

De effecten van de selectieve mineralocorticoid receptorantagonist eplerenon op de extracellulaire vorming van adenosine in mensen

Gepubliceerd: 08-03-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

Het doel is om in gezonde proefpersonen te onderzoeken of behandeling met eplerenon zorgt voor een toename van de extracellulaire formatie van adenosine ten opzichte van placebo, doormiddel van het meten van dipyridamol geïnduceerde vasodilatatie...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON38928

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

eplerenon en adenosine

Aandoening

- Kransslagaderaandoeningen

Synoniemen aandoening

bloeddoorstroming, ischemie reperfusie schade

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Netherlands Foundation for Cardiovascular

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: adenosine, eplerenon, ischemie reperfusie, onderarmsdoorbloeding

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- vaatverwijdende effect van intra-arteriele toediening van dipyridamol met en zonder gelijktijdige toediening van cafeïne.

Secundaire uitkomstmaten

-respons in onderarm bloed flow na 2 verschillende perioden van arteriële occlusie ('post occlusive reactive hyperemia' (PORH))
PORH stimuleert de formatie van adenosine.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Grote studies (RALES, EPHESUS en EMPHASIS-HF) hebben in patiënten met hartfalen een gunstig effect van de mineralocorticoid receptorantagonisten (MRA) spironolacton en eplerenon op zowel mortaliteit door cardiovasculaire aandoeningen, morbiditeit als de opnameduur laten zien. In dierstudies lijken deze middelen ook in ischemie-reperfusieschade een rol te spelen en verminderen zij de myocardinfarct rootte. Het onderliggende mechanisme van dit cardioprotectieve effect is nog onduidelijk. Het antagoneren van aldosteron is aannemelijk, omdat beschreven wordt dat aldosteron zelf zorgt voor een toename van de myocardinfarctgrootte en een vermindering van de coronaire bloeddoorstroming. Ook patiënten met primair hyperaldosteronisme hebben een verhoogd risico op het krijgen van cardiovasculaire aandoeningen en aldosteronwaarden (zelfs in de normale range) zijn gecorreleerd met het optreden van cardiovasculaire events.

Mogelijk zijn er echter ook alternatieve mechanismen die een rol spelen: in een recente dierstudie zag men een reductie van de grootte van het myocardinfarct in muizen die de actieve metaboliet van spironolacton kregen, ten opzichte van ratten die een placebo kregen. Dit beschermend effect van spironolacton was

compleet geblokkeerd in CD73- en adenosine receptor knock-out muizen. CD73 is het enzym dat voor de extracellulaire afbraak van AMP tot adenosine zorgt. Het feit dat dus muizen zonder de mogelijkheid tot extracellulaire formatie van adenosine (CD 73 knock out muizen) of zonder de mogelijkheid tot binding van adenosine aan de receptor (adenosine receptor knock out muizen), met een MRA níet die reductie van de grootte van een myocardinfarct, zoals deze werd gezien in wildetype muizen, lieten zien, suggereert dat endogeen adenosine een belangrijke rol speelt in het cardioprotectieve effect van MR antagonisten.

In dit onderzoek bestuderen wij in gezonde vrijwilligers in vivo of eplerenon inderdaad de extracellulaire vorming van adenosine verhoogt, door gebruik te maken van het vaatverwijdende effect van dipyridamol in de onderarm, waarvan wij weten dat het een valide surrogaatparameter is voor deze extracellulaire vorming van adenosine.

Doel van het onderzoek

Het doel is om in gezonde proefpersonen te onderzoeken of behandeling met eplerenon zorgt voor een toename van de extracellulaire formatie van adenosine ten opzichte van placebo, doormiddel van het meten van dipyridamol geïnduceerde vasodilatatie met behulp van veneuze occlusie plethysmografie.

Onderzoeksopzet

Een dubbelblind gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd, interventiestudie in een cross-over design.

Alle vrijwilligers zullen na 7 dagen gebruik van eplerenone (2dd50 mg) of placebo een experiment ondergaan: met behulp van veneuze occlusieplethysmografie meten wij de onderarmsdoorbloeding in de onderarm:

- tijdens toediening van opklimmende doseringen dipyridamol in de arteria brachialis, met en zonder gelijktijdige toediening van cafeïne
- na 2 en 5 minuten ischemie van de onderarm, geïnduceerd door het oppompen van een bloeddrukmanchet om de bovenarm tot 200 mmHg
- tijdens toediening van adenosine
- tijdens toediening van natriumnitroprusside.

Op dag 3-5 wordt het kalium gecontroleerd en op dag 6 verzamelen de proefpersonen 24-uurs urine.

Onderzoeksproduct en/of interventie

eplerenone 50mg 2dd1 gedurende 8 dagen en placebo 2dd1 gedurende 8 dagen

Inschatting van belasting en risico

Belasting:

- Voor de studie dienen de proefpersonen onze kliniek 9 maal te bezoeken (screening, voor aanvang studie, gedurende de eerste week van de studie (meting kalium), dag 7 (experiment), dag 8 (experiment), voor aanvang 2e periode medicatie/placebo, gedurende de eerste week van de studie (meting kalim), dag 7 (experiment), dag 8 (experiment))
- Belasting bij screening: venapunctie (1x), anamnese, lichamelijk onderzoek, ECG
- Belasting tijdens de studie: 2dd medicatie/placebo inname, 24 uurs verzameling, veneus infuus (2 maal), arteriële lijntje (4x), geen koffie of alcohol 24 uur voor de experimenten, bezoek kliniek, eventuele reistijd

Risico:

- hematoom t.g.v. venapunctie en arteriële lijntje: voor het arteriële lijntje wordt een zeer klein naaldje (27 gauge) gebruikt en dus is het risico op een hematoom zeer klein
- hyperkaliëmie: omdat eplerenon een kaliumsparend diureticum is, kan een hyperkaliëmie ontstaan. Wij schatten ook dit risico erg laag in, omdat bij de screening alleen personen met een kalium van <4.8 mmol/L worden geïnccludeerd en personen met een nierfunctiestoornis worden geëxcludeerd. Binnen 1 week na start van het middel wordt het kalium gecontroleerd. Indien het kalium 5.1 mmol/L of hoger is, wordt de proefpersoon uit de studie gehaald. Derhalve denken wij een serieuze hyperkaliëmie te voorkomen.
- Hypotensie: hoewel in verschillende patiëntenstudies (hypertensie) een significant antihypertensief van eplerenon is aangetoond, is er geen tensieverlaging gezien in gezonde proefpersonen. Echter, dit ging om een enkele studie. Derhalve sluiten wij in alle voorzichtigheid toch personen met een RR <100 / <60 mmHg van de studie uit en derhalve verwachten wij geen hypotensie in onze vrijwilligers.
- endocriene bijwerkingen: spironolacton heeft als bekende bijwerkingen gynaecomastie en impotentie in mannen. Omdat eplerenon een selectieve mineralocorticoïd receptor antagonist is, verwachten wij geen anti-androgene of progestagene bijwerkingen. Ook is de behandelduur (8 dagen) erg kort.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Geert Grooteplein 21
Nijmegen 6525EZ
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Geert Grooteplein 21
Nijmegen 6525EZ
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)

gezond, man, leeftijd tussen de 18 en 40 jaar, geschreven informed consent
(zie paragraaf 4.2 (Inclusion criteria) van het protocol)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

roken, voorgeschiedenis met cardiovasculaire aandoeningen, hypertensie,
nierfunctiestoornis, hyperkaliëmie (kalium > 4.7 mmol/L
(zie paragraaf 4.3 (Exclusion criteria) van het protocol)

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	23-04-2013
Aantal proefpersonen:	14
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Inspra
Generieke naam:	eplerenon
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-03-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-03-2013
Soort:	Eerste indiening
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
EudraCT	EUCTR2013-000189-12-NL
CCMO	NL43234.091.13

Resultaten

Einddatum onderzoek:	24-12-2013
Totaal aantal deelnemers:	14