

Het antihypertensieve effect van spironolacton bij oligo-anure hemodialysepatienten

Gepubliceerd: 23-03-2010 Laatste bijgewerkt: 02-05-2024

1. evaluatie van het effect van spironolacton en triamteren op de bloeddruk in anure hemodialysepatienten
2. bestuderen van veranderingen in lichaamsgewicht, serumelektrolyten, 24-uurs natruimexcretie, plasma aldosteron en renineconcentratie onder...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Nieraandoeningen (excl. nefropathieën)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON36327

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Spironolacton bij dialysepatienten onderzoek (SPIDO).

Aandoening

- Nieraandoeningen (excl. nefropathieën)
- Vasculaire hypertensieaandoeningen

Synoniemen aandoening

hoge bloeddruk, hypertensie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Maasstadziekenhuis

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: aldosteron, haemodialyse, hypertensie, Spironolacton

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is de verandering in predialyse systolische bloeddruk bij automatische bloeddrukmeting onder invloed van behandeling met spironolacton en amiloride.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten zijn veranderingen in 24-uurs bloeddruk, neurohormonaal profiel, interdialyse gewichtstoename, 24-uurs natriumexcretie en serum elektrolyten.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het bijnierhormoon aldosteron zorgt voor stijging van de bloeddruk door het stimuleren van water- en zoutretentie door de nier, onder andere door het opreguleren van het epitheliale natriumkanal (eNaC) in de distale tubulus. Remming van deze effecten met aldosteron-receptor-antagonisten zoals spironolacton heeft een belangrijke rol verworven in de behandeling van hypertensie. Er is echter groeiend bewijs dat aldosteron ook effecten heeft buiten de nier. Onder andere zijn er aanwijzingen dat aldosteron ook via andere mechanismen dan de nier leidt tot bloeddrukverhoging en dat de bloeddrukverlagende werking van spironolacton deels te wijten is aan niet-renale effecten. In de humane setting is het echter praktisch onmogelijk om deze effecten te onderscheiden van de diuretische werking. Een uitzondering hierop zijn patienten met eindstadium-nierfalen die zelf geen of nauwelijks urineproductie meer hebben. Deze patienten vormen een ideaal model om de extrarenale werking van antihypertensiva te testen. Een eerder gepubliceerde pilotstudie in acht patienten liet reeds zien dat behandeling van oligoanure patienten een significante bloeddrukdaling gaf. In dit voorstel wordt het mechanisme verder onderzocht. De hypothese is dat de daling van de bloeddruk wordt veroorzaakt door beïnvloeding van andere neurohormonale systemen, zoals

het sympathisch zenuwstelsel of de hypofyse-bijnier-as.

Indien bloeddrukdaling inderdaad buiten de nier wordt veroorzaakt, moet een remmer van het eNaC, een belangrijk doeleiwit van aldosteron, geen bloeddrukverlaging geven. Om dit te controleren vindt tevens behandeling met de eNaC-remmer triamteren plaats.

Doel van het onderzoek

1. evaluatie van het effect van spironolacton en triamteren op de bloeddruk in anure hemodialysepatienten
2. bestuderen van veranderingen in lichaamsgewicht, serumelektrolyten, 24-uurs natriumexcretie, plasma aldosteron en renineconcentratie onder invloed van bovengenoemde therapie
3. identificatie van potentiële mechanismen voor een bloeddrukverlagend effect van bovengenoemde therapie door bestuderen van veranderingen in de sympathische tonus, endotheline-1 concentraties, de hypothalamus-hypofyse-bijnieras, en schildklieras.

Onderzoeksopzet

De studie kent een placebo-gecontroleerd, cross-over design bestaande uit drie behandelingen, namelijk spironolacton, triamteren en placebo.

1. Fase 0: voorbereidingsfase

Na inclusie vindt een voorbereidingsfase van 3 weken plaats. Indien patienten een ACE-remmer, angiotensinereceptorantagonist of kaliumsparend diureticum gebruiken wordt deze gestopt. Indien dit leidt tot een ernstige verhoging van de bloeddruk, wordt de medicatie uitgebreid met een calciumantagonist of alfablokker. Aan het eind van deze periode worden de baselineparameters bepaald waaronder bloeddruk, 24-uurs natriumuitscheiding, neuroendocriene parameters en elektrolyten zoals beschreven bij fase 1.

2. Fase 1

Fase 1 kent een dubbelblind, placebo-gecontroleerd, gerandomiseerd cross-over design waarin 2 behandelingen worden vergeleken met placebo. De behandeling bestaat uit spironolacton 50 mg tweemaal daags, triamteren 50 mg tweemaal daags, en placebo tweemaal daags.

Elke behandeling kent een duur van twee weken gevolgd door een washout periode van twee weken. De laatste behandelperiode wordt niet gevolgd door een washout periode. De volgorde van de behandelingen wordt bepaald door randomisatie. Er zijn zes behandelvolgorden mogelijk.

Op baseline, dag 7 en dag 14 van elke randomisatieperiode worden de volgende parameters bepaald:

-bloeddruk via automatische bloeddrukmeting gedurende 30 minuten voorafgaand aan de dialyse

-op dag 14 vindt collectie plaats van bloedmonsters voor bepaling van de

renineconcentratie, plasma aldosteronconcentratie, adrenocorticotroop hormoon (ACTH), plasma cortisol, noradrenaline, en endotheline-1. Deze samples worden afgenomen na aanprikken van de dialysetoegang en een daaropvolgende 30-minuten durende rustperiode in zittende positie voorafgaand aan de dialyse.

-op dag 13 wordt een 24-uurs bloeddrukmeting (24-uurs ABPM) door de patient zelf aan te sluiten 24 uur voor melden voor de dialyse op dag 14.

-op dag 14 wordt de 24-uurs natriumexcretie bepaald in 24-uurs urine.

Bij elke dialyse gedurende de studie wordt het lichaamsgewicht, alsmede serumnatrium, -kalium en -ureum spiegels voor en na de dialyse bepaald.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle patienten zullen behandeling ondergaan met spironolacton (2 dd 50 mg, triamtereen 2 dd 50 mg en placebo, elk twee weken). Tijdens de hele studie worden de eigen antihypertensiva doorgebruikt met uitzondering van ACE-remmers, angiotensinereceptorblokkers en kaliumsparende diuretica. Indien dit zou leiden tot te sterke verhoging van de bloeddruk worden de antihypertensiva uitgebreid met een calciumantagonist of alfablokker.

Inschatting van belasting en risico

Als de deelnemende proefpersonen ACE-remmers, angiotensinereceptorblokkers of kaliumsparende diuretica gebruiken, worden deze middelen bij aanvang van de studie gestopt. Dit kan leiden tot verhoging van de bloeddruk. Indien nodig zullen de eigen antihypertensiva worden uitgebreid met andere gedoogde middelen zoals calciumantagonisten of alfa-blokkers. Via de afdeling dialyse vindt driemaal per week bloeddrukcontrole plaats waardoor een te sterke stijging van de bloeddruk in een vroeg stadium kan worden onderkend.

Belangrijke bijwerkingen van spironolacton zijn anti-androgene en progestagene werking, met name gynaecomastie, erectiestoornissen en menstratiestoornissen. Deze effecten zijn vooral relevant bij langdurige behandeling zodat deze waarschijnlijk verwaarloosbaar zullen zijn in het huidige protocol.

Een andere belangrijke bijwerking van spironolacton en triamtereen is het optreden van hyperkaliemie. Dit treedt vooral op bij gestoorde nierfunctie. Dit hangt samen met een verminderde kaliumexcretie via de nieren. Bij oligo-anure patienten is het vermogen tot kaliumexcretie echter vrijwel afwezig zodat een extra risico op hyperkaliemie niet te verwachten valt. Meerdere studies hebben inderdaad laten zien spironolacton in lage dosering veilig gebruikt kan worden in hemodialysepatienten.

Bij een sterke respons op een van deze middelen kan hypotensie optreden. Gezien het feit dat deze patienten driemaal per week worden teruggezien op de afdeling dialyse kunnen bijwerkingen in een vroeg stadium worden onderkend.

De belasting voor de deelnemers is acceptabel. Hun dialyseschema verandert in principe niet of nauwelijks. Wel is de dialysesessie eenmaal per week iets

langer dan normaal wegens het uitvoeren van een datascoop bloeddrukmeting gedurende 30 minuten voorafgaand aan de dialyse en het afnemen van bloed voor hormoonbepalingen elke twee weken. Verder zal viermaal een 24-uurs bloeddrukmeting worden verricht. Dit is een niet-invasieve meting die soms wel als vervelend wordt ervaren.

Contactpersonen

Publiek

Maasstadziekenhuis

Maasstadweg 21
3079 DZ Rotterdam
NL

Wetenschappelijk

Maasstadziekenhuis

Maasstadweg 21
3079 DZ Rotterdam
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)

- leeftijd hoger dan 18 jaar
- start hemodialyse tenminste 3 maanden voor inclusie
- oligo-anurie (dwz minder 500 cc diurese per dag)
- predialyse serumkalium < 6 mmol/L

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- recent myocardinfarct, CVA of TIA (< 6 maanden voor inclusie) of angina pectoris
- hartfalen
- hypotensie (predialyse SBP < 100 mmHg) of ernstige hypertensie (predialyse SBP > 180 mmHg en/of DBP 100 mmHg)
- zwangerschap
- bekende allergie voor spironolacton of triamtereen
- acute aandoening welke actuele behandeling vereist (bijv. infectie)
- maligniteit
- verwachte non-compliance

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	30-03-2011
Aantal proefpersonen:	24
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	spironolacton
Generieke naam:	spironolacton
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	triamtereen
Generieke naam:	triamtereen
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-03-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-03-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-04-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-05-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

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	EUCTR2009-018217-39-NL
CCMO	NL31034.101.10