

Beschermt lanreotide de nierfunctie bij cystenieren?

Esther Meijer, Joost P.H. Drenth, Johan W. de Fijter, Dorien M. Peters, Jack F.M. Wetzels, Robert Zietse en Ron T. Gansevoort*

ACHTERGROND EN WAAROM VAN DEZE STUDIE

Autosomaal dominante polycysteuze nierziekte (ADPKD), of vaak kortweg cystenieren genoemd, is een erfelijke ziekte. Kenmerkend is de vorming van grote cysten in de nieren (obligaat) en in de lever (figuur 1). De belangrijkste complicatie is het optreden van progressief nierfalen. De meeste patiënten moeten tussen hun 40e en 70e levensjaar starten met nierfunctievervangende therapie.¹ Door de groei van deze aangedane organen kunnen ook andere klachten ontstaan zoals buikpijn, anorexie en malaise. Ook kunnen de cysten leiden tot complicaties zoals rupturen, bloedingen en infecties. Ongeveer 10% van alle patiënten die nierfunctievervangende behandeling krijgen, heeft ADPKD. Tot voor kort waren er geen therapieën die de cystegroei konden afremmen.² Recent is gebleken dat een vasopressine

V₂-receptorantagonist de cystegroei in de nieren remt bij patiënten met een goede nierfunctie.³ Dit medicament heeft echter aanzienlijke bijwerkingen, zoals polyurie en dorst. Ook is het mogelijk niet effectief in een later stadium van de ziekte en heeft het waarschijnlijk geen effect op levercysten.⁴ In kortdurende, kleinschalige studies is aangetoond dat somatostatine-analogen (lanreotide en octreotide) de groei van levercysten kunnen remmen.^{1,5-8} Er kon echter geen uitspraak gedaan worden over het effect op de achteruitgang van de nierfunctie.

Het DIPAK-consortium (DIPAK staat voor 'Developing intervention strategies to halt progression of autosomal dominant polycystic kidney disease') is daarom recent gestart met een grootschalig gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek naar het effect van lanreotide op de nierfunctie bij ADPKD: de DIPAK₁-studie (clinical trials.gov: NCT01616927, www.thelancet.com/protocol-reviews-list (protocol 12PRT/1955)).

VRAAGSTELLING

Leidt een 4-wekelijkse subcutane injectie van lanreotide bij patiënten met ADPKD en matige nierinsufficiëntie tot behoud van nierfunctie? Secundaire vragen zijn: leidt deze 4-wekelijkse subcutane injectie van lanreotide bij patiënten met ADPKD en matige nierinsufficiëntie tot verminderde nier- en levergroei? Leidt deze behandeling tot verbeterde kwaliteit van leven? Kan dit medicament veilig gegeven worden aan deze patiëntencategorie?

OPZET VAN HET ONDERZOEK

De DIPAK₁-studie is een gerandomiseerde klinische studie, die wordt uitgevoerd in meerdere centra en wordt gefinancierd door de Nierstichting. Wij randomiseren 300 patiënten met ADPKD (diagnose gebaseerd op de Ravine-criteria)⁹ van 18-60 jaar, met een afgenomen nierfunctie (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR): 30-60 ml/min/1,73 m²) voor behandeling met lanreotide (subcutane injectie van 120 mg of 90 mg als de eGFR < 30 ml/min) die elke 4 weken wordt toegediend) of standaardzorg (controlegroep). De studie duurt 3 jaar. Aan het begin en eind van de studie wordt er een MRI van de nieren en de lever verricht. Daarnaast wordt de patiënt in die periode van 3 jaar in totaal 14 keer ter controle gezien, waarbij bloed en urine wordt afgenomen. Jaarlijks moet een vragenlijst worden ingevuld. De studie is in juli 2012 gestart en wordt uitgevoerd in het Erasmus MC, het LUMC, het UMCG en het UMC St Radboud.

Universitair Medisch Centrum Groningen, afd. Nefrologie, Groningen.

Dr. E. Meijer, onderzoeker nefrologie;

dr. R.T. Gansevoort, internist-nefroloog.

Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen.

Afd. Maag, Darm, Leverziekten:

prof.dr. J.P.H. Drenth, maag-darm-leverarts.

Afd. Nefrologie: prof.dr. J.F.M. Wetzels, internist-nefroloog.

Leids Universitair Medisch Centrum.

Afd. Nefrologie: prof.dr. J.W. de Fijter, internist-nefroloog.

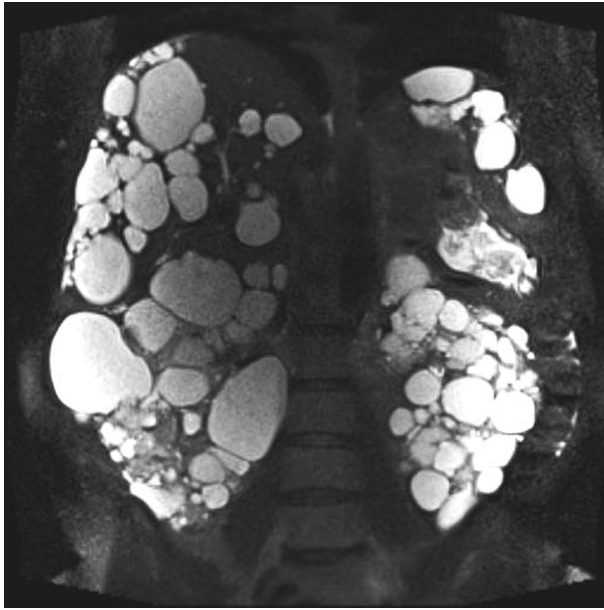
Afd. Humane Genetica: dr. D.M. Peters, moleculair geneticus.

Erasmus Medisch Centrum, afdeling Nefrologie, Rotterdam.

Prof.dr. R. Zietse, internist-nefroloog.

Contactpersoon: dr. E. Meijer (esther.meijer@umcg.nl).

* Namens het DIPAK-consortium, waarvan de samenstelling staat vermeld aan het eind van dit artikel.



FIGUUR MRI-scan van een 52-jarige vrouw met autosomaal dominante polycysteuze nierziekte (ADPKD). Duidelijke cystegroei en vergroting van de lever en nieren.

TE VERWACHTEN RESULTATEN EN IMPLEMENTATIE

De DIPAK-1-studie zal hopelijk een antwoord kunnen geven op de vraag of het voorschrijven van de somatostatine-analoog lanreotide aan ADPKD-patiënten met gevorderde ziekte zinvol is om nierfunctievervangende

therapie uit te stellen. Indien patiënten in aanmerking willen komen voor het onderzoek of voor aanvullende informatie kan contact opgenomen worden met Esther Meijer, studiecoördinator van de DIPAK-studie (esther.meijer@umcg.nl) Uitgebreidere informatie kan bovendien gevonden worden op www.DIPAK.nl.

Dit artikel besteedt aandacht aan recent gestart klinisch multicentrisch onderzoek in Nederland.

Naast de auteurs bestaat het DIPAK-consortium uit de volgende leden (in alfabetische volgorde): Heleen Dekker, Tom J. Gevers, Hester Happé, Gert ter Horst, Peter Kappert, Remco Renken, H. Pieterman, Mahdi Salih, Darius Soonawala, Edwin M. Spithoven, Vicente E. Torres, M. Wasser.

De data safety and monitoring board bestaat uit de volgende leden (in alfabetische volgorde): Carlo A.J.M. Gaillard (voorzitter), Marjolein Van Buren, Nick Veeger, Marc G. Vervloet.

Belangenconflict: een formulier met belangenverklaring is beschikbaar bij dit artikel op www.ntvg.nl (zoeken op A5867; klik op 'Belangenverstrengeling').

Financiële ondersteuning: de studie wordt betaald met behulp van een consortiumgrant van de Nierstichting en een kleine bijdrage van IPSEN farmaceutica BV. Beide partijen spelen geen rol in het ontwikkelen van het protocol, verrichten van de studie, analyseren van de data en publiceren van de studie.

Aanvaard op 17 december 2012

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2013;157:A5867

> KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/ONDERZOEK

LITERATUUR

- 1 Grantham JJ. Clinical practice. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 2008;359:1477-85.
- 2 Meijer E, de Jong PE, van der Jagt EJ, Peters D, Breuning MH, Gansevoort RT. Erfelijke cystenieren: nieuwe inzichten en mogelijke geneesmiddelen. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2009;153:968-74.
- 3 Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Grantham JJ, Higashihara E, et al. Tolvaptan in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2012; 367:2407-18.
- 4 Meijer E, Gansevoort RT, de Jong PE, van der Wal AM, Leonhard WN, de Krey SR, et al. Therapeutic potential of vasopressin V₂ receptor antagonist in a mouse model for autosomal dominant polycystic kidney disease: optimal timing and dosing of the drug. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:2445-53.
- 5 Caroli A, Antiga L, Cafaro M, Fasolini G, Remuzzi A, Remuzzi G, et al. Reducing polycystic liver volume in ADPKD: effects of somatostatin analogue octreotide. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:783-9.
- 6 Hogan MC, Masyuk TV, Page LJ, Kubly VJ, Bergstralh EJ, Li X, et al. Randomized clinical trial of long-acting somatostatin for autosomal dominant polycystic kidney and liver disease. *J Am Soc Nephrol.* 2010 Jun;21:1052-61.
- 7 Ruggenenti P, Remuzzi A, Ondei P, Fasolini G, Antiga L, Ene-Iordache B, et al. Safety and efficacy of long-acting somatostatin treatment in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 2005 Jul;68:206-16.
- 8 van Keimpema L, Nevens F, Vanslebrouck R, van Oijen MG, Hoffmann AL, Dekker HM, et al. Lanreotide reduces the volume of polycystic liver: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Gastroenterology.* 2009;137:1661-8.e1-2.
- 9 Pei Y, Obaji J, Dupuis A, Paterson AD, Magistroni R, Dicks E, et al. Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:205-12.