01-03-2014
Totaal aantal deelnemers:	14