

Behandeling van vaatstijfheid bij patiënten met autosomaal dominante polycysteuze nierziekte

Gepubliceerd: 03-08-2021 Laatste bijgewerkt: 25-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-512544-27-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. We willen aantonen of arteriële vaatstijfheid afhankelijk is van een hoog-zout dieet bij patiënten met ADPKD. Ook willen we...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON55149

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TRAMPOLINE

Aandoening

- Nieraandoeningen (excl. nefropathieën)

Synoniemen aandoening

Polycysteuze nierziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Nederlandse nierstichting

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Amiloride, Hypertensie, Polycysteuze nierziekte, Zout

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De drie primaire uitkomsten van deze studie zijn de verschillen in arteriële vaatstijfheid tussen hoog-zout versus laag-zout groep, en vóór versus na amiloride behandeling in beide groepen.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten zijn 24-uurs bloeddruk meting, markers van inflammatie, zoutsmaak gevoeligheidstesten en zoutopslag in de huid gemeten met ²³Na-MRI.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Autosomaal dominante polycysteuze nierziekte (ADPKD) is de meest voorkomende erfelijke nierziekte dat wordt gekarakteriseerd door multiële en groeiende niercysten. Het wordt veroorzaakt door een defect in de polycystine genen. ADPKD is geassocieerd met zout-gevoelige hypertensie, wat leidt tot de grootste morbiditeit en mortaliteit. Ongeveer 70% van patiënten met ADPKD ontwikkelt hypertensie nog voordat nierfunctie verval is opgetreden.

Vroege hypertensie, ondanks de huidige behandeling hiervan, is geassocieerd met snelle nierfunctie achteruitgang. Het wordt daarom ook gebruikt als vroege marker voor snelle nierfunctie achteruitgang. Kennis van de etiologie van hypertensie is daarom van belang om deze (gerichter) te kunnen behandelen.

Hoewel het mechanisme niet exact bekend is, lijkt hypertensie bij ADPKD vooraf te gaan aan arteriële vaatstijfheid en een toegenomen zoutopslag. Recente inzichten laten zien dat de endotheliale glycocalyx (een eiwitlaag) op de bloedvaten een significante rol speelt in het ontwikkelen van vaatstijfheid. In de normale situatie is de glycocalyx een buffer voor natrium (zoutmoleculen) en voorkomt een hypernatriemie. Een hoog-zout dieet tast echter de glycocalyx aan,

waardoor natrium de endotheelcellen binnen kan dringen via de zogenaamde epitheliale zout kanaal (ENaC). Hierdoor ontstaat ook een toegenomen opslag van natrium in de huid. Dit tezamen leidt tot vaatstijfheid.

De hypothese van deze studie is dat een hoog-zout dieet een essentiële rol speelt bij het ontwikkelen van hypertensie bij patiënten met ADPKD en dat het blokkeren van de ENaC kanaal dit effect kan tegen gaan. Het uiteindelijke doel is om daarmee hypertensie te voorkomen en nierfalen te vertragen.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-512544-27-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

We willen aantonen of arteriële vaatstijfheid afhankelijk is van een hoog-zout dieet bij patiënten met ADPKD. Ook willen we aantonen of amiloride het effect van een hoog-zout dieet teniet kan doen.

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerd, dubbel blind en placebo gecontroleerde klinische studie met een open-label behandeling met amiloride

Onderzoeksproduct en/of interventie

De proefpersonen zullen na de inclusie (tijdelijk) stoppen met alle bloeddruk medicatie en worden onderworpen aan een laag-zout dieet van 3,5 gram/dag gedurende 6 weken. 2 week na de inclusie zullen zij gerandomiseerd worden in 2 groepen gedurende 4 weken: Groep 1: Zout capsules (6 gram per dag) + aanvullende amiloride (20 mg per dag) in de laatste 2 weken Groep 2: Placebo capsules + aanvullende amiloride (20 mg per dag) in de laatste 2 weken Volgende metingen worden uitgevoerd: - 3x non-invasieve vaatstijfheid metingen (zogenaamde pulse wave velocity) - 4x bloeddruk metingen tijdens de bezoeken - 3x 24-uurs bloeddruk metingen - 4x bloedafnames - 4x algemeen urine onderzoeken - 3x 24-uurs urine verzamelen - 4x zoutmaak gevoeligheidstesten - Voor een subgroep proefpersonen (n=8): 3x MRI scans in AMC, Amsterdam

Inschatting van belasting en risico

Belasting van de deelnemers:

- Zoutbeperking van 3,5 gram/dag gedurende 6 weken
- Interventie met zout supplement zoals hierboven beschreven gedurende 4 weken
- Aanvullende medicamenteuze behandeling met amiloride in de laatste 2 weken
- Vijf studie bezoeken en een telefonische afspraak
- De volgende metingen:

Screening visite (week 0):

Bloeddruk meting tijdens bezoek
Bloed- en urineafname

Duur: 45 minuten

Diëtist visite (week 0):
Zoutsmaaktest

Duur: 45 minuten

Baseline visite (week 3) :
Pulse wave velocity meting
Bloeddruk meting tijdens bezoek
Bloed- en urineafname
24-uur bloeddruk meting
24-uur urine verzameling
Zoutsmaaktest
23Na-MRI (Amsterdam UMC) (n=4 per onderzoeksgroep)

Duur: 90 minuten voor patiënten zonder MRI;
120 minuten voor patiënten met MRI

Tussentijdse visite (week 5):
Pulse wave velocity meting
Bloeddruk meting tijdens bezoek
Bloed- en urineafname
24-uur bloeddruk meting
24-uur urine verzameling
Zoutsmaaktest
23Na-MRI (Amsterdam UMC) (n=4 per onderzoeksgroep)

Duur: 90 minuten voor patiënten zonder MRI;
120 minuten voor patiënten met MRI

Eind visite (week 7):
Pulse wave velocity meting
Bloeddruk meting tijdens bezoek
Bloed- en urineafname
24-uur bloeddruk meting
24-uur urine verzameling
Zoutsmaaktest
23Na-MRI (Amsterdam UMC) (n=4 per onderzoeksgroep)

Duur: 90 minuten voor patiënten zonder MRI;
120 minuten voor patiënten met MRI

Totale duur studie: 360 minuten voor patiënten zonder MRI;

Risico's:

Hoewel de verwachte risico's gering zijn, kunnen deelnemers (afhankelijk van de groep waarin zij zijn ingeloot) een verergering krijgen van de hypertensie door het tijdelijk staken van bloeddruk medicatie en een hoog-zout dieet of een (milde) hyperkaliëmie ontwikkelen door het gebruik van amiloride. Daarnaast zijn er geringe risico's bij het afnemen van bloed (vena punctie).

- Hypertensie: voorgaand onderzoek naar patiënten met cystenieren laat zien dat een exceptioneel hoog-zout dieet (van 18 gram/dag) de bloeddruk verhoogt met 7 mmHg (Doulton et al., J Hypertens, 2006). Verschillende studies hebben tevens aangetoond dat de bloeddruk met gemiddeld 8/4 mmHg stijgt na het staken van bloeddruk behandelingen bij hypertensieve patiënten. Ter vergelijking: in onze studie zal de helft van de van proefpersonen een hoog-zout intake krijgen van 9,5 gram/dag, bestaande uit een zout-beperkend dieet van 3,5 gram/dag en zout capsules van 6 gram/dag. Samen met het staken van eventuele eigen antihypertensiva, verwachten wij een maximale bloeddruk stijging van 15 mmHg voor de groep met een hoog-zout intake (groep 1). De bloeddruk wordt gedurende de studie wekelijks gecontroleerd. Indien een spreekkamer bloeddruk van $\geq 190/ \geq 100$ mmHg wordt bereikt, zal de studie voortijdig beëindigd worden voor deze deelnemer als voorzorgsmaatregel.

- Hyperkaliëmie: Het gebruik van het medicijn amiloride kan het kalium gehalte doen stijgen. Eerdere studies laten zien dat het kalium gehalte stijgt met 0,52 mmol/L bij patiënten met hypertensie (Brown MJ et al., Lancet Diabetes Endocrinol. 2016 Feb) bij het dagelijks gebruik van 20mg amiloride. Dit is een milde stijging zonder verdere risico's voor gezondheid.

- Risico's van vena punctie: pijn en een hematoom ter plaatse van de punctie behoort tot de bekende risico's.

Mogelijke voordelen van deelname:

1. Regelmatige vaatstijfheid en bloeddruk metingen. Na deblinding worden de deelnemers en diens behandelaren op de hoogte gesteld van de individuele bevindingen, waardoor mogelijk betere behandeling gegeven kan worden (in de vorm van dieet en/of medicamenteuze maatregelen).

2. Inzicht in het handhaven van een laag-zout dieet, wat een voordeel zal opleveren voor bloeddruk behandeling op de lange termijn

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Wytemaweg 80
Rotterdam 3015CE
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Wytemaweg 80
Rotterdam 3015CE
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)

Inclusie criteria:

- Volwassenen met de diagnose ADPKD, gebaseerd op de Ravine criteria en/of een gedomenteerde PKD1 of PKD2 mutatie
- CKD-EPI eGFR ≥ 60 ml/min/1.73m²
- Vermogen om informed consent te geven

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusie criteria:

- Niet goed behandelde hypertensie, gedefinieerd als een spreekkamer bloeddruk van $\geq 160 / \geq 90$ mmHg met/zonder antihypertensiva
- Gebruik van ≥ 3 antihypertensive medicaties
- Wanneer antihypertensieve behandeling wordt voorgeschreven voor een andere behandelindicatie dan hypertensie (bv. hartritmestoornis)
- Serum kalium gehalte van > 5.5 mmol/L (gedurende de laatste 6 maanden)
- Leverfalen (exclusief lever cysten door ADPKD)
- Hartfalen (ejectie fractie $< 35\%$) of hartritmestoornissen
- Diabetes mellitus
- Actieve infectie of antibiotica gebruik
- Gebruik van immunosuppressiva gedurende het laatste jaar
- Gebruik van medicatie dat bloeddruk of ziekte progressie van ADPKD beïnvloedt (Tolvaptan/NSAIDs/chemotherapie), behalve < 3 antihypertensive medicaties
- Actueel zwangerschap of onwil tot het nemen van anticonceptie maatregelen gedurende gehele studie

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	11-03-2022
Aantal proefpersonen:	54
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
--------	--------------

Merknaam:	Amiloride
Generieke naam:	Amiloride
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-08-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-12-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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
CTIS	CTIS2024-512544-27-00
EudraCT	EUCTR2020-000433-40-NL
CCMO	NL72836.078.21