

Evaluatie van een gestoord concentrerend vermogen van de nieren met behulp van een dDAVP test bij patiënten die worden behandeld met lithium

Gepubliceerd: 31-07-2012 Laatste bijgewerkt: 28-04-2024

Primaire doelstelling: vaststellen van de prevalentie van een verminderd concentrerend vermogen van de nieren in een Nederlandse populatie van patiënten die worden behandeld met lithium i.k.v. een stemmingstoornis. Secundaire doelstelling: bepalen van...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Nieraandoeningen (excl. nefropathieën)
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON37665

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Lithium geïnduceerde nefrogene diabetes insipidus (NDI)

Aandoening

- Nieraandoeningen (excl. nefropathieën)

Synoniemen aandoening

lithium-geïnduceerde nefrogene diabetes insipidus; overmatige urineproductie door een verminderd concentrerend vermogen van de nieren als gevolg van lithium gebruik

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: dDAVP, desmopressine, lithium, nefrogene diabetes insipidus

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Maximale urine osmolaliteit na intranasale toediening van dDAVP

Secundaire uitkomstmaten

Relatie van de symptomen (mictie anamnese) en klinische parameters (duur van lithium gebruik, plasma lithium concentratie, baseline plasma kreatinine, natrium en kalium en de baseline urine osmolaliteit) met de resultaten van de dDAVP test.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Lithium is een geneesmiddel dat frequent wordt toegepast in de behandeling van stemmingstoornissen. In Westerse landen gebruikt ongeveer 1 op de 1000 inwoners lithium. Het gebruik van dit geneesmiddel is echter geassocieerd met verschillende vormen van nierschade. De meest voorkomende vorm van lithium geïnduceerde nierschade is nefrogene diabetes insipidus (NDI). Deze aandoening wordt veroorzaakt door resistentie tegen het antidiuretisch hormoon vasopressine hetgeen resulteert in dorst, polydipsie en polyurie. Bij ca. 50% van de patiënten die lithium gebruiken is sprake van een matig verminderd concentrerend vermogen van de nieren. Het concentrerend vermogen van de nieren herstelt zich doorgaans na staken van de lithium. Langdurig gebruik van lithium resulteert echter bij ca. 20 % van de patiënten in een NDI. Gezien lithium geïnduceerde NDI doorgaans niet herstelt na staken van lithium is er in dit stadium waarschijnlijk sprake van irreversibele nierschade. NDI is bovendien geassocieerd met - progressieve - chronisch focale interstiele fibrose in met name de medulla van de nier, welke uiteindelijk zou kunnen resulteren in

(terminaal) nierfalen.

Lithium wordt o.a. geresorbeerd door het epitheliale natriumkanal, ENaC, in de verzamelbuis. Accumulatie van lithium in de tubulusscellen van de verzamelbuis resulteert in een verminderde vasopressine geïnduceerde waterresorptie door: a. remming van de adenylaat cyclase activiteit, b. afname van de produktie van cyclisch adenosine monofosfaat (cAMP) en c. afname van de expressie van het waterkanaal aquaporine 2 (AQP2) in de apicale membraan van de tubulusscellen van de verzamelbuis.

Polyurie tijdens lithiumgebruik wordt meestal veroorzaakt door lithiumgeïnduceerde NDI. Deze patiënten populatie heeft echter eveneens een verhoogd risico op een primaire polydipsie en/of centrale diabetes insipidus (CDI). In geval van dorst, polydipsie en/of polyurie bij een patiënt die lithium gebruikt, dient ter bevestiging van de diagnose daarom altijd een dDAVP test verricht te worden.

Patiënten met lithium geïnduceerde NDI ontwikkelen doorgaans relatief laat in het ziektebeloop klachten en presenteren zich daarom in een gevorderd - en mogelijk al irreversibel - stadium van de aandoening. Vroege opsporing van patiënten met een verminderd concentrerend vermogen van de nieren door gebruik van lithium geeft de behandeld arts de gelegenheid de indicatie van lithium te herevalueren, het gestoorde concentrerend vermogen van de nieren nauwkeurig te vervolgen en zonodig vroegtijdig te behandelen met bijvoorbeeld amiloride en/of thiazidediuretica. Het doel van deze studie is daarom het verzamelen van informatie over de prevalentie van a. een gestoord concentrerend vermogen van de nieren en b. NDI in een Nederlandse populatie van patiënten die worden behandeld met lithium t.b.v. een stemmingstoornis. Met behulp van deze informatie zal beoordeeld worden of het gezien de prevalentie van bovenstaande aandoeningen gerechtvaardigd is de dDAVP test op te nemen in de standaard zorg voor patiënten die lithium gebruiken.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling: vaststellen van de prevalentie van een verminderd concentrerend vermogen van de nieren in een Nederlandse populatie van patiënten die worden behandeld met lithium i.k.v. een stemmingstoornis.

Secundaire doestelling: bepalen van de relatie tussen de kliniek (mictie frequentie en volume) en klinische parameters (duur van de lithiumbehandeling, plasma lithium concentratie, baseline plasma kreatinine, natrium en kaliumconcentratie en de baseline urine osmolaliteit) enerzijds vs. de resultaten van de dDAVP test anderzijds in een Nederlandse populatie van patiënten die worden behandeld met lithium i.k.v. een stemmingstoornis.

Onderzoeksopzet

Dit is een cross-sectionele, observationele studie met een geschatte duur van 1 jaar.

Patiënten zullen worden gerecruteerd uit de patiëntenbestanden van de deelnemende ziekenhuizen. Patiënten die willen deelnemen, zullen vooraf volledig worden geïnformeerd over de aard van het onderzoek. Nadat schriftelijk informed consent is verkregen, zal een screening worden verricht om na te gaan of de patiënten geschikt zijn voor deelname aan deze studie.

De screening richt zich op de evaluatie van de volgende exclusie criteria:

- algemene contra-indicaties voor deelname aan medisch wetenschappelijk onderzoek:

- onvermogen tot het verlenen van informed consent

- zwangerschap

- onstabiele psychiatrisch aandoening

- alternatieve oorzaken van (nefroge) diabetes insipidus:

- hypo/hyperkaliëmie (plasma kalium < 3.5 or > 5.5 mmol/l)

- ernstige hypercalciëmie (albumine-gecorrigeerd plasma calcium > 2.80 mmol/l)

- hyperglycemie (plasma glucose > 10.0 mmol/l)

- medische voorgeschiedenis: amyloidosis, Sjögren's syndroom of Sickle cel anemie

- eerdere behandeling met ifosfamide

- primaire polydipsie of centrale diabetes insipidus

- contra-indicaties voor toediening van dDAVP:

- onvermogen tot het beperken van de vochtinname

- nierinsufficiëntie (GFR < 45 ml/min/1.73 m²)

- hyponatriëmie (plasma natrium < 130 mmol/l)

- overige:

- gelijktijdige behandeling met desmopressine of democlocycline

Patiënten worden bij gebleken geschiktheid uitgenodigd voor een poliklinische evaluatie van ca. 6 uur. Voor start van de studie wordt patiënt gevraagd naar eventuele symptomen (mictie anamnese) en zullen enkele vitale kenmerken (lengte, gewicht, bloeddruk, hartslag) worden gemeten. Daarnaast zullen baseline bloed- (kreatinine, natrium kalium, calcium, osmolaliteit, lithium en glucose) en urinemonsters (osmolaliteit) worden afgenomen. Verder is er sprake van een vochtbeperking van 500 ml gedurende 6 uur. Nadat de patiënt is gevraagd de blaas leeg te plassen, zal 40 µg 1-desamino-8-D-arginine vasopressin (dDAVP) intranasaal worden toegediend. Vervolgens zal gedurende 6 uur à 1-2 uur het volume en de osmolaliteit van de urine worden gemeten. Tevens zal à 2 uur de vochtinname, het gewicht, de bloeddruk en hartslag worden bepaald. Daarnaast

zal eveneens geobserveerd worden of er sprake is van bijwerkingen van de dDAVP. Indien er sprake is van een duidelijk verminderd concentrerend vermogen van de nieren (maximale urine osmolaliteit < 600 mosmol/kg) na toediening van dDAVP zal de diagnose lithium geïnduceerde nefrologene diabetes insipidus worden gesteld.

Finally, patients will be observed for possible adverse events of dDAVP.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten worden ten gevolge van deelname aan deze studie blootgesteld aan een - beperkte - risico op bijwerkingen van de dDAVP. De meest voorkomend - maar zelden optredende - bijwerkingen zijn voorbijgaande hoofdpijn, misselijkheid, nasale congestie, rhinitis, bloedneus, keelpijn, hoesten, bovenste luchtweg infecties en milde buikkrampen. Daarnaast ontstaat als gevolg van een hoge dosis dDAVP zelden een matige verhoging van de bloeddruk. Omdat dDAVP een kortwerkend middel is dat in deze studie slechts eenmaal wordt toegediend is risico op ernstige bijwerkingen zoals een (symptomatische) hyponatriëmie nihil. De risico's zijn voor zover mogelijk geminimaliseerd door duidelijk gedefinieerde exclusiecriteria en nauwkeurige monitoring voor, tijdens en na deelname aan de studie. Deelname aan de studie zal niet per definitie voordeel opleveren. Patiënten ondergaan echter een nauwkeurige screening die doorgaans verder gaat dan de zgn. 'standard care'. Vroege herkenning van een verminderd concentrerend vermogen van de nieren kan bovendien aanleiding geven tot vroegtijdig staken van de lithium en/of zorgvuldig vervolgen van het verminderd concentrerend vermogen van de nieren en zonodig vroegtijdige behandeling met bijvoorbeeld amiloride en/of thiazidediuretica. Tenslotte kan met behulp van informatie die door deze studie wordt verkregen mogelijk de zorg voor patiënten met een lithium geïnduceerde NDI worden verbeterd.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Geert Grooteplein 8
6500 HB Nijmegen
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Geert Grooteplein 8

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)

stabiele patiënten die behandeld worden met lithium i.v.m. een stemmingsstoornis
mannen en vrouwen
leeftijd ≥ 18 jaar

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

algemene contra-indicaties voor deelname aan medisch wetenschappelijk onderzoek:
onvermogen tot het verlenen van informed consent

zwangerschap

onstabiele psychiatrisch aandoening; alternatieve oorzaken van (nefro)diabetes
insipidus:

hypo/hyperkaliëmie (plasma kalium < 3.5 or > 5.5 mmol/l)

ernstige hypercalciëmie (albumine-gecorrigeerd plasma calcium > 2.80 mmol/l)

hyperglycemie (plasma glucose > 10.0 mmol/l)

medische voorgeschiedenis: amyloidosis, Sjögren's syndroom of Sickle cel anemie
eerdere behandeling met ifosfamide

primaire polydipsie of centrale diabetes insipidus; contra-indicaties voor toediening van
dDAVP:

onvermogen tot het beperken van de vochtinname

nierinsufficiëntie (GFR < 45 ml/min/1.73 m²)

hyponatriëmie (plasma natrium < 130 mmol/l); overige:

gelijktijdige behandeling met desmopressine of democlocycline

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 30-11-2012

Aantal proefpersonen: 100

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Desmopressine neusspray, 10 mg/ml

Generieke naam: desmopressine (dDAVP)

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 31-07-2012

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-09-2012

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	EUCTR2012-001809-24-NL
CCMO	NL40450.091.12