

Een multicentrum, dubbel blind, gerandomizeerde crossover studie met 2 periodes om het effect van ezetimibe/simvastatine (10mg/10mg) combinatie tablet te vergelijken met simvastatine 80 mg op postprandiale arteriele endotheelfunctie in patiënten met het metabole syndroom.

Gepubliceerd: 28-11-2008 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

In dit onderzoek willen wij proberen de resultaten van de pilotstudie te ondersteunen door opnieuw dit onderzoek uit te voeren in een grotere groep en in multicenter verband in Europa. De hypothese is: De combinatie simvastatine/ezetimibe geeft ten...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON33868

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PANACEA studie

Aandoening

- Vaataandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

Insuline resistentie syndroom, Metabool Syndroom

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: Grant van Merck (MSD), Merck Sharpe & Dohme (MSD)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Endotheelfunctie, Ezetimibe, Postprandiaal, Simvastatine

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Postprandiale FMD (Flow Mediated Dilatation)%

Secundaire uitkomstmaten

Preprandiale FMD%

Preprandiale Endopat meting

Postprandiale Endopat meting

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hart- en vaatziekten blijven, ondanks het vele onderzoek naar risicofactoren en behandel mogelijkheden, de belangrijkste doodsoorzaak in de westerse wereld. De toename van de incidentie van obesitas leidt tot een toename van het aantal patiënten met het metabool syndroom, een groep van meerdere risicofactoren die samen een duidelijk verhoogd risico geven op hart- en vaatziekten en sterk geassocieerd zijn met insuline resistentie en obesitas.

Een van de nieuwe risicofactoren die in toenemende mate als dusdanig wordt erkend is de postprandiale hypertriglyceridaemie. In een pilot studie met 19 patiënten met het metabool syndroom werd er onderzoek gedaan naar de postprandiale hypertriglyceridaemie. Patiënten kregen in crossover verband echter ook 6 weken behandeling met simvastatine 80 mg en later simvastatine 10mg/ezetimibe 10mg. Hoewel er geen verschillen werden gevonden in het

lipidenspectrum tussen de beide behandelarmen werd er wel een verschil gevonden bij het meten van de endotheelfunctie.

Endotheeldysfunctie wordt gezien als een mogelijk eerste stap in de ontwikkeling van atherosclerose en kan gemeten worden via meerdere technieken inclusief FMD (Flow Mediated Dilatation). In de pilot studie bleek dat er geen verschil was in de FMD tijdens de nuchtere toestand in beide groepen. Echter, in de groep die behandeld werd met simvastatine/ezetimibe bleef de endotheelfunctie behouden na een vette maaltijd terwijl deze duidelijk afnam tijdens monotherapie met simvastatine.

Doel van het onderzoek

In dit onderzoek willen wij proberen de resultaten van de pilotstudie te ondersteunen door opnieuw dit onderzoek uit te voeren in een grotere groep en in multicenter verband in Europa.

De hypothese is: De combinatie simvastatine/ezetimibe geeft ten opzichte van simvastatine alleen, een bescherming tegen postprandiale endotheeldysfunctie in patiënten met het metabool syndroom

Onderzoeksopzet

Dubbelblind, gerandomiseerde crossover trial

Onderzoeksproduct en/of interventie

Crossover design met placebo Periode 1 (6 weken) Groep A: Simvastatine 80 mg + placebo voor simvastatine 10 mg/ezetimibe 10 mg Groep B: Placebo voor simvastatine 80 mg + simvastatine 10 mg/ezetimibe 10 mg Washout van 6 weken Periode 2 (6 weken) Groep A: Placebo voor simvastatine 80 mg + simvastatine 10 mg/ezetimibe 10 mg Groep B: Simvastatine 80 mg + placebo voor simvastatine 10 mg/ezetimibe 10 mg

Inschatting van belasting en risico

Er is 1 screenings visite van die ongeveer 1 uur zal duren waarna er eenmaal intraveneus bloed zal worden afgenomen. Tijdens de screening visite zal er een FMD worden verricht zonder vet belasting om te zien of het technisch mogelijk is om een FMD bij de patiënt te verrichten. Tijdens de rest van de studie zijn er nog 4 andere bezoeken waarbij er bij 3 van deze een FMD met vet belasting zal worden verricht. In geval van een testdag met een vetbelasting worden de patiënten gevraagd om nuchter naar het ziekenhuis te komen. Tijdens dit bezoek dat ongeveer 5 uur per keer zal duren wordt er tweemaal een FMD en Endopat meting verricht, vlak voor de inname van ongeklopte slagroom en 4 uur na inname van ongeklopte slagroom. Ook zal er voor en na de vet belasting een 5 minuten durende ECG registratie worden verricht. Tijdens deze 4 uur worden patiënten

gevraagd om voor de rest niets te eten. Water drinken is wel toegestaan.

Tijdens het gehele onderzoek zullen de patiënten gevraagd worden om in totaal ongeveer 17 uur in het ziekenhuis aanwezig te zijn over een periode van 22 weken. De voornaamste risico's zijn verbonden aan de eventuele bijwerkingen van overigens zeer bekende medicamenten met relatief weinig bijwerkingen en aan de veneuze bloedsampling.

In geval van een slechte kwaliteit van de FMD metingen op visite 2, 3 of 5 zal aan een patiënt gevraagd worden of hij nogmaals een onderzoeksdag zou willen ondergaan binnen een week na de voorgaande meting. Eventueel kan de FMD van visite 2 worden herhaald op visite 4 (na de washout periode) Het staat de patiënten vrij dit te weigeren.

Verder zal aan de patiënten worden gevraagd om tijdens de gehele onderzoeksperiode het dieet ongeveer gelijk te houden en in ieder geval niet uitgebreid te wijzigen.

Tijdens de onderzoeksperiode zal over een periode van ongeveer 20 weken aan de patiënten gevraagd worden om de onderzoeksmedicamenten te slikken (2 tabletten per dag)

2 weken placebo/placebo

6 weken placebo/(simvastatine 80 mg of simvastatine 10 mg/ezetimibe 10 mg)

6 weken placebo/placebo

6 weken placebo/(simvastatine 80 mg of simvastatine 10 mg/ezetimibe 10 mg)

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
3551 CX Utrecht
Nederland

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
3551 CX Utrecht
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. Alle patiënten voldoen aan het diagnostisch criterium voor abdominale adipositas zoals beschreven in de "modified 2005 AHA/NHLBI Scientific Statement"; Mannen: Buikomtrek ≥ 102 cm
(Voor mannelijke Aziaten ≥ 90 cm); Vrouwen: Buikomtrek ≥ 88 cm
(Voor vrouwelijke aziaten ≥ 80 cm); 2. De patiënt heeft een diagnose van het metabool syndroom op basis van de gemodificeerde 2005 AHA/NHLBI Scientific Statement welke naast het criterium voor abdominale adipositas in ieder geval 2 van de 4 onderstaande risicofactoren bevat: i) Triglyceriden (TG)
TG ≥ 150 mg/dL (≥ 1.7 mmol/L); ii) HDL Cholesterol
Mannen: HDL-C < 40 mg/dL (< 1.03 mmol/L)
Vrouwen: HDL-C < 50 mg/dL (< 1.3 mmol/L); iii) Bloeddruk
Systolische Bloeddruk ≥ 130 mm Hg of
Diastolische Bloeddruk ≥ 85 mm Hg; iv) Nuchtere glucose
 ≥ 100 mg/dL (≥ 5.55 mmol/L); 3. De patiënt begrijpt de studieprocedures, alternatieve behandelopties, risico's die aan deze studie zitten en geeft door middel van het tekenen van het informed consent aan vrijwillig mee te doen aan deze studie.; 4. De patiënt is een man of vrouw tussen de 18 en 79 jaar op de dag van het tekenen van de informed consent.; 5. De patiënt is bereid zijn dieet stabiel te houden gedurende de studie.; 6. In geval van een vrouwelijke patiënt: de patiënt is een postmenopauzale vrouw die geen hormoonbehandeling ontvangt (inclusief cyclische en non-cyclische hormoon vervanging of een oestrogeen antagonist/agonist). De postmenopauzale staat is gedefinieerd als (1) geen menstruatie gedurende ≥ 1 jaar maar < 3 jaar en tot in het postmenopauzale bereik gestegen FSH waarden (Zoals gedefinieerd in het gebruikte laboratorium) of (2) geen menstruatie in de afgelopen 3 jaar.; 7. De patiënt heeft in de 3 maanden voor visite 1 (week-2) geen van de volgende middelen gebruikt: statines, fibraten, niacine, ezetimibe of andere lipiden verlagende middelen.; 8. De patiënt heeft een uitgangs nuchtere LDL-C van ≥ 100 mg/dL (≥ 2.59 mmol/L) en < 220 mg/dL (< 5.69 mmol/L), en Triglycerides < 400 mg/dL (< 4.52

mmol/L) op Visite 1 (Week -2).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Patiënt heeft een BMI >35 kg/m²
- Patiënt heeft een hypersensitiviteit of allergie voor een van de in deze studie gebruikte medicamenten
- Patiënt drinkt meer dan 14 alcoholische eenheden per week
- Patiënt werkt tijdens screening of in de 30 dagen voor screening mee aan een studie waarin een onderzoeksmedicament danwel apparaat wordt gebruikt.
- Huidige roker (<1 jaar voor screening) of een verleden met meer dan 10 pakjaren
- Afwijkende labwaarden zoals gedefinieerd in het protocol
- Patiënt heeft een schildklierziekte die de functie van de schildklier aantast
- Patient heeft geen aangetoond vaatlijden als hartfalen, kleplijden, atherosclerotisch vaatlijden, acuut of chronisch
- Patient heeft geen preeclampsie gehad in de 6 jaar voor screening
- Patient heeft geen malabsorptie veroorzaakt door een operatie (bijvoorbeeld bypass chirurgie of lapband procedure), medicatie (bv door orlistat) of ziekte (bijvoorbeeld bij shortbowel of coeliakie)
- Patient heeft geen onbehandelde en ongecontroleerde hypertensie
- Patient heeft geen eGFR<30 ml/min/m² zoals geschat met de MDRD formule
- Patient heeft geen diabetes mellitus zoals gemeld in de voorgeschiedenis danwel gemeten op basis van een nuchter glucose boven de 7 mmol/L
- Patient is HIV positief
- Maligniteit <5 jaar voor tekenen van informed consent
- Drugs- of alcoholmisbruik <1 jaar voor tekenen consent. Drugsgebruik bij tekenen informed consent.
- Mentale instabiliteit danwel ernstige psychiatrische ziekte die op moment van tekenen van informed consent onvoldoende behandeld is.
- Raynauds Syndroom
- significante coarctatio aortae
- Afwijkingen aan de vingers waardoor het niet mogelijk is om de endopat te gebruiken
- Status na mastectomy of gepland voor een mastectomy tijdens de onderzoeksperiode
- Thrombose van de bovenste extremiteit in de voorgeschiedenis
- Het gebruik van een bloeddrukverlagend of vaatverwijdend medicijn. Inclusief alle antihypertensiva en nitraten.
- Het gebruik van een potente inhibitor van cytochroom P450 3A4 (CYP3A4) zoals: itraconazol, ketoconazol, erythromycine, clarithromycine, telithromycine, protease inhibitors of nefazodon.
- De patiënt gebruikt een medicijn dat de kans op een myopathie verhoogd zoals: verapamil, amiodaron of trandolapril/verapamil.
- de patiënt gebruikt cyclosporine, danazol of fusidinezuur
- de patiënt drinkt meer dan 1 liter grapefruitsap per dag
- de patiënt heeft in de 3 maanden voor het begin van de studie gebruik gemaakt van een

cholesterolverlagend middel inclusief >200 mg EPA+DHA in de vorm van visolie per dag, red yeast rice extracten, cholestin (r), galzuurbinders, HMG-CoA reductase inhibitors (statines), fibraten, niacine of ezetimibe.

- Patiënt gebruikt systemische corticosteroiden (intraveneus, oraal of intramusculair) of heeft deze gebruikt <6 weken voor randomisatie.

-Patiënt heeft <3 maanden voor de aanvang van de studie orlistat, sibutramine, rimonabant of een ander gewichtsreducerend middel gebruikt of is aan het afvallen bij aanvang van de studie.

-Patiënt gebruikt een laxatief op basis van vezels, phytosterol houdende margarines en/of een over de counter middel dat de cholesterolspiegels kan beïnvloeden, behalve als de patiënt op een stabiel regiment staat >6 weken voor randomisatie en de patiënt toestemt om op dit regiment te blijven.

-Patiënt heeft ethinyl oestradiol en norethindron, of gebruik van een cyclisch hormoonpreparaat <8 weken voor randomisatie.

-Het is niet mogelijk om een FMD meting van adequate kwaliteit af te nemen bij screening.

-Patiënt is bekend met Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) of slaap apneu syndroom

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	06-04-2009
Aantal proefpersonen:	80
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
--------------	------------------

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Ezetrol
Generieke naam:	Ezetimibe
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Zocor
Generieke naam:	Simvastatine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-11-2008
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-12-2008
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-01-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-02-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-08-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-09-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-09-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-10-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-01-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

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	EUCTR2008-003908-61-NL
ClinicalTrials.gov	NCT00817843
CCMO	NL24229.041.08