

Primair hyperaldosteronisme en endotheliale ischemie-reperfusieschade

Gepubliceerd: 17-10-2013 Laatste bijgewerkt: 22-04-2024

De resultaten van de studie verklaren het onderliggende mechanisme van het verhoogde risico op cardiovasculaire ziekten bij patiënten met primair hyperaldosteronisme. Het is de eerste studie die suggereert dat patiënten met primaire...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Kransslagaderaandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON38730

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Primair hyperaldosteronisme en ischemie-reperfusieschade

Aandoening

- Kransslagaderaandoeningen
- Vasculaire hypertensieaandoeningen

Synoniemen aandoening

hyperaldosteronisme, primair hyperaldosteronisme

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Netherlands Foundation for Cardiovascular Excellence (NFCVE)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CD73, flow gemedieerde dilatatie, ischemie-reperfusieschade, Primair hyperaldosteronisme

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Brachiale FMD voor en na 20 minuten ischemie-reperfusie

Secundaire uitkomstmaten

- CD73 activiteit op mononucleaire cellen
- circulerende adenosineconcentratie in het bloed

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Patiënten met primair hyperaldosteronisme hebben een verhoogde kans op cardiovasculaire ziekten, onafhankelijk van de bloeddruk. In patiënten met een acuut myocardinfarct zijn de plasma aldosteronwaarden, zelf in de normale range, geassocieerd met een verhoogde mortaliteit. Ook bij patiënten met hartfalen zijn de plasma aldosteronwaarden verhoogd (RAAS activatie) en hebben grote trials uitgewezen dat mineralocorticoid receptorantagonisten de mortaliteit vermindert.

In veel diermodellen van ischemie-reperfusieschade vergroot de toediening van aldosteron de grootte van het myocardinfarct en zorgen mineralocorticoid receptorantagonisten voor een reductie in de grootte van het myocardinfarct.

Het basis van het bovengenoemde denken wij dat patiënten met primair hyperaldosteronisme een verhoogd risico op hart- en vaatziekten hebben doordat zij gevoeliger zijn voor ischemie-reperfusieschade. Een goede methode om dit te onderzoeken is de flow gemedieerde vasodilatatie (FMD) in a. brachialis te meten met behulp van echo-doppler. Met deze methode is al eerder gevonden dat bij patiënten met hypertensie de FMD verminderd is bij hoge aldosteron-renine ratio's.

Het effect van ischemie en reperfusie op de FMD bij hoge aldosteron-renine ratio's is echter nooit onderzocht.

Het onderliggende mechanisme van negatieve effecten van aldosteron op

ischemie-reperfusie is nog onbekend. In een recente dierstudie was het beschermend effect van de mineralocorticoid receptorantagonist canrenoate compleet verdwenen in CD-73 en adenosinereceptor knock-out muizen. CD73 is het enzym dat de extracellulaire vorming van adenosine katalyseert. Dit suggereert dat adenosine belangrijk is voor het cardioprotectieve effect van mineralocorticoid receptorantagonisten.

Wij denken dat patiënten met primair hyperaldosteronisme een verhoogd risico op ischemie-reperfusieschade, t.o.v. patiënten met primaire hypertensie hebben, ten gevolge van een verminderde CD73 activiteit door het verhoogd aldosteron.

Doel van het onderzoek

De resultaten van de studie verklaren het onderliggende mechanisme van het verhoogde risico op cardiovasculaire ziekten bij patiënten met primair hyperaldosteronisme. Het is de eerste studie die suggereert dat patiënten met primaire hyperaldosteronisme gevoeliger zijn voor ischemie-reperfusieschade, ten gevolge van een verminderde activiteit van het enzym CD73.

Als blijkt dat de CD73-activiteit bij deze patiënten inderdaad verlaagd is, zal additionele therapie (zoals b.v. rosuvastatine (gezien deze statine CD73 up-reguleert) gewenst zijn bij deze patiënten om het risico op cardiovasculaire events te verminderen.

Onderzoeksopzet

Bij patiënten die naar het UMC St Radboud worden verwezen met de verdenking op primair hyperaldosteronisme, zal de antihypertensieve therapie worden omgezet naar medicatie die niet interfereert in het RAAS-systeem, zodat de diagnose met een aldosterone-renine-ratio en zoutbelastingstest kan worden bevestigd. Omdat het moment dat patiënten verdacht worden van primair hyperaldosteronisme, zal de eigen medisch specialist de onderzoeker informeren. De onderzoeker licht het onderzoek toe (zowel mondeling als schriftelijk (proefpersoneninformatie), waarna de patiënt minimaal 24 uur de tijd heeft om na te denken over deelname.

Indien de patiënt wil deelnemen aan het onderzoek en na screening geschikt is gebleken, zal de antihypertensieve therapie worden voortgezet met diltiazem, eventueel aangevuld met hydralazine (oordeel door eigen arts). Het experiment kan dan na minimaal 1 week worden uitgevoerd. Er zullen uiteraard ook patiënten zijn die al in het diagnostisch traject behandeld werden met diltiazem (en geen dihydropiridine calciumantagonist) en voor deze patiënten geldt dat het onderzoek dus niet voor een vertraging zorgt in de behandeling (mineralocorticoid receptorantagonist).

Op de experimentele dag zal bloed worden afgenomen om de CD73-activiteit op mononucleaire cellen te bepalen. Ook wordt bloed afgenomen om de concentratie van de endogene nucleoside adenosine te bepalen. De flow gemedieerde dilatatie

(FMD) in de a. brachialis zal worden uitgevoerd voor en na 20 min ischemie, gevolgd door 20 min reperfusie.
De ischemie wordt geïnduceerd door het oppompen van een bovenarmsmanchet.

Voor de controle patiënten (namelijk patiënten met primaire hypertensie) geldt ook dat de antihypertensieve therapie wordt omgezet in diltiazem (eventueel aangevuld door hydralazine). Ook bij hen zal na minimaal 1 week het experiment worden uitgevoerd.

Bij zowel de patiënten met primair hyperaldosteronisme als de patiënten met primaire hypertensie dienen statines minimaal een week voor het experiment gestopt te zijn, aangezien we eerder hebben aangetoond dat rosuvastatine het enzym CD73 up-reguleert.

We zullen proberen geen verschillen te laten bestaan tussen beide groepen wat betreft geslacht, leeftijd en bloeddruk.

Inschatting van belasting en risico

Het risico van deelname is erg laag, gezien het meten van de brachiale FMD non-invasief is. Wel kan het een onaangenaam of pijnlijk gevoel geven, dat wel reversibel is.

Bij de screening (kreatinine, glucose, cholesterol, natrium, kalium) en voor het onderzoek (isolatie van mononucleaire cellen en aldosteron en renine) zal bloed worden afgenomen met het kleine risico op een hematoom.

Omdat de patiënten een ochtend extra naar het onderzoekscentrum dienen te komen, zal dit extra belasting qua tijd (1 dagdeel) en kosten (reiskosten) met zich meebrengen.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Geert Grooteplein 21
Nijmegen 6525 EZ
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Geert Grooteplein 21

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)

Voor patiënten met primair hyperaldosteronisme:

- leeftijd 18-75 jaar
- bevestigde primair hyperaldosteronisme (aldosteron >0.28 nmol/L na zoutbelastingstest)
- serum kaliumwaarde 3.5 mmol/L of hoger (met of zonder suppletie)
- informed consent; Voor controle patiënten met primaire hypertensie:
- leeftijd 18-75 jaar
- primaire hypertensie
- aldosteron <0.30 nmol/L en ARR <0.09
- serum kaliumwaarde 3.5 mmol/L of hoger (met of zonder suppletie)
- informed consent

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- roken
- voorgeschiedenis van atherosclerotisch vaatlijden
- geen mogelijkheid tot het omzetten van de anithypertensiva in diltiazem (eventueel met hydralazine) of om tijdelijk de statine te stoppen, volgens de inschatting van de behandeld arts
- ernstige nierfunctiestoornis (MDRD <30 mL/min)
- 2e/3e graads AV-block op het ECG
- hartfalen

- diabetes mellitus
- gebruik van acetylsalicylzuur of andere NSAID/s, theofylline en/of dipyridamol

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	06-11-2013
Aantal proefpersonen:	40
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-10-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-04-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	

Datum: 09-11-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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
CCMO	NL45381.091.13