

Een GnRH Agonist IN pre-menopauzale vrouwen Studie om ernstige Polycysteuze Leverziekte te behandelen

Gepubliceerd: 21-10-2021 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-506637-30-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. In deze studie zullen we de productie van oestrogeen en progesteron door de eierstokken remmen door middel van de GnRH analoog...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Lever- en galaandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON50796

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

AGAINST-PLD

Aandoening

- Lever- en galaandoeningen, congenitaal
- Lever- en galwegaandoeningen
- Nieraandoeningen (excl. nefropathieën)

Synoniemen aandoening

cystelevers, Polycysteuze leverziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: ZonMW subsidie Goed Gebruik Geneesmiddelen;nr

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: GnRH agonist, Levervolume, Oestrogeen, Polycysteuze leverziekte

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomst is de levergroei in procent per jaar, berekend over de eerste 1.5 jaar van de studie, vergeleken tussen de direct start groep (met leuporeline behandeling) en de delayed start groep (tijdens deze periode nog geen behandeling, dus fungeert als controlegroep).

Secundaire uitkomstmaten

1. Verandering in PLD-gerelateerde klachten, gemeten door middel van de score op de gevalideerde PLD-Q questionnaire, waarvan der verandering in score na 1.5 jaar vergeleken wordt tussen de direct start groep en delayed start groep.

Exploratoire uitkomsten

- height adjusted lever volume vergeleken tussen de direct and delayed start groep na 1.5 jaar
- oestrogeen levels vergeleken op BL, 3 mnd na start, 1.5 jaar, 21 mnd na start en 3 jaar
- acute effect van de behandeling beoordeel op basis van de MRI of CT 6 maanden na start van therapie
- safety and tolerability; incidentie van (serious) adverse events, botdichtheid gemeten met DEXA scans, drop-out rate

- quality of life (gemeten met de SF-36 en BD-II)
- Menopause gerelateerde klachten (gemeten met de MENQOL questionnaire)

In patiënten met ook cystenieren:

- groeisnelheid van de cystenieren, gemeten over de eerste 1.5 jaar, vergeleken tussen de direct start groep en delayed start groep.
- groeisnelheid van de cystenieren, vergeleken binnen individuen, voor start van behandeling en tijdens behandeling.
- acute effect van de behandeling beoordeel op basis van de MRI of CT 6 maanden na start van therapie
- verandering en nierfunctie in de eerste 1.5 jaar vergeleken tussen de directe start groep en de delayed start groep

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Polycysteuze leverziekte is een zeldzame maar ernstige ziekte die gekenmerkt wordt door cystegroei in de lever, waardoor de lever steeds groter wordt. Polycysteuze leverziekte kan veroorzaakt worden door 2 verschillende aandoeningen, namelijk door Autosomal Dominant Polycystic Liver Disease (ADPLD), of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD). Bij de laatste zijn er niet alleen cysten in de lever, maar ook in de nieren en is er daarbij achteruitgang van de nierfunctie. Gezamenlijk leidt ongeveer 1:40.000 mensen aan polycysteuze leverziekte.

Door de cystegroei wordt het levervolume steeds groter, en dat geeft druk op de maag en darmen, waardoor er een verminderde eetlust, verminderde intake, en vaak ondervoeding ontstaat. De vergrote lever geeft pijn en kan leiden tot liesbreuken of navelbreuken. De vergrote buik leidt ook vaak tot psychosociale problemen. De buik kan eruit zien alsof iemand 40 weken zwanger is, wat voor confronterende vragen kan zorgen. Deze klachten zorgen er vaak voor dat patiënten stoppen met werken.

De gemiddelde levergroei bij patiënten met polycysteuze leverziekte is ongeveer 3.9%, maar kan wel 20% per jaar zijn en de levers kunnen wel 7.5-15 liter groot worden. De enige behandeling die op dit moment beschikbaar is, zijn somatostatine analogen zoals lanreotide en octreotide. Deze middelen remmen de groei van de lever bij een deel van de patiënten, maar bij een ander deel van de patiënten groeit de lever ondanks medicatie nog steeds door. Vaak is de enige optie voor deze patiëntengroep een levertransplantatie.

De laatste jaren wordt steeds duidelijker dat vrouwelijke hormonen, waaronder oestrogeen en progesteron, een belangrijke rol spelen bij polycysteuze leverziekte. Oestrogeenreceptoren zijn aanwezig op cysteus weefsel maar niet op normaal leverweefsel, in vitro zorgt oestrogeen voor versnelde groei en toevoeging van oestrogeenblokkers voor verminderde groei, en ook in dierstudies leidt toediening van oestrogeen tot versnelde, en toediening van oestrogeenblokkers tot verminderde groei. Dat oestrogeensuppletie in vivo (bijvoorbeeld gebruik van de anticonceptiepill) leidt tot versnelde levergroei was al bekend. Zeer recent werd echter ontdekt dat na de menopauze de levergroei vertraagd en levervolumes soms zelfs afnemen.

Bovengenoemde data leidt tot onze hypothese dat het verminderen van oestrogeen en progesteron de levergroei van vrouwelijke patiënten met ernstige polycysteuze leverziekte zal verminderen. In deze studie onderzoeken we onze hypothese door vrouwelijke patiënten met ernstige polycysteuze leverziekte te behandelen met een GnRH analoog, leuproreline, die de productie van oestrogeen en progesteron stillegt.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-506637-30-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

In deze studie zullen we de productie van oestrogeen en progesteron door de eierstokken remmen door middel van de GnRH analoog leuproreline, om te onderzoeken of dit de levergroei verminderd bij vrouwen met ernstige polycysteuze leverziekte.

Primaire doel: onderzoeken of het verminderen van oestrogeen en progesterone spiegels met leuproreline de levergroeisnelheid verminderd in pre-menopauzale vrouwen met ernstige polycysteuze leverziekte.

Secundair: onderzoeken van de effecten op klachten van polycysteuze leverziekte, kwaliteit van leven, verdraagbaarheid en veiligheid.

Onderzoeksopzet

Dit is een investigator-driven, gerandomiseerde, gecontroleerde, open label studie met blinde beoordeling van eindpunten. Patiënten worden gescreend voor

de in- en exclusiecriteria en gecounselled over de behandeling en mogelijke bijwerkingen. Als de patiënt in aanmerking komt en informed consent gegeven heeft, wordt de patiënt gerandomiseerd tussen directe start van het studiemedicijn en delayed start (start na 18 maanden).

De randomisatie tussen direct en delayed start is belangrijk om onderscheid te kunnen maken tussen het effect van leuproreline en het natuurlijk beloop van de ziekte. Patiënt blinding is niet mogelijk aangezien het middel klachten veroorzaakt zoals ook voorkomen bij de menopauze. De trial is daarom open label. De toevoeging van de delayed start groep aan het studie design heeft verschillende redenen. Het weerspiegelt de urgentie die de patiënten ervaren. Zij gaven aan niet mee te willen doen aan een trial waar de kans bestaat deel uit te maken van de placebo groep. Daarnaast maakt het design het mogelijk om ook de levergroei binnen patiënten voor en na het starten van leuproreline te vergelijken. Tot slot verzamelen we op deze manier meer data met betrekking tot veiligheid en verdraagbaarheid. De patiënten in de direct start groep zullen na 18 maanden niet stoppen met medicatie om verschillende redenen: indien het middel effectief blijft en ze dit na de studie weer herstarten, moeten de patiënten voor een 2e maal door een periode van menopauze achtige klachten heen, en het is mogelijk dat leuproreline nog langer na stoppen effect heeft, waardoor deze patiënten niet goed als controle te beschouwen zijn.

Aan het einde van de studie, maar afhankelijk van de studie site, kunnen patiënten zelf beslissen of zij de medicatie willen continueren of niet. Op een leeftijd van 55 jaar wordt de medicatie gestopt, aangezien meer dan 95% van de vrouwen op dat moment postmenopauzaal is.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten worden bij de start van de studie gerandomiseerd tussen directe start van het onderzoeksmedicijn leuproreline en delayed start (na 1.5 jaar). Leuproreline is een GnRH analoog die de hypofyse stimuleert om LH en FSH aan te maken, maar bij langdurig gebruik treedt er desensitisatie van de hypofyse op en wordt er geen LH en FSH meer geproduceerd. Daardoor ontstaat er als het ware een medicamenteuze menopauze, waarbij de ovaria geen oestrogeen en/of progesteron meer produceren. Dit kan leiden tot bijwerkingen die ook tijdens de menopauze gezien worden, waaronder het stoppen van menstruatie. Hierdoor is blinding van de studie niet mogelijk en is de studie open label. Leuproreline wordt opgestart door middel van maandelijks injecties van 3.75 mg subcutaan. Indien na 3 maanden goed verdragen, wordt er geswitcht naar 3-maandelijks injecties van 11.25 mg.

Inschatting van belasting en risico

De studie omvat 10 visites, in 3 jaar tijd. Tijdens de studie zal er 5x een MRI of CT gemaakt worden, en bij elke visite wordt er labonderzoek en kort lichamelijk onderzoek (met name vitale functies) verricht.

De behandeling bestaat uit injecties, eerst maandelijks gedurende 3 maanden en nadien 3-maandelijks injecties, die de patiënt zelf kan toedienen om de

reisbelasting naar het ziekenhuis te verminderen.

Afhankelijk van de studie site, zullen deze onderzoek bezoeken een deel al dan niet het grootste deel van de reguliere policontroles vervangen.

Leuproreline kan op de korte termijn bijwerkingen geven zoals: opvliegers, hartkloppingen, stemmingswisselingen, vaginale droogheid, en andere bijwerkingen gerelateerd aan lage oestrogeenspiegels. Op de langere termijn is er een risico op verminderde botdichtheid en een iets verhoogd cardiovasculair risico.

Alle patiënten die aan de inclusiecriteria voldoen, hebben echter een zeer ernstige vorm van polycysteuze leverziekte, die gepaard gaat met veel klachten zoals pijn, verminderde intake, verminder mobiliteit, en daardoor vaak met een verminderde kwaliteit van leven. Bij alle patiënten die in aanmerking komen voor de studie zijn er op dit moment geen andere behandelopties meer beschikbaar dan (wachten op) een levertransplantatie; een forse ingreep die ook risico's met zich meebrengt. In een focusgroep met 8 patiënten uit heel Nederland die voldoen aan de inclusiecriteria, bespraken wij of ze deze medicatie zouden overwegen met in achtneming van de mogelijke bijwerkingen. Indien effectief, gaven alle vrouwen aan deze medicatie te willen proberen en alle vrouwen gaven aan deel te willen nemen aan een deze trial.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
RB 9700
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
RB 9700
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Vrouwelijke patiënten
- Diagnose van polycystische leverziekte, gedefinieerd als de aanwezigheid van meer dan 10 levercysten
- Leeftijd tussen de 18 t/m 45 jaar;
- Zeer grote lever voor leeftijd, gedefinieerd als de bovenste 10% van de leverschijf volumes in specifieke leeftijdscategorieën (gebaseerd op een retrospectief register van polycystische leverziekten, n=1.600 patiënten)
 - o 18-30 jr; in hoogte verstelbare TLV > 2,0 L/m
 - o 30-35 jr; in hoogte verstelbare TLV > 2,2 L/m
 - o 35-40 jr; in hoogte verstelbare TLV > 2,5 L/m
 - o 40-45 jaar; in hoogte verstelbare TLV > 3,0 L/m
- OF
- Leeftijdsonafhankelijke hTLV > 2,0 l/m en PLD-Q-score >30.
- Met betrekking tot het gebruik van somatostatine-analogen:
 - o patiënten gebruiken een somatostatine-analoog en hebben nog steeds een bevestigde levergroei;
- OF
- o De patiënt heeft een reden om dit medicijn niet te gebruiken, b.v. patiënt heeft in het verleden een somatostatine-analoog gebruikt, maar moest ermee stoppen vanwege ineffectiviteit of omdat hij/zij het niet verdroeg, patiënt heeft een contra-indicatie voor het gebruik van somatostatine-analogen, patiënt of behandelend arts heeft ervoor gekozen om somatostatine-analogen niet te proberen, geen beschikbaarheid van somatostatine-analogen
- Vrijwillige schriftelijke geïnformeerde toestemming vóór het uitvoeren van studiegerelateerde procedures die geen deel uitmaken van de standaard medische zorg, en in staat zijn om onderzoeksvragenlijsten te lezen, te begrijpen en erop te reageren.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Postmenopauzale status of (vasomotorische) symptomen die wijzen op een aanstaande menopauze
- Meting van het anti-Mülleriaanse hormoon (AMH) bij screeningsbezoek $<0,03$ ng/ml.
- Actieve kinderwens, zwangerschap of borstvoeding
- Contra-indicaties voor leuproreline, zoals voorgeschiedenis van hart- en vaatziekten, voorgeschiedenis van osteoporose of osteoporose bepaald door DEXA-scan bij screening (T-score ≤ -2.5), onverklaarde vaginale bloedingen, of een bekende intolerantie voor leuproreline
- Levertransplantatie of leveroperatie verwacht binnen 1,5 jaar
- Gebruik van hormonale orale anticonceptie die oestrogeen en/of progesteron bevat.
- Contra-indicaties voor zowel MRI- als CT-onderzoek (zoals implantaten) of niet kunnen of bereid bent een MRI- of CT-scan te ondergaan om andere redenen (bijvoorbeeld claustrofobie, ernstige obesitas)
- Niertransplantatie of chronisch gebruik van immunosuppressiva (zoals ciclosporine, mycofenolzuur, tacrolimus maar niet prednisolon) voor andere indicaties
- Therapieresistente ernstige hypertensie, gedefinieerd als een systolische bloeddruk >160 mmHg en/of diastolische bloeddruk >100 mmHg.
- Klinisch significante, ongecontroleerde medische aandoening die, naar de mening van de onderzoeker, door deelname de veiligheid van de patiënt in gevaar zou brengen, of welke zou de werkzaamheid van de veiligheidsanalyse beïnvloeden als de aandoening tijdens de behandeling zou verergeren studie, of die de naleving van de studie aanzienlijk kunnen belemmeren, zoals, maar niet beperkt tot terugkerende cholangitis, terugkerende ascites of hepato-veneuze uitstroom obstructie, (geschiedenis van) depressie
- Gelijktijdige deelname aan andere interventionele onderzoeken.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd

Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	29-12-2022
Aantal proefpersonen:	36
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Lucrin
Generieke naam:	leuproreline
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-10-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-10-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-04-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-04-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-06-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-09-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-10-2024
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
CTIS	CTIS2023-506637-30-00
EudraCT	EUCTR2020-005949-16-NL
CCMO	NL76163.042.21