

Hydrochloorthiazide en metformine cross-over studie voor het verminderen van polyurie bij ADPKD-patiënten die tolvaptan gebruiken

Gepubliceerd: 08-03-2018 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Het doel is om aan te tonen dat hydrochloorthiazide en/of metformine de aquarese kunnen verminderen in patiënten met ADPKD die behandeld worden met tolvaptan, gemeten in 24-uurs urinevolume.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Nier- en urinewegaandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON46358

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Medicijnen tegen verhoogde urineproductie bij tolvaptan

Aandoening

- Nier- en urinewegaandoeningen, congenitaal
- Nefropathieën

Synoniemen aandoening

Autosomaal dominante polycysteuze nierziekte, cystenierem

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Nefrologie

Overige ondersteuning: Eigen fondsen

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ADPKD, Biguanide, Thiazide, Vaopressine V2 receptorantagonist

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is de verandering in 24-uurs urinevolume als een percentage, waarbij het gemiddelde van de twee verzamelde volumes aan het einde van de placebo behandelperiode wordt vergeleken met het gemiddelde van de twee volumes die verzameld zijn aan het einde van de twee-week-durende behandelperiodes met hydrochloorthiazide en metformine.

Secundaire uitkomstmaten

- Verandering in glomerulaire filtratie snelheid (GFR) (zoals gemeten met de iohexol plasma klaringstechniek)
- Verandering in copeptin
- Verdraagbaarheid van de studiemedicatie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Autosomaal dominante polycysteuze nierziekte (ADPKD) wordt gekenmerkt door de vorming van talloze cysten in beide nieren en nierfunctieachteruitgang wat uiteindelijk leidt tot nierfunctievervangende therapie in 70% van alle patiënten. Mediane leeftijd van start nierfunctievervangende therapie is 58 jaar. Ondanks de relatief lage prevalentie van 3-4:10.000 is ADPKD de meest voorkomende erfelijke nierziekte en is deze ziekte de oorzaak voor nierfalen 10% van alle patiënten die nierfunctie vervangende behandeling ondergaan. Onlangs is het eerste medicijn geregistreerd dat bewezen nierfunctieachteruitgang remt in patiënten met ADPKD: de vasopressine V2 receptorantagonist tolvaptan. Tolvaptan vertraagt nierfunctieachteruitgang met

26%, waarmee nierfunctievervangende therapie met elke vier jaar gebruik één jaar wordt uitgesteld. Ook vertraagt tolvaptan cystegroei met 49%.

Bij deze vasopressine (antidiuretisch hormoon) receptorantagonist zijn bijwerkingen gerelateerd aan verhoogde aquaresis zoals polyurie, dorst, nycturie en polydipsie veelvoorkomend bij het merendeel van alle patiënten. Deze bijwerkingen zijn de meest voorkomende reden voor het discontinueren van tolvaptan en in onze ervaring zien patiënten het vooruitzicht van polyurie, in sommige gevallen meer dan 8 liter per dag, als de grootste drempel voor het starten met de behandeling. Op dit moment zijn er geen aanvullende behandelingsmogelijkheden om deze bijwerkingen te verminderen. Wanneer de bijwerkingen te hevig zijn, zijn de enige opties het stoppen met behandelen, of de dosis verlagen. In de TEMPO studie was de gemiddelde dosis tolvaptan 95mg, de mediaan lag op 120mg. Hierdoor is er weinig tot geen bewijs voor de effectiviteit van een dosis van 90mg of zelfs 60mg op een dag.

Tolvaptan veroorzaakt aquaresis door competitief antagonisme van de vasopressine V2 receptor, hierdoor wordt de migratie van aquaporine 2 naar de apicale celmembraan van de hoofdcellen in de distale verzamelbuis van het nefron geïnhibeerd. Dit maakt de verzamelbuis ondoorlaatbaar voor water, waardoor het water niet gereabsorbeerd kan worden en dus wordt uitgeplast. Het mechanisme waarmee tolvaptan verhoogde aquaresis veroorzaakt is zeer vergelijkbaar met de pathofysiologie van nefrogene diabetes insipidus (NDI). Bij NDI blijft de verzamelbuis van het nefron (relatief) ondoorlaatbaar voor water als gevolg van insensitiviteit voor vasopressine, veroorzaakt ofwel door defecten in de vasopressine V2 receptor, ofwel door defecten later in de cascade, waardoor AQP2 niet migreert naar de apicale celmembraan van de hoofdcellen. Door deze overeenkomsten is het waarschijnlijk dat behandelingen die worden toegepast om polyurie te verminderen bij NDI ook effectief kunnen zijn als behandeling tegen polyurie bij patiënten die tolvaptan gebruiken.

Hydrochloorthiazide is een behandeling voor polyurie bij NDI die zich bewezen heeft over de laatste 50 jaar en waarvan bekend is dat het de urineproductie verlaagt met 30-50%. De hypothese is dat aanvullende behandeling met hydrochloorthiazide bij ADPKD-patiënten die tolvaptan gebruiken leidt tot een reductie van polyurie met vergelijkbare marges als behandeling met hydrochloorthiazide bij patiënten met NDI.

Onlangs is aangetoond dat metformine zorgt voor vasopressine-onafhankelijke activatie van watertransport in de medulla van de nier door stimulatie van AMP-geactiveerde proteïne kinase (AMPK) in ratten. Hiermee was metformine een reële kandidaat voor behandeling van NDI. In een recente studie zijn ratten behandeld met tolvaptan, als model van NDI. De 24-uurs urineproductie steeg hiermee van 10mL naar 22mL. Na toevoegen van metformine normaliseerde de urineproductie weer binnen vijf dagen. De hypothese is dat metformine ook in mensen leidt tot verminderde polyurie als gevolg van non-vasopressine activatie

van AMPK.

Doel van het onderzoek

Het doel is om aan te tonen dat hydrochloorthiazide en/of metformine de aquarese kunnen verminderen in patiënten met ADPKD die behandeld worden met tolvaptan, gemeten in 24-uurs urinevolume.

Onderzoeksopzet

Een placebo-gecontroleerde, dubbel blinde, 'double-dummy', cross-over trial in proefpersonen met ADPKD die behandeld worden met tolvaptan op de maximale dosering van 120mg per dag. Behandeling bestaat uit hydrochloorthiazide, metformine en placebo in willekeurige volgorde. De studie zal bestaan uit drie behandelperiodes, elke periode bestaat uit twee behandelweken en een wash-out week, behalve de laatste periode welke geen wash-out week heeft. De totale duur van de studie is 8 weken.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Proefpersonen zullen in willekeurige volgorde worden behandeld met hydrochloorthiazide, metformine en placebo voor twee weken elk, gevolgd door een wash-out week. Hydrochloorthiazide zal worden gestart op 12,5mg een maal daags, na een week wordt dit verhoogd tot 25mg een maal daags mits het goed verdragen wordt. Metformine zal worden gestart op 500mg twee maal daags, na een week wordt dit verhoogd tot 1000mg twee maal daags mits het goed verdragen wordt.

Inschatting van belasting en risico

De lasten en risico's geassocieerd met participatie zijn:

- Patiënten die poliklinisch worden behandeld met tolvaptan in het kader van reguliere klinische zorg komen in de eerste 18 maanden meestal maandelijks naar de polikliniek, ook moet er maandelijks een venapunctie worden verricht. Meedoen aan deze studie behelst een minimum van 1 en een maximum van 4 extra studievizites binnen de 8 behandelweken plus de variabele screeningsperiode (5 studievizites versus 1 - 4 reguliere vizites). Een venapunctie wordt maximaal 5 keer extra verricht (8 keer versus 3 a 4 keer in het kader van klinische zorg).
- 4 maal GFR meting volgens de iohexol plasmaklaringstechniek,
- 8 maal 24-uurs urine verzameling
- patiënten worden blootgesteld aan behandeling met hydrochloorthiazide en metformine (nooit de combinatie), terwijl ze al tolvaptan gebruiken

Potentiële voordelen van participatie:

Het mogelijke voordeel van de studie is het verminderen van aquaretische bijwerkingen van tolvaptan. Mogelijk leidend tot minder polyurie, nycturie,

dorst en polydipsie. Door verminderde polyurie verdragen patiënten mogelijk hogere, effectievere doseringen tolvaptan, hetgeen uiteindelijk zou kunnen leiden tot uitstel van nierfunctievervangende therapie.

Contactpersonen

Publiek

Selecteer

Hanzeplein 1
Groningen 9713GZ
NL

Wetenschappelijk

Selecteer

Hanzeplein 1
Groningen 9713GZ
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)

1. Diagnose ADPKD, gebaseerd op de gemodificeerde Ravine criteria
2. Gebruikt tolvaptan 120mg per dag

3. Leeftijd tussen de 18 en 50 jaar
4. *45 eGFR (CKD-EPI)
5. Informed consent getekend

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patiënten waarvan het onwaarschijnlijk is dat zij zich adequaat aan de studieprocedures zullen houden (bijvoorbeeld door medische aandoeningen die ingrijpen of niet voortzetten van studiemedicatie behoeven, middelenmisbruik in de voorgeschiedenis, of non-compliance)
2. a. Patiënten met medicatie die waarschijnlijk eindpunten verstoren (zoals NSAIDs of diuretica zoals furosemide of spironolacton)
2. b. Patiënten met andere aandoeningen die waarschijnlijk eindpunten verstoren (zoals diabetes mellitus waarvoor medicatie gebruikt dient te worden of diabetes insipidus)
3. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven
4. Patiënten met contraïndicaties voor de medicatie zoals
5. a. Hydrochloorthiazide: jicht, leverfalen, ziektes die leiden tot kaliumverlies, hypokaliëmieën, bekende allergie voor hydrochloorthiazide
5. b. Metformine: Ziekten die tot weefselhypoperfusie kunnen leiden (zoals recent myocardinfarct, hartfalen, respiratoir falen), bekende allergie voor metformine

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Organisatorisch/zorgonderzoek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	09-10-2018

Aantal proefpersonen: 12
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Hydrochlorothiazide
Generieke naam: Hydrochloorthiazide
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Metformine
Generieke naam: Metformine
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-03-2018
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO
Datum: 02-05-2018
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO
Datum: 10-10-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO
Datum: 23-05-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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
Ander register	6734
EudraCT	EUCTR2017-003864-10-NL
CCMO	NL62608.042.17