

Een dubbel-blind, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd, cross-over, single center onderzoek om de effecten van desmopressine (dDAVP) en CRH op de hypofyse-bijnier-as (HPA- of stress-as) bij gezonde vrijwilligers vast te stellen vast te stellen.

Gepubliceerd: 12-11-2007 Laatste bijgewerkt: 10-05-2024

Primaire doelen: 1) Beschrijven van de PD effecten van een 100 µg hCRH injectie op plasma ACTH and serum cortisol, met en zonder injectie van 10 µg dDAVP 2 uur eerder. Onderzoek van de PK-PD verhouding (*Block B*). De uitkomst zal worden gebruikt om...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON31986

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CRH en dDAVP effecten op HPA-as

Aandoening

- Stemmingsstoornissen en -afwijkingen NEG

Synoniemen aandoening

depressie en stress-as

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Organon Nederland BV

Overige ondersteuning: Bedrijven

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: challenge test, CRH, desmopressine, gezonde vrijwilligers, HPA-as

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Farmacokinetiek:

1. dDAVP
2. humaan CRH

Farmacodynamiek:

1. ACTH
2. totale en vrije cortisol

Secundaire uitkomstmaten

1. evaluatie van de veiligheid van dDAVP en hCRH injecties
2. bewaren van DNA afkomstig uit bloed, voor gebruik bij toekomstig onderzoek naar associaties tussen genotype en de farmacokinetische, farmacodynamische en veiligheidskenmerken verkregen uit dit onderzoek
3. afnemen van vragenlijsten voor stemming, angstniveau en persoonlijkheidskenmerken voor toekomstige analyse van de relatie van deze factoren met HPA-as sensitiviteit.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Arginine vasopressine (AVP) is samen met Corticotrophin-Releasing Hormone (CRH) een van de hoofdregulatoren van de hypothalamus-hypofyse-bijnier (HPA) as. HPA-as hyperactiviteit is een belangrijke biologische afwijking gevonden bij de depressieve stoornis (Barden et al, 1995), in het bijzonder bij patiënten met melancholische depressie. Veel patiënten lijken ook slecht te reageren op de beschikbare antidepressiva (Dinan et al, 1994). AVP en CRH spelen een synergistische rol in adrenocorticotrophic (ACTH) afgifte uit de hypofyse en gevolglijke cortisol afgifte uit de bijnier. AVP op zichzelf is een zwakke stimulus voor ACTH afgifte, maar versterkt de stimulatorische effecten van CRH. Bij depressie wordt volgehouden hypercortisolemie gevonden en lijkt AVP hierbij een rol te spelen (Von Bardeleben et al, 1988). Dinan et al. heeft waargenomen dat een verlaagde sensitiviteit voor CRH bij depressie kan worden verminderd door CRH met desmopressin (dDAVP), -een synthetische vorm van AVP, te combineren. Dit suggereert dat HPA-as regulatie bij depressie verschuift primaire CRH regulatie naar predominante AVP regulatie (Dinan et al, 1999, Dinan et al, 2004). De vasopressine 3* (V3) receptor (wat ook wel als de V1b receptor bekendstaat) is de hoofdbindingsplaats van AVP op de hypofyse. Daarom zou een V3 receptor antagonist HPA-as regulatie kunnen normaliseren en een therapeutisch effect kunnen hebben bij een deel van de depressieve patiënten.

Organon ontwikkelt momenteel potentiële V3-receptor-antagonisten. 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 patiënten. Op basis van de literatuur lijkt het toedienen van de synthetische AVP analogon dDAVP, gecombineerd met CRH, als functietest voor dit doel het meest belovend.

Het ontwikkelen en valideren van een dergelijke functietest (bij wijze van cross-validatie) zal eerst bij een gezonde populatie worden uitgevoerd (normale HPA-as functie - gezonde vrijwilligers) en vervolgens bij een positieve* populatie (HPA-as hyperactiviteit bij patiënten met een verhoogde AVP activiteit bv. melancholische depressie Dinan et al, 1999; Dinan et al, 2004). De optimale functietest zal in dit geval in staat zijn melancholische depressie van gezonde vrijwilligers te onderscheiden.

In Organon 291002 *Part I*, werden zowel ACTH en cortisol afgifte als veiligheid tijdens een oplopend infuus en bolus injectie met dDAVP onderzocht. De data uit dit onderzoek en de data uit de literatuur (Dinan et al. 1999,

2004) wezen echter erop dat een functietest bestaand uit alleen dDAVP de gezonde vrijwilligers en depressieve patienten met AVP hyperactiviteit niet voldoende van elkaar zou kunnen onderscheiden. CRH kan daarom gebruikt worden om een dergelijke functietest te optimaliseren.

De test kan op 2 manieren geoptimaliseerd worden:

(1) AVP en CRH spelen een synergistische rol bij de afgifte van ACTH uit de hypofyse en gevolglijke afgifte van cortisol uit de bijnier. Theoretisch kan een relatief CRH-gebrek dDAVP weerhouden van het uitoefenen van een maximaal effect. Additie van een kleine hoeveelheid CRH tegelijk met dDAVP zou daarom de variabiliteit in ACTH/cortisol respons tijdens een dDAVP functietest kunnen verkleinen. Door variabiliteit te verkleinen, kan het onderscheidingsvermogen van een dergelijke functietest worden vergroot.

(2) In plaats van een simultane functietest (dDAVP gecombineerd met een kleine hoeveelheid CRH) kan een onderscheidende functietest ook bestaan uit dDAVP en een (hoge) dosering CRH toegediend op twee verschillende tijdstippen. De ACTH/cortisol afgifte door deze twee onderdelen van een functietest kan vervolgens ook gebruikt worden om de HPA as functie van gezonde vrijwilligers en depressieve patienten van elkaar te onderscheiden.

Het huidige protocol zal data verschaffen waarmee deze hypothesen kunnen worden onderzocht.

Doel van het onderzoek

Primaire doelen:

- 1) Beschrijven van de PD effecten van een 100 µg hCRH injectie op plasma ACTH and serum cortisol, met en zonder injectie van 10 µg dDAVP 2 uur eerder. Onderzoek van de PK-PD verhouding (*Block B*). De uitkomst zal worden gebruikt om een optimale (bolus) dosering van hCRH vast te stellen voor toekomstig gebruik in een functietest bestaande uit dDAVP gevolgd door hCRH (*Block A*).
- 2) Beschrijven van de PD effecten van dDAVP gecombineerd met verschillende hoeveelheden hCRH op plasma ACTH en serum cortisol. Onderzoek van de PK-PD verhouding. De uitkomst zal worden gebruikt om vast te stellen of additie van een kleine hoeveelheid hCRH de variabiliteit van ACTH/cortisol kan verkleinen wanneer 10 µg dDAVP wordt toegediend. Verder zal worden onderzocht hoe gemiddelde (maximum) ACTH/cortisol response verandert wanneer 10 µg dDAVP samen met kleine hoeveelheden hCRH wordt toegediend (*Block B*).
- 3) Beschrijving van PK van dDAVP en hCRH.

Secondary objectives:

- 1) evaluate the safety of dDAVP and hCRH injections
- 2) to bank DNA, extracted from blood samples, for future association studies of genotype with the pharmacokinetic, pharmacodynamic and safety characteristics obtained in this trial
- 3) to obtain results of questionnaires on mood, anxiety state and personality

structure for future analysis of these psychological characteristics in relation to HPA axis sensitivity.

Onderzoeksopzet

Dubbel-blind, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd, cross-over

Inschatting van belasting en risico

Het experiment maakt gebruik van bekende geneesmiddelen die al veelvuldig zijn onderzocht en waarvan bekend is dat de risico's gering zijn. De belasting voor de deelnemers bestaat met name uit bloedafnames en vochtrestrictie. De bloedafnames blijven binnen de normen van de bloedbank en zijn derhalve van geringe belasting.

Contactpersonen

Publiek

Organon Nederland BV

Molenstraat 110
5342 CC Oss
Nederland

Wetenschappelijk

Organon Nederland BV

Molenstraat 110
5342 CC Oss
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)

1. Leeftijd 18 - 45 jaar tijdens keuring;
2. Body mass index (BMI) 18-28 kg/m² ;
3. (Voorgeschiedenis van) fysieke en mentale gezondheid vastgesteld middel anamnese, lichamelijk en laboratorium onderzoek, ECG en bloeddruk/hartslagmetingen;
4. Ertoe in staat zijn Informed Consent te ondertekenen;
5. Ertoe in staat zijn af te zien van alle (methyl)xanthines (bv. thee, koffie, cola, chocolade) gedurende opname op CHDR;
6. Ertoe in staat zijn af te zien van extreme lichamelijke activiteit vanaf 47 uur voor en tijdens elke onderzoeksdag;
7. Roken van minder dan 5 sigaretten per dag en ertoe in staat zijn niet gedurende onderzoeksdagen te roken;
8. Sexueel actieve vrouwen moeten orale anticonceptiva gecombineerd met een barriere-methode (condoom, spermicide, spiraaltje) of abstinentie voor de duur van het onderzoek toepassen. Mannelijk deelnemers dienen een condoom te gerbuiken.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Allergische reactie op geneesmiddel in het verleden;
2. Gebruik van drug of geneesmiddel gedurende een week voor de eerste onderzoeksdag, uitgezonderd paracetamol en bepaalde topicale preparaten (in overleg met onderzoeker);
3. Klinisch relevante voorgeschiedenis, familiegeschiedenis of aanwezigheid van een lichamelijke ziekte die van invloed kan zijn op dit onderzoek, in het bijzonder hyperstolbaarheid door bekende stoornissen (bv. factor V Leiden mutatie, APC resistentie) of een vorige longembolus/thrombosebeen, arteriele thrombo-embolisme, of ander (arteriele) cardiovasculaire ziektebeelden, diabetes insipidus, nierziekten, polydipsie, of de risicofactoren daarvoor;
4. ADAMTS 13 deficientie;
5. Persoonlijke voorgeschiedenis met, of ouders, kinderen, broers en zusters met een psychiatrische stoornis;
6. Gestoord dag/nachtritme bv. ploegendienst of reizen over tijdzones heen gedurende 3 weken voor de eerste onderzoeksdag;
7. Voorgeschiedenis of actueel misbruik van drugs of alcohol (gemiddelde inname meer dan 4 eenheden per dag);

8. Positieve drug screen (tijdens keuring en/of opname) of alcohol screen (tijdens screening)
9. Positieve uitslag op hepatitis B surface antigen of hepatitis C antilichamen;
10. Positieve uitslag op HIV 1/2 serologie;
11. Deelname aan geneesmiddel studie binnen 90 dagen voor de eerste onderzoeksdag;
12. Bloeddonatie binnen 90 dagen voor eerste onderzoeksdag;
13. Zwangerschap vastgesteld middels positief zwangerschapstest tijdens keuring of opname of bortsvoeding.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	26-11-2007
Aantal proefpersonen:	12
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	CRH Ferring
Generieke naam:	corticotrelintrifluoroacetaat
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Octostim
Generieke naam:	desmopressine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-11-2007

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-01-2008

Soort: Amendement

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	EUCTR2007-004808-13-NL
CCMO	NL19827.058.07