

Effect van amiloride op de progressie van door lithium geïnduceerde chronische nierinsufficiëntie

Gepubliceerd: 13-07-2009 Laatste bijgewerkt: 02-12-2024

(1) Vaststellen wat het effect is van toevoegen van amiloride aan de behandeling met lithium op de progressie van nierinsufficiëntie bij patiënten met lithium-nefropathie.(2)
Beantwoorden van de vraag of het effect van toevoegen van amiloride aan...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Nefropathieën
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON33899

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Amiloride en lithiumnefropathie

Aandoening

- Nefropathieën

Synoniemen aandoening

door lithium veroorzaakte nierziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Sint Elisabeth Ziekenhuis

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: amiloride, lithium, nefropathie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het effect van het combineren van lithium met amiloride moet binnen 9 maanden resulteren in een verandering van het beloop de plasma kreatinineconcentratie (tenminste halveren van de helling van het beloop in de plasma kreatinineconcentratie).

Secundaire uitkomstmaten

Niet van toepassing

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Bij 20% van de patienten die langdurig worden behandeld met lithium ontwikkelt zich een chronische, soms progressieve nierinsufficiëntie [1,2]. Op enig moment doet zich bij een deel van hen de vraag voor of het gebruik van lithium moet worden gestaakt om verdere progressie van de nierinsufficiëntie te voorkomen. Gegevens over het effect van stoppen van lithium op de progressie van nierinsufficiëntie bij chronisch gebruik van lithium zijn helaas beperkt. Lepkifker et al. beschrijven 24 patienten met een gemiddelde plasma kreatinineconcentratie van 176 $\mu\text{mol/l}$ (uitersten 132 $\mu\text{mol/l}$ - 339 $\mu\text{mol/l}$). Vermindering van de dosering van lithium of staken van de behandeling met lithium leidde bij 12 patienten tot een daling van de plasma kreatinineconcentratie tot in het hoog normale gebied en bij drie patienten veranderde de plasma kreatinineconcentratie niet. Bij negen patienten steeg de plasma kreatinineconcentratie echter ondanks staken van het gebruik van lithium [3]. Presne et al. lieten zien dat, na het staken van het gebruik van lithium, de kreatinineklaring verbeterde bij 5 van de 7 patienten met een uitgangswaarde groter 40 ml/min. Bij 12 van de 18 patienten met een uitgangswaarde van minder dan 40 ml/min daalde de kreatinineklaring echter verder ondanks staken van het gebruik van lithium [4]. Markowitz et al. vonden dat de nierfunctiestoornis irreversibel en progressief was als de plasmakreatinineconcentratie groter was dan 220 $\mu\text{mol/l}$ bij het staken van het gebruik van lithium [5]. Gitlin et al

adviseren het gebruik van lithium te staken bij $\sim 140 \text{ } \mu\text{mol/L}$, zonder daar overigens veel direct bewijs voor aan te dragen [6]. Bovenstaande gegevens suggereren dat het staken van lithium moet worden overwogen bij een plasma kreatinineconcentratie van 150 - 200 $\mu\text{mol/L}$ wil er nog kans zijn op verbeteren of stabiliseren van de nierfunctie. Lithium blijft echter het middel van eerste keus bij de onderhoudsbehandeling van bipolaire stoornissen [7] en is bewezen effectiever dan bijvoorbeeld carbamazepine [8]. De consequenties van het stoppen met lithium zijn aanzienlijk. Andere psychofarmaca zijn vaak minder effectief, met name bij de bipolaire depressie, leidend tot tijdelijke of permanente destabilisatie van de psychiatrische toestand [9]. Verder is er bewijs dat lithium suïcidepogingen en suïcides vermindert [10]. Het zou dus een groot voordeel zijn als de progressie van door lithium veroorzaakte nierinsufficiëntie zou kunnen worden voorkomen ondanks het continueren van het gebruik van lithium.

De renale toxiciteit van lithium wordt waarschijnlijk veroorzaakt door resorptie van lithium in de verzamelbuizen van de nier. In geïsoleerde, geperfundeerde corticale verzamelbuizen remt lithium, als het van de lumenale zijde wordt toegediend, het effect van antidiuretisch hormoon (ADH) op het watertransport [11]. Bij proefdieren veroorzaakt toediening van lithium binnen een uur een afname van het concentrerend vermogen van de nieren [12,13]. Voorbehandeling met amiloride voorkomt dit effect van lithium [12]. Het bovenstaande suggereert dat transport van lithium plaats vindt via het lumenale amiloride-gevoelige natriumkanaltje in de verzamelbuizencellen, en dat ophoping van lithium in deze cellen interfereert met het effect van ADH op het transport van water. Micropunctiestudies bij de rat hebben het bestaan van amiloride-gevoelig lithium transport in het distale nefron direct aangetoond [14]. In vitro studies in de huid en de blaas van amfibieën bevestigen dat lithium transport plaats kan vinden via een mechanisme dat zowel lithium als natrium kan transporteren en dat geremd kan worden met amiloride [15,16]. Een toxische dosis van lithium induceert bij ratten binnen een uur necrose van de cellen in het distale nefron [17]. Plasma lithiumconcentraties in het therapeutische gebied veroorzaken al na drie dagen zwelling van cellen in de corticale verzamelbuizen van de rat. Na een week is er sprake van cellulaire hyperplasie en autoradiografie laat een verhoogde DNA synthese zien [18]. In een andere studie bij ratten wordt na drie weken dilatatie en celproliferatie in de corticale verzamelbuizen gezien, samenvallend met het ontstaan van poly-urie en polydipsie [19]. Na 16 weken blootstelling aan lithium worden bij ratten ernstige structurele veranderingen gezien (interstitiele fibrose met dilatatie en cystevorming in het distale nefron en tubulusatrofie) die gepaard gaan met een afname van de GFR en het renaal concentrerend vermogen [20]. Na toediening van lithium gedurende 1 jaar ontstaat bij konijnen het beeld van een progressieve tubulo-interstitiele nefritis met als specifieke kenmerken dilatatie van verzamelbuizen en vorming van microcysten, polyurie en afname van de GFR [21]. Bij mensen die slechts enige maanden met lithium zijn behandeld wordt een unieke, specifieke lesie in de distale tubuli en verzamelbuizen beschreven [22]. Deze acute lesie bij de mens is identiek aan die beschreven

bij proefdieren na één of meer maanden toediening van lithium. Bij patiënten die een aantal jaren met lithium zijn behandeld wordt dezelfde *acute* distale lesie gezien naast chronische afwijkingen als tubulusatrofie, interstitiele fibrose en glomerulosclerose. Dit laatste suggereert dat de vroege distale afwijkingen een voorstadium zijn van de chronische tubulo-interstitiele nefritis. Tesaamen suggereren bovenstaande gegevens dat amiloride-gevoelig transport van lithium ten grondslag ligt aan het continuüm van vroege en late nefrotoxische effecten van lithium. In dit opzicht is het relevant dat amiloride bij patiënten met langdurig gebruik van lithium en renale diabetes insipidus de polyurie en polydipsie gedeeltelijk doet afnemen [23]. Dit impliceert dat er ook bij langdurig en voortgezet gebruik van lithium een reversibele, met amiloride te remmen nefrotoxische component aanwezig is. Het is mogelijk dat analoog hieraan ook de progressie van de chronische tubulo-interstitiele nefritis door amiloride tot staan gebracht kan worden. Hierover zijn echter geen gegevens bekend. Onze hypothese is dat continueren van het gebruik van lithium in combinatie met amiloride, dat de cellen van het distale nefron beschermt tegen accumulatie van lithium, hetzelfde effect heeft op het beloop van de nierfunctie als het stoppen met lithium.

Literatuur

1. Botton R, Gaviria M, Batlle DC.: Prevalence, pathogenesis, and treatment of renal dysfunction associated with chronic lithium therapy. *Am J Kidney Dis.* 1987 Nov;10(5):329-45.
2. van Gerven HA, Boer WH. Chronische nierfunctiestoornissen bij gebruik van lithium. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2006 Aug 5;150(31):1715-8.
3. Lepkifker E, Sverdlik A, Iancu I, Ziv R, Segev S, Kotler M. : Renal insufficiency in long-term lithium treatment. *J Clin Psychiatry.* 2004 Jun;65(6):850-6.
4. Presne C, Fakhouri F, Noel LH, Stengel B, Even C, Kreis H, Mignon F, Grunfeld JP.: Lithium-induced nephropathy: Rate of progression and prognostic factors. *Kidney Int.* 2003 Aug;64(2):585-92.
5. Markowitz GS, Radhakrishnan J, Kambham N, Valeri AM, Hines WH, D'Agati VD. : Lithium nephrotoxicity: a progressive combined glomerular and tubulointerstitial nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2000 Aug; 11(8):1439-48.
6. Gitlin M.: Lithium and the kidney: an updated review. *Drug Saf.* 1999 20(3):231-243.
7. Nolen, W.A., Kupka, R.W., Schulte, P.F.J., Knoppert- van der Klein, E.A.M., Honig, A., Reichart, C.G., Goossens, P.J.J., Daemen, P., Ravelli, D.J. (2008). Richtlijn Bipolaire Stoornissen, Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie, Utrecht.
8. Hartong EG, Moleman P, Hoogduin CA, Broekman TG, Nolen WA; LitCar Group. Prophylactic efficacy of lithium versus carbamazepine in treatment-naïve bipolar patients. *J Clin Psychiatry.* 2003; 64: 144-151.
9. Hartong EG (2006). Recidiefpreventie van bipolaire stoornis. *Geneesmiddelenbulletin* 40, 61-69

10. Baldessarini RJ, Tondo L, Davis P, Pompili M, Goodwin FK, Hennen J. Decreased risk of suicides and attempts during long-term lithium treatment: a meta-analytic review. *Bipolar Disord.* 2006; 8: 625-839.
11. Cogan E, Abramow M. Inhibition by lithium of the hydroosmotic action of vasopressin in the isolated perfused cortical collecting tubule of the rabbit. *J Clin Invest.* 1986 May;77(5):1507-14.
12. Webb RK, Woodhall PB, Tisher CC, Robinson RR. Acute effects of lithium on the renal concentrating mechanism in a primate. *Am J Physiol.* 1975 Mar;228(3): 909-14.
13. Harris CA, Jenner FA. Some aspects of the inhibition of the action of antidiuretic hormone by lithium ions in the rat kidney and bladder of the toad *Bufo Marinus*. *Brit J Pharmacol* 44:223-232, 1972
14. Fransen R, Boer WH, Boer P, Koomans HA. Amiloride-sensitive lithium reabsorption in rats: a micropuncture study. *J Pharmacol Exp Ther.* 1992 Nov;263(2):646-50.
15. Leblanc G. Mechanism of lithium accumulation in the isolated frog skin epithelium. *Pflugers Arch.* 337: 1-18, (1972).
16. Herrera FC. Inhibition of lithium transport across toad bladder by amiloride. *Am. J. Physiol.* 222 (2): 499-502 (1972).
17. 9. Levine S, Saltzman A, Katof B, Meister A, Cooper TB. Prevention of lithium nephrotoxicity in a novel one-hour model in rats. *Psychopharmacology (Berl).* 1998 Jul;138(1):34-9.
18. 10. Jacobsen NO, Olesen OV, Thomsen K, Ottosen PD, Olsen S. Early changes in renal distal convoluted tubules and collecting ducts of lithium treated rats: light microscopy, enzyme histochemistry, and 3[H]-thymidine autoradiography. *Lab Invest* 46:298-305, 1982.
19. Kling MA, Fox JG, Johnston SM, Tolkoﬀ-Rubin NE, Rubin RH, Colvin RB. Effects of long-term lithium administration on renal structure and function in rats. A distinctive tubular lesion. *Lab Invest.* 1984 May;50(5):526-35.
20. Ottosen PD, Sigh B, Kristensen J, Olsen S, Christensen S. Lithium induced interstitial nephropathy associated with chronic renal failure. *Acta Path Immunol Scand* 92: 447-454, 1984.
21. Walker RG, Escott M, Birchall I, Dowling JP, Kincaid-Smith P. Chronic progressive renal lesions induced by lithium. *Kidney Int.* 1986 Apr;29(4):875-81.
22. Burrows GD, Davies B, Kincaid - Smith P. Unique tubular lesion after lithium. *Lancet*, 7;1310 , 1978
23. Battle DC, von Rott AB, Gaviria M, Grupp M. Amelioration of polyuria by amiloride in patients receiving long-term lithium therapy. *N Engl J Med.* 1985, 312: 408-14.

Doel van het onderzoek

- (1) Vaststellen wat het effect is van toevoegen van amiloride aan de behandeling met lithium op de progressie van nierinsufficiëntie bij patiënten met lithium-nefropathie.
- (2) Beantwoorden van de vraag of het effect van toevoegen van amiloride aan gebruik van lithium hetzelfde is als het effect van staken van het gebruik van

lithium.

Onderzoeksopzet

Patienten.

Patienten met chronisch gebruik van lithium en een progressieve nierinsufficiëntie, gedefinieerd als een plasma kreatinine stijging van minimaal 10 $\mu\text{mol/l}$ per jaar gedurende minimaal 5 jaar met een correlatiecoëfficiënt van minimaal 0.85 en een maximale plasma kreatinineconcentratie van 200 $\mu\text{mol/l}$. Ten opzichte van de uitgangssituatie representeert dit een afname van de kreatinineklaring van ten minste $\sim 10\%$ per jaar. Als aan deze voorwaarden wordt voldaan bestaat een redelijke kans op reversibiliteit en kan het effect van een interventie op het beloop van de plasma kreatinineconcentratie goed worden onderzocht. Patientten moeten bij inclusie normotensief zijn, eventueel met antihypertensieve medicatie.

Berekening groeps grootte.

De hypothese is dat helling in het beloop van de plasma kreatinineconcentratie zal afnemen van $20 \pm 13 \mu\text{mol/jaar}$ naar $10 \pm 13 \mu\text{mol/l/jaar}$. Hiermee wordt de groeps grootte met gebruik van een gepaarde t-test berekend op 15 patientten per groep.

Protocol.

Exclusiecriteria: Onvermogen tot het geven van informed consent.

Randomisatie:

Groep I: stopt gebruik van lithium (vigerende dosis in 3 maanden met stappen van 1/3 dosisreductie per maand).

Groep II: continueert gebruik van lithium in combinatie met amiloride.

Instellen op alternatieve psychofarmaca (groep I): ter discretie van de behandelende psychiater.

Instellen op amiloride (groep II): dosis 1 x 20 mg, samen innemen met lithium. Dosisreductie van lithium (met 1/3) ten tijde van start van het gebruik van amiloride. De lithium dosis titreren tot de beoogde waarde in twee achtereenvolgende weken is bereikt. De streefwaarde is hetzelfde als in de voorgaande jaren. Tijdens de instelfase wordt tevens de plasma kaliumconcentratie wekelijks gecontroleerd. Bij een waarde $> 5.5 \text{ mmol/l}$ wordt Resonium in een adequate dosering aan de medicatie toegevoegd. Omdat Resonium de resorptie van lithium remt moet in dit geval de dosis van lithium worden opgehoogd onder controle van de plasma lithium concentratie.

Metingen bij inclusie:

Start studie (T0, nog volledige dosis lithium): Biochemie. Berekenen eGFR (MDRD formule). Uitsluiten andere oorzaken nierfunctiestoornis door urine-onderzoek (sediment, micro-albuminurie, proteinurie, osmolariteit) en echografie nieren.

Helling delta plasma kreatinine. Bloeddruk. Comedicatie. Comorbiditeit.
Psychiatrische voorgeschiedenis, duur gebruik van lithium.

Interimanalyse:

Analyse van een beperkte eigen patientengroep (grafiek 1) liet zien dat het effect van staken van het gebruik van lithium binnen 6 maanden zichtbaar wordt. Na het stoppen van het gebruik van lithium dan wel additie van amiloride bij doorgaand gebruik van lithium zal met intervallen van drie maanden de plasma kreatinine concentratie worden gemeten. Bij de patienten van groep II zal het gebruik van lithium (en amiloride) worden gestaakt als na een periode van 9 maanden geen verandering in het beloop van de plasma kreatinineconcentratie waarneembaar is (gedefinieerd als ten minste halveren van de helling van het beloop in de plasma kreatinineconcentratie).

Afbreken studie: zie interimanalyse

Follow-up:

Groep I (lithium stop): Startend vanaf het moment dat begonnen wordt met de reductie van de lithiumdosis wordt met intervallen van drie maanden gedurende 2 jaar de plasma kreatinine (en MDRD klaring) gemeten en worden de psychiatrische toestand en bloeddruk beoordeeld.

Groep 2 (lithium met amiloride). Startend vanaf het moment dat begonnen wordt met amiloride wordt met intervallen van drie maanden gedurende 2 jaar de plasma kreatinine (en MDRD klaring) gemeten. Tevens worden in deze groep de plasma lithium en kalium concentraties gemeten en de psychiatrische toestand en bloeddruk beoordeeld.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Instellen op amiloride (groep II): dosis 1 x 20 mg, samen innemen met lithium. Dosisreductie van lithium (met 1/3) ten tijde van start van het gebruik van amiloride. De lithium dosis titreren tot de beoogde waarde in twee achtereenvolgende weken is bereikt. De streefwaarde is hetzelfde als in de voorgaande jaren. Tijdens de instelfase wordt tevens de plasma kaliumconcentratie wekelijks gecontroleerd. Bij een waarde > 5.5 mmol/l wordt Resonium in een adequate dosering aan de medicatie toegevoegd. Omdat Resonium de resorptie van lithium remt moet in dit geval de dosis van lithium worden opgehoogd onder controle van de plasma lithium concentratie

Inschatting van belasting en risico

De belasting is nauwelijks groter dan de reguliere controles bij lithiumgebruikers met zich meebrengen.

Risico:

- Er bestaat enig risico op hyperkaliemie bij het instellen op amiloride.

Hierop zal worden geanticipeerd door na het instellen op amiloride 2 a 3 maal een extra bloedcontrole in te lassen. In voorkomende gevallen zal een kaliumverlagend geneesmiddel worden gegeven (natrium polystyreensulfaat, Resonium). Omdat Resonium de resorptie van lithium remt moet in dit geval de dosis van lithium worden opgehoogd onder controle van de plasma lithium concentratie.

- Als een gunstig effect van de interventie uitblijft, zal in de lithium-amiloride groep de achteruitgang van de nierfunctie doorgaan. Deze progressie zal evenwel hooguit enkele procenten van de nierfunctie betreffen zodat de interventie het uitstel van staken van het lithiumgebruik (en de problemen die dat psychiatrisch met zich meebrengt) rechtvaardigt.

Contactpersonen

Publiek

Sint Elisabeth Ziekenhuis

Hilvarenbeekseweg 60
5022 GC Tilburg
NL

Wetenschappelijk

Sint Elisabeth Ziekenhuis

Hilvarenbeekseweg 60
5022 GC Tilburg
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)

Patienten met chronisch gebruik van lithium en een progressieve nierinsufficiëntie, gedefinieerd als een plasma kreatinine stijging van minimaal 10 $\mu\text{mol/l}$ per jaar gedurende minimaal 5 jaar met een correlatiecoëfficiënt van minimaal 0.85 en een maximale plasma kreatinineconcentratie van 200 $\mu\text{mol/l}$. Ten opzichte van de uitgangssituatie representeert dit een afname van de kreatinineklaring van ten minste $\sim 10\%$ per jaar.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Onvermogen informed consent te geven.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	01-09-2009
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	midamor
Generieke naam:	amiloride
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-07-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-07-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 20246
Bron: Nationaal Trial Register
Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2008-004746-81-NL
CCMO	NL24249.008.09
OMON	NL-OMON20246