

Een gerandomiseerde, placebo gecontroleerde, dubbel blinde, cross-over trial met 4 behandelperiodes, om het effect van aliskiren, hydrochloorthiazide en moxonidine op endotheelfunctie te bestuderen bij patiënten met obesitas gerelateerde hypertensie

Gepubliceerd: 24-06-2010 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

Primair doel: vergelijken van veranderingen in endotheelfunctie van patiënten met obesitas gerelateerde hypertensie na monotherapie met aliskiren, moxonidine en hydrochloorthiazide gedurende 8 weken. Secundaire doelen: vergelijken van veranderingen...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON34298

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Behandeling van aan obesitas gerelateerde hypertensie (TARGET)

Aandoening

- Vasculaire hypertensieaandoeningen

Synoniemen aandoening

Hypertensie, verhoogde bloeddruk

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Novartis

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Abdominale obesitas, Hypertensie, Metabool syndroom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Gemiddelde intra-individuele veranderingen in endotheelfunctie (FMD)

Secundaire uitkomstmaten

Gemiddelde intra-individuele veranderingen in serum adipokine concentraties, serum lipide concentraties, HOMA, gemiddelde 24-uurs systolische / diastolische bloeddruk, gemiddelde systolische / diastolische bloeddruk overdag en 's nachts, centrale bloeddruk (PWA), serum en urineconcentratie van markers van oxidatieve stress, serum concentraties van markers van inflammatie, arteriele vaatwandstijfheid (PWV, PWA), serum concentraties van RAAS-hormonen, MSNA, HRV, fractionele natriumexcretie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Obesitas gerelateerde hypertensie vormt een toenemend gezondheidsprobleem en is vaak lastig te behandelen. Volgens behandelrichtlijnen resulteert behandeling met vrijwel alle typen antihypertensiva in een vergelijkbare bloeddrukdaling. Op basis van kostenoverwegingen en het bijwerkingenprofiel wordt geadviseerd om de behandeling te starten met een diureticum. Deze aanbeveling is echter

hoofdzakelijk gebaseerd op onderzoek bij patiënten met hypertensie, maar zonder overgewicht. Er is steeds meer bekend over de complexe pathofysiologie van hypertensie bij patiënten met het metabool syndroom. Dysfunctie van vetweefsel wordt hierbij vaak gezien als de 'common soil' die uiteindelijk leidt tot verhoogde activiteit van zowel het sympatisch zenuwstelsel als het renine-angiotensine-aldosteron systeem (RAAS). In samenhang hiermee ontstaan ook vaak endotheeldysfunctie, dyslipidemie en verstoring van het glucosemetabolisme. Antihypertensiva die primair gericht zijn op het remmen van het SNS (moxonidine) of het RAAS (aliskiren) hebben daarom potentieel meer effect dan behandeling met een diureticum. Een diureticum verlaagt de bloeddruk namelijk door natriumresorptie te verminderen, zonder de eerder genoemde mechanismen te beïnvloeden. Deze studie beoogt deze hypothese te bevestigen.

Doel van het onderzoek

Primair doel: vergelijken van veranderingen in endotheelfunctie van patiënten met obesitas gerelateerde hypertensie na monotherapie met aliskiren, moxonidien en hydrochloorthiazide gedurende 8 weken. Secundaire doelen: vergelijken van veranderingen in de volgende parameters bij patiënten met obesitas gerelateerde hypertensie na monotherapie met aliskiren, moxonidine of hydrochloorthiazide gedurende 8 weken: adipocyten functie, lipiden metabolisme, insuline gevoeligheid, bloeddruk, oxidatieve stress, systemische inflammatie, arteriele vaatwandstijfheid, RAAS-activiteit, activiteit van het sympathisch zenuwstelsel en renale natriumexcretie.

Onderzoeksopzet

Een gerandomiseerde, placebo gecontroleerde, dubbelblinde cross-over studie met 4 behandelarmen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Eenmaal daags aliskiren (300 mg), moxonidine (0,4 mg), hydrochloorthiazide (25 mg) of placebo volgens gestandaardiseerde behandelprogramma's van 8 weken. Bij het doseringsschema wordt gebruik gemaakt van de dubbel-dummy methode. Proefpersonen ondergaan alle vier behandelingen, maar in een gerandomiseerde volgorde.

Inschatting van belasting en risico

De richtlijn cardiovasculair risicomanagement schrijft voor dat personen die in aanmerking komen voor deelname aan de TARGET-studie geen harde indicatie hebben voor medicamenteuze behandeling van hypertensie, maar dat dit wel kan worden overwogen. Patiënten met een harde indicatie voor medicamenteuze hypertensiebehandeling (SBP > 180 mmHg, DBP > 110 mmHg, therapieresistente hypertensie, SCORE-risico > 10%, voorgeschiedenis van cardiovasculaire ziekte of type 2 diabetes mellitus) worden uitgesloten van deelname. De (dosering van

de) onderzoeksmedicatie is geregistreerd voor behandeling van hypertensie. Proefpersonen worden dus niet onderbehandeld tijdens de medicatievrije intervallen en de placebo periode, maar ook niet overbehandeld. Proefpersonen worden gevraagd om gedurende de studieperiode in totaal 10 maal het UMC Utrecht te bezoeken (6 maal voor metingen (bezoek 1 t/m 6) en 4 maal om de thuisbloeddrukmeter te retourneren). Bij 5 bezoeken worden zij gevraagd om nuchter te verschijnen. De meeste metingen zijn non-invasief, maar er worden ook veneuze bloedafnames verricht (11 mL gedurende het screeningsbezoek en 43 mL gedurende bezoek 3-6). Tenslotte wordt bij een gedeelte van de studiepopulatie (14 patienten) de sympathische zenuwactiviteit gemeten met behulp van MSNA. Proefpersonen ondervinden geen direct voordeel van hun deelname. De resultaten van deze studie zijn echter van potentieel groot wetenschappelijke belang. Nadat de studie is beëindigd (laatste deelnemer, laatste meting) kunnen proefpersonen een overzicht ontvangen van enkele persoonlijke meetresultaten, indien zij dit wensen, met als doel om op basis hiervan hun toekomstige behandeling te optimaliseren.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
3508 GA Utrecht
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
3508 GA Utrecht
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)

Mannen dan wel post-menopausale vrouwen. Postmenopauzale status wordt verondersteld indien een vrouw gedurende meer dan 12 maanden geen menstruatiebloeding heeft gehad, vooropgesteld dat zij niet zwanger is, geen borstvoeding geeft en geen hysterectomie heeft ondergaan. Bij status na hysterectomie wordt postmenopausale status gedefinieerd als een sterk verhoogde concentratie van FSH. Leeftijd van 30-70 jaar op het moment van ondertekening van het informed consent formulier. Middelomtrek > 102 cm (mannen) of > 88 cm (vrouwen). Hypertensie, gedefinieerd als: - systolische bloeddruk ≥ 130 mmHg en/of diastolische bloeddruk ≥ 85 mmHg gedurende beide screeningsbezoeken. Minimaal een van onderstaande additionele criteria van de diagnose metabool syndroom: - Hypertriglyceridemie (serum triglyceriden ≥ 1.7 mmol/L); - Lager dan normaal HDL-cholesterol (serum HDL-cholesterol < 1.04 mmol/L (manne) of < 1.29 mmol/L (vrouwen)); - Hoger dan normaal nuchter glucose (≥ 5.6 mmol/L). Begrip van de onderzoeksprocedures, alternatieve behandelingen en de risico's van deelname. Vrijwillig besluit tot deelname door ondertekening van het informed consent formulier.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Systolische bloeddruk > 180 mmHg en/of diastolische bloeddruk > 110 mmHg bij één of meerdere screeningsmetingen en/of gebruik van meer dan 1 soort bloeddruk verlagende medicatie. Tienjaars cardiovasculair mortaliteitsrisico volgens het SCORE risicomodel $> 10\%$ BMI > 35 kg/m² Tabaksgebruik gedurende de 3 maanden voorafgaand aan screening Drugsgebruik Recente voorgeschiedenis (afgelopen jaar) van alcohol abusuf of -afhankelijkheid. Overgevoeligheid of intolerantie voor (bestanddelen van) de medicatie die wordt gebruikt in deze studie. (Recente) participatie in een onderzoek met een (medicamenteuze) interventie (30 dagen voor tekenen voor informed consent). Één of meerdere van de volgende laboratoriumuitslagen: - Serum hemoglobine $< 8,6$ mmol/L (mannen) of < 7.4 mmol/L (vrouwen) - Serum TSH < 0.3 mIU/mL of > 5.0 mIU/mL - Serum kalium $< 3,8$ mmol/L of $> 5,0$ mmol/L - Serum natrium < 136 mmol/L of > 146 mmol/L - MDRD < 60 mL/min/1,73m² Medische voorgeschiedenis van één van onderstaande aandoeningen: - Secundaire hypertensie; - Congestief hartfalen; - Atherosclerotische vaatziekte (zoals gedefinieerd in de NCEP ATP III en AHA/ACC richtlijnen); - Hartritmestoornissen; - Obstructief Slaapapnoe syndroom of een score van > 10 op basis van de Epworth Sleepiness Scale vragenlijst; - Type 2 diabetes mellitus - Ernstige

leverfunctiestoornissen (Child-Pugh-Class C); - Coeliakie of een andere oorzaak van ernstige intestinale malabsorptie; - COPD (GOLD classificatie 2 of hoger); - Maligniteit < 5 jaar voor tekenen informed consent, met uitzondering van adequaat behandeld basaalcelcarcinoom, plaveiselcelcarcinoom van de huid en in situ cervixcarcinoom. - Mentale instabiliteit of ernstige psychiatrische aandoening; - Polyneuropathie of klinische verdenking van autonome neuropathie; - Aandoeningen die participatie aan de studie of evaluatie van de studieresultaten kunnen beperken of compliceren; - Aandoeningen of afwijkende bevindingen bij het screeningsonderzoek, waarvoor onmiddellijke behandeling noodzakelijk is om schade voor de patiënt te voorkomen. Enige vorm van medicatiegebruik, met name gebruik van antihypertensiva, glucoseverlagende middelen, lipidenverlagende middelen, systemische steroïden, orale anticonceptiva en vitamine C of E supplementen, maar ook andere vormen van medicatie, inclusief *over the counter*-medicatie. Uitzonderingen kunnen worden gemaakt voor de volgende groepen medicatie: - paracetamol; - protonpompremmers; - lokale crèmes en zalven zonder opname van actieve componenten in de circulatie (in geval van steroïdcrèmes: klasse II of lager); - inhalatiemedicatie, nasale sprays en oogdruppels zonder opname van actieve componenten in de circulatie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	10-09-2010
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
--------	--------------

Merknaam:	-
Generieke naam:	Hydrochlorothiazide
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	-
Generieke naam:	Moxonidine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Rasilez
Generieke naam:	Aliskiren
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-06-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-07-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-08-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-09-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-10-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	27-10-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-11-2010
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	EUCTR2009-015982-29-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01138423
CCMO	NL32814.041.10