

Stimulatie van ADH onafhankelijke urine concentratie in gezonde vrijwilligers

Gepubliceerd: 03-01-2017 Laatste bijgewerkt: 11-04-2024

Zijn sildenafil, metformine en simvastatine effectief in het stimuleren van ADH onafhankelijk urine concentratie bij de mens?

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

Samenvatting

ID

NL-OMON45483

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ADH onafhankelijke urine concentratie in gezonde vrijwilligers

Aandoening

- Nefropathieën

Synoniemen aandoening

diabetes insipidus, nefrogene diabetes insipidus

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Radboud Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: subsidie college zorgverzekeringen

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ADH, urine concentratie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

minimale urine osmolaliteit na water belasting

Secundaire uitkomstmaten

serum natrium, bloeddruk, bijwerkingen, urine volume binnen 4 uur na water belasting

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Nefrogene diabetes insipidus (NDI) is een zeldzame aandoening waarbij niertubuli resistent zijn voor de werking van het anti-diuretische hormoon ADH. Dit resulteert in een verminderde capaciteit van de nieren om urine te concentreren. Wat reabsorptie in de verzamelbuis start met ADH dat bindt aan zijn receptor (V2R) waardoor intracellulaire processen zoals adenylcyclase worden geactiveerd. Dit leidt tot het inbouwen van waterkanalen (AQP2) in de apicale membraan waardoor water in de cel kan worden opgenomen. De meest voorkomende oorzaak van erfelijke NDI is door mutaties in de V2R en de meest voorkomende oorzaak voor verworven NDI is chronische lithium behandeling. Chronische lithium behandeling leidt tot een afname van de adenyl cyclase activiteit. Het onvermogen om de urine te concentreren resulteert in grote volumina urine en secundaire problemen zoals hypernatremie en snelle dehydratie bij onvoldoende toegang tot water. De huidige behandeling bestaat uit het drinken van grote hoeveelheden water, een zout- en eiwit beperkt dieet en het gebruik van NSAID's. Deze maatregelen zijn allen slecht beperkt effectief om de polyurie te beperken. NDI is daarom een chronische ziekte die de kwaliteit van leven aanzienlijk beïnvloedt. Recente studies hebben nieuwe therapeutische mogelijkheden geopend die mogelijk effectiever zijn dan de eerder genoemde standard of care.

Het eerste middel is sildenafil. Sildenafil verhoogt het cyclisch GMP wat mogelijk leidt tot fosforylatie van AQP2. Sildenafil leidt bij ratten tot ophoping van AQP2 [Bouley 2005, Sanchez 2012]. Assadi heeft een kind beschreven met een mutatie van de V2R die een duidelijke afname in het urine volume en duidelijke toename in urine osmolaliteit laat zien na 10 dagen behandeling met sildenafil [Assadi 2015].

Het tweede middel is metformine. Metformine activeert adenosine monophosphate

kinase (AMPK), wat leidt tot fosforylatie en inbouw van AQP2. In ratten en muizen leidt dit tot een toename van de urine osmolaliteit [Klein 2016, Efe 2016]. Het effect van metformine hield 10 dagen aan in ratten behandeld met tolvaptan (een model voor nefrogene diabetes insipidus) [Efe 2016].

Het derde middel is simvastatine. Simvastatine verbetert de expressie van AQP2 via downregulatie van Rho GTPase en de remming van endocytose van AQP2 [Li 2011]. Bij patiënten die worden behandeld met simvastatine wordt een toename in de urine AQP2 gezien en een toename van de urine osmolaliteit [Procino 2016].

Deze 3 middelen hebben dus mogelijk een ADH onafhankelijk effect op AQP2 en water transport in de verzamelbuis. Hierdoor vormen ze een potentiële behandeloptie voor patiënten met een NDI.

Doel van het onderzoek

Zijn sildenafil, metformine en simvastatine effectief in het stimuleren van ADH onafhankelijk urine concentratie bij de mens?

Onderzoeksopzet

Prospectieve interventie studie waarin gezonde vrijwilligers sildenafil, metformine of simvastatine krijgen gedurende 1 week. Tijdens een baseline meting en aan het einde van de week zullen we een waterbelastings test uitvoeren.

Onderzoeksproduct en/of interventie

gebruik van sildenafil, metformine of simvastatine.

Inschatting van belasting en risico

De vrijwilligers hebben een risico op het tijdelijk ontwikkelen van bijwerkingen gerelateerd aan de medicatie. De risico's zijn klein.

Contactpersonen

Publiek

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein Zuid 8
Nijmegen 6500 HB

NL

Wetenschappelijk

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein Zuid 8
Nijmegen 6500 HB
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)

leeftijd >18 jaar

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- medische voorgeschiedenis
- nierschade
- onvermogen informed consent te kunnen geven
- zwangerschap
- medicatie gebruik

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 13-04-2017

Aantal proefpersonen: 30

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Metformine

Generieke naam: Metformine

Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Sildenafil

Generieke naam: Sildenafil

Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Simvastatine

Generieke naam: Simvastatine

Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-01-2017

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-03-2017
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	EUCTR2016-004943-35-NL
CCMO	NL60170.091.16