

Een dubbel-blind, gerandomiseerd, placebo gecontroleerd, four way cross-over onderzoek om de effecten van metoclopramide op centrale vasopressine afgifte en HPA-as activatie te onderzoeken.

Gepubliceerd: 05-03-2007 Laatste bijgewerkt: 08-05-2024

Primair1. Vaststellen van het effect van MCP op de afgifte van plasma AVP en gevolglijke ACTH en cortisol secretie in de aanwezigheid van een 5HTP-challenge.2. Vaststellen van het effect van MCP op de afgifte van plasma AVP en gevolglijke ACTH en...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Stemmingsstoornissen en -afwijkingen NEG
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON31221

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Effecten van metoclopramide op vasopressine en HPA-as.

Aandoening

- Stemmingsstoornissen en -afwijkingen NEG

Synoniemen aandoening

depressie, unipolaire depressie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Centre for Human Drug Research

Overige ondersteuning: Akzo Nobel (Organon) Orion Pharma, Centre for Human Drug Research

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: challenge test, HPA as, metoclopramide, vasopressine

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Farmacodynamische parameters:

1. plasma ACTH;
2. plasma totale en vrije cortisol
3. speeksel cortisol;
4. plasma vasopressine;
5. serum prolactine;
6. Symptom Check List, somatisatie subschaal (SCL-90-SOM);
7. Bond and Lader Visual Analogue Scales (VAS) voor alertheid, stemming, kalmte en misselijkheid.

Farmacokinetische parameters:

1. plasma metoclopramide;
2. plasma 5-HTP.

Uitkomstmaten van het onderzoek

Primaire uitkomsten:

1. Effect van metoclopramide op plasma AVP afgifte en neuroendocriene respons

2 - Een dubbel-blind, gerandomiseerd, placebo gecontroleerd, four way cross-over ond ... 23-06-2025

in cortisol en ACTH (gemiddelde tijdsprofielen) in de aanwezigheid van de 5-HTP-challenge.

2. Effect van metoclopramide op plasma AVP afgifte en neuroendocriene respons in cortisol en ACTH (gemiddelde tijdsprofielen) in de afwezigheid van de 5-HTP-challenge.

3. Effect van MCP gecombineerd met de 5-HTP challenge versus de gecombineerde effecten van de afzonderlijke 5-HTP en MCP challenges (gemiddelde tijdsprofielen).

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomsten:

1. Effect van MCP op de afgifte van plasma prolactine in de aanwezigheid en afwezigheid van de 5-HTP challenge (gemiddelde tijdsprofielen).

2. Effect op plasma AVP afgifte door 5-HTP challenge (gemiddelde tijdsprofielen).

3. Effecten van MCP, 5-HTP/CBD/granisetron en 5-HTP/CBD/granisetron met MCP op plasma AVP afgifte.

4. Concentratie-effect relaties voor AVP, ACTH, prolactin, serum cortisol, speeksel cortisol voorfor MCP, 5-HTP/CBD/granisetron, 5-HTP/CBD/granisetron and MCP respectively.

5. PK-PD of metoclopramide.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Depressie is een ernstig invaliderende medische ziekte en wordt gekenmerkt door anhedonie, depressieve stemming, angst, cognitieve stoornis, lichamelijke klachten, psychomotor vertraging of agitatie en een verhoogd suicide risico. Depressie kan worden geconceptualiseerd als een disregulatie van de fysiologische respons op stress. Onderzoek van een gestoorde regulatie van de hypothalamus-hypofyse-bijnier (HHB of HPA) as, is daarom een van de meest belangrijke onderzoeksstrategieën naar depressie op dit moment. Verhoogde activiteit van arginine-vasopressin (AVP) zou een rol kunnen spelen in sommige subtypes van depressie. AVP speelt samen met corticotrophin-release hormone (CRH) een centraal regulerende rol in de HPA-as. Zij treden synergistisch op en stimuleren de afgifte van adrenocorticotropin (ACTH) op niveau van de hypofyse, wat gevolgtijk de bijnier aanzet tot cortisolproductie.

Recentelijk onderzoek heeft gesuggereerd dat AVP mogelijkerwijs betrokken is bij de pathogenese van melancholische depressie, als enerzijds directe of anderzijds indirecte rolspeler in de HPA-as. Voorts, hebben studies uitgevoerd met desmopressine (een synthetische analogon van vasopressine), aangetoond dat de primaire HPA-as regulatie door CRH wordt overheerst door AVP ivm upregulatie van de V3 vasopressine receptor (V3-R) tijdens depressie. Dus zou het ontwikkelen van een V3-R-antagonist als antidepressivum een effectieve manier kunnen zijn om deze ernstige vormen van depressie te behandelen. De ontwikkeling van zulke V3-R-antagonisten kunnen baat hebben bij een betrouwbare functietest van de vasopressinerge aansturing en de effecten hiervan op de HPA-as bij de mens. Een dergelijke functietest zou gebruikt kunnen worden om verstoorde vasopressinerge aansturing bij verschillende patientengroepen te karakteriseren. Ook kunnen de effecten van geneesmiddelen die op dit systeem ingrijpen onderzocht worden bij gezonde vrijwilligers en patienten. Het doel van dit onderzoek is om een challenge test te ontwikkelen met AVP-bemiddelde HPA-as activatie als objectieve biomarker. Het is aangetoond dat het anti-emeticum, de D2-receptor antagonist metoclopramide (MCP), ook AVP-afgifte uit de hypothalamus en/of de hypofyse stimuleert zoals perifeer in het plasma gemeten. De precieze mechanisme is echter niet helemaal duidelijk.

AVP is een fysiologische co-activator van de HPA-as, en wordt daarom verwacht effect te hebben in de aanwezigheid van een (endogene) CRH-stimulus. Onder fysiologische omstandigheden, varieert de endogene release van CRH noemenswaardig, afhankelijk van circadiane invloeden en omgevingsgebonden stressfactoren. Meeste onderzoeken met gezonde vrijwilligers vinden in de late ochtend plaats, wanneer HPA-as activatie significant minder is dan gedurende de vroege ochtenuren. Onder deze omstandigheden wordt verwacht dat AVP afgifte door MCP alleen tot gedeeltelijke ACTH afgifte zal leiden, wat een relatief klein neuro-endocriene respons met grote variabiliteit tot gevolg zal hebben. Recente experimenten met systemische doseringen van desmopressine (dDAVP), lieten aanwijzingen zien dat vasopressinerge ACTH-release beperkt is wanneer endogene HPA-as-activiteit laag is. Hogere dDAVP doseringen waren niet mogelijk in verband met de bekende systemische cardiovasculaire - and stollingseffecten. Het is dus denkbaar dat hogere AVP spiegels op niveau van de hypofyse hadden

kunnen leiden tot meer omvangrijke ACTH/cortisol response. Desalniettemin, konden noemenswaardig hogere toenames worden bereikt met een recentelijk ontwikkelde 5HTP-challenge test. Van het combineren van endogene AVP met de 5HTP-challenge wordt verwacht dat een grotere en meer reproduceerbare toename in ACTH- en cortisol afgifte kan worden bereikt dan met alleen AVP.

Doel van het onderzoek

Primair

1. Vaststellen van het effect van MCP op de afgifte van plasma AVP en gevolglijke ACTH en cortisol secretie in de aanwezigheid van een a 5HTP-challenge.
2. Vaststellen van het effect van MCP op de afgifte van plasma AVP en gevolglijke ACTH en cortisol secretie in de afwezigheid van een a 5HTP-challenge.
3. Vaststellen of het effect van MCP gecombineerd met de 5HTP-challenge groter is dan de gecombineerde effecten van de afzonderlijke 5-HTP en MCP challenges.

Secundair

1. Vaststellen van het effect van MCP op de afgifte van plasma prolactine in de aan- en afwezigheid van een 5HTP-challenge.
2. Vaststellen of de serotonerge 5-HTP-challenge ook tot plasma AVP afgifte kan leiden.
3. Vaststellen welk effect deze challenges op speekselcortisol hebben.
4. Vaststellen van de concentratie-effect-relatie voor de farmacodynamische (neuroendocriene) responses.

Onderzoeksopzet

Dubbel blind, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd, four-way cross-over onderzoek.

Inschatting van belasting en risico

Risico:

5-HTP

Single-dose orale toediening van 5-HTP mag leiden tot kortdurende misselijkheid, braken, hartkloppingen en duizeligheid.

Carbidopa

Er worden geen bijwerkingen van korte termijngebruik van carbidopa verwacht. hoewel de bijwerkingen van 5-HTP kunnen worden versterkt.

Granisetron

Granisetron kan leiden tot hoofdpijn, obstipatie, diarree en sedatie.

Metoclopramide (MCP)

Metoclopramide kan sufheid, acute extra-piramidale bijwerkingen (EPS), angstigheid en of verhoogde absorptie of verminderde biologische beschikbaarheid van andere oraal toegediende middelen veroorzaken in verband met een pro-kinetisch effect op de maagdarmkanaal. Lange termijn gebruik kan leiden tot tardieve dyskinesie, depressie en erectiestoornis.

Middel-middel interacties:

MCP en granisetron samen kunnen sedatie en onderdrukking van het centraal zenuwstelsel in de hand werken. Geen andere farmacokinetische of farmacodynamische middel-middel effecten voor de combinatie 5-HTP; CBD; MCP; granisetron zijn bekend.

Zeldzame bijwerkingen:

De volgende zeldzame bijwerkingen zijn vermeld in het verleden:

- Matheid en depressieve stemming bij 5-HTP.
- Allergische reacties (varierend van rash tot anafylaxie) of passagere verhoging van serum transaminases bij gebruik van granisetron.
- Hypotensie en depressie bij i.v. gebruik van metoclopramide.

Antidotum:

2mg granisetron p.o. additioneel voor excessieve misselijkheid en braken.

Metoclopramide-geïnduceerde acute EPS (bv. acute dystonie) zal behandeld worden met een anti-cholinergicum bv. biperideen hydrochloride oraal of i.m. toegediend, afhankelijk van de ernst van eventuele EPS.

Belasting:

1. geen koffie/thee/chocolade tijdens elke onderzoeksdag;
2. roken niet toegestaan tijdens elke onderzoeksdag;
3. geen alcohol 24 uur voor en tijdens elke onderzoeksdag;
4. geen excessieve lichamelijk activiteit (bv. sporten) 48 uur voor en tijdens elke onderzoeksdag;
5. geen tandenpoetsen op de ochtend van elke onderzoeksdag;
6. tryptofaan-arm dieet tijdens elke onderzoeksdag, alleen water drinken en geen fruit eten;
7. 4,5 uur zittend op bed blijven om basale activiteit HPA-as tot minimum te beperken.

Contactpersonen

Publiek

Centre for Human Drug Research

Zernikedreef 10
2333 CL Leiden
Nederland

Wetenschappelijk

Centre for Human Drug Research

Zernikedreef 10
2333 CL Leiden
Nederland

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)

Leeftijd 18-45 jaar;
Ertoe in staat om Informed Consent Form voor de screening te ondertekenen;
Ertoe in staat om af te zien van alle (methyl)xanthines (bijv. koffie, thee, cola, chocolade) vanaf 22u00 voor en tijdens elke onderzoeksdag;
Ertoe in staat om af te zien van alcoholgebruik vanaf 24 uur voor en tijdens elke onderzoeksdag;
Ertoe in staat om af te zien van extreme lichamelijke activiteit vanaf 48 uur voor en tijdens elke onderzoeksdag;
Geen gestoorde dag/nachtritme door bv. ploegendiensten of reizen over tijdzones heen binnen 3 weken voor de eerste dosering;
Geen gebruik van receptmedicatie (vooral psychotropica) binnen 2 weken voor de eerste dosering, behalve paracetamol en bepaalde huidpreparaten (oordeel van onderzoeksarts);
Gemiddeld dagelijks alcoholgebruik van minder dan 4 eenheden alcohol, of gemiddeld minder dan 6 eenheden per consumptie-episode.;
Gemiddeld gebruik van minder dan 4 eenheden (methyl)xanthines (bv. koffie, thee, cola,

chocolade);

Roken van minder dan 5 sigaretten per dag;

Geen recreatieve gebruik van metamfetamine, MDMA of *ecstasy*, momenteel of in het verleden;

Geen allergische reactie op geneesmiddelen in het verleden.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Body mass index (BMI) van minder dan 18 of meer dan 28 en een gewicht van minder dan 60 kg;

(Voorgeschiedenis van) lichamelijke of psychische ziekte zoals vastgesteld middels anamnese, lichamelijk en laboratoriumonderzoek, ECG en metingen van hartslag en bloeddruk;

Klinisch significante long-, hart-, nier-, lever-, neurologisch (inclusief epilepsie), endocrinologisch of maag-darm lijden;

Voorgeschiedenis van bewegingsstoornis (inclusief bewegingsstoornis door D-antagonisten);

Vorige of huidige klinisch significante DSM-IV psychiatrische stoornis en/of middelenmisbruik, gediagnosticeerd door huisarts of psychiater;

Ouders, kinderen, broers/zussen met een psychiatrische stoornis gediagnosticeerd door huisarts of psychiater;

Gebruik van drugs binnen twee weken voorafgaand aan screening;

Positieve drug screen (morfine, benzodiazepines, cocaine, amfetaminen, THC,

Metamfetamines, MDMA) of alcohol screen tijdens screening en/of opname;

Bloeddonatie binnen 90 dagen voorafgaand aan eerste dosering;

Deelname aan geneesmiddelonderzoek binnen 90 dagen voorafgaand aan de eerste dosering, of deelname aan meer dan 4 onderzoeken in het voorafgaande jaar;

Positieve uitslag op hepatitis B surface antigen of hepatitis C antilichamen;

Positieve uitslag op HIV 1/2 serologie

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland
Status: Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum: 27-03-2007
Aantal proefpersonen: 12
Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Kytril
Generieke naam: granisetron
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Levotonine
Generieke naam: 5-hydroxytryptofaan (oxitriptan)
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Primperan
Generieke naam: metoclopramide
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Sinemet
Generieke naam: carbidopa/levodopa
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 05-03-2007
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO
Datum: 01-05-2007
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-07-2007

Soort: Amendement

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	EUCTR2006-005907-32-NL
CCMO	NL16525.058.07