

Consortia Programma Samenvatting toegekend project

25 augustus 2011

Titel: Developing Interventions to halt Progression of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: The DIPAK Consortium.
(Ontwikkelen van interventies om de progressie van ADPKD (cystenieren) te stoppen: Het DIPAK Consortium).

Projectcode: CP 10.12

Principal Investigator: Dorien J.M. Peters, PhD, Leiden University Medical Center, Department of Human Genetics

Consortium:

Onderzoeksgroep I: Dorien J.M. Peters, PhD, Leiden University Medical Center, Department of Human Genetics
Onderzoeksgroep II: Ron T. Gansevoort, MD, PhD, University Medical Center Groningen, Div. Nephrology Dept. Internal Medicine
Onderzoeksgroep III: Prof. Bob Zietse, MD, PhD, Department of Internal Medicine Erasmus MC
Onderzoeksgroep IV: Prof. Joost P.H. Drenth, MD, PhD, Radboud University Nijmegen Medical Center, Department of Gastroenterology & Hepatology

Programma:

Biomedisch Wetenschappelijk Onderzoek, Consortia Programma, Consortium Beurs, Ronde 2010-2011
Onderzoekslijn: nierziekte, erfelijkheid
Soort: onderzoek met mensen, dieronderzoek; fundamenteel/toegepast klinisch
Onderwerp: ADPKD (cystenieren), medicijnen (lanreotide, tolvaptan, rapamycine), RCT, biomarkers, registratie, biobank

Doel:

Het ontwikkelen van een klinisch effectieve behandeling van cystenieren (ADPKD) op grond van bestaande middelen. Het Consortium zal een set biomarkers voor het voorspellen en beoordelen van de ziekte ontwikkelen en een gestandaardiseerde registratie en biobank over de deelnemende centra opzetten. Uiteindelijk doel is het invoeren in de praktijk van een tijdige, veilige, effectieve ADPKD-behandeling die de cystevorming remt en de nierfunctie beschermt.

Samenvatting:

Autosomal dominant polycystic disease (ADPKD, cystenieren) is de meest voorkomende erfelijke nierziekte en een belangrijke oorzaak van nierfalen bij volwassenen (10 procent). Ongeveer 1 op de 1000 mensen hebben de aandoening, waarbij zich met vocht gevulde blazen (cysten) vormen in de nieren (nierbuisjes) en bij een deel ook in de lever (polycystic liver disease). Dit veroorzaakt een langzame achteruitgang van de nierfunctie die vaak tot nierfalen op latere leeftijd leidt (60 procent, 50-60 jaar). ADPKD is een gevolg van mutaties in het PKD1-gen (in 85 procent) of het PKD2-gen.

Er is geen gerichte behandeling om de cystevorming te remmen en het teruglopen van de nierfunctie te voorkomen. Een aantal middelen is onderzocht of in onderzoek in klinische trials, maar dat heeft tot nu toe geen oplossing gegeven. Het Consortium zal daarom een grote gerandomiseerde studie uitvoeren met het veelbelovende middel lanreotide.

De ernst van ADPKD varieert sterk onder patiënten. Vroege behandeling van patiënten met ernstige ADPKD is nodig, maar het is nog niet goed mogelijk de ernst, fase en vooruitzichten van de aandoening scherp te

bepalen. Hiervoor is meer onderzoek nodig naar biomarkers. Goede biomarkers zijn ook bruikbaar voor het beoordelen van de effecten van de onderzochte middelen en het voorspellen van de effecten op lange termijn. Het Consortium zal een gestandaardiseerde registratie en biobank opzetten voor de ADPKD-patiënten van de deelnemende centra en die gebruiken om goede biomarkers te vinden.

Het ziektemechanisme van ADPKD verandert tijdens het verloop van de ziekte. Verschillende signaalroutes (ketens van elkaar activerende eiwitten) zijn van belang. De onderzoeksgroep in Leiden heeft een aantal muismodellen voor ADPKD ontwikkeld. Hiermee zal het Consortium onderzoek doen naar de effecten op moleculair niveau van verschillende middelen en combinaties van middelen, nieuwe aangrijpingspunten voor behandeling en de timing en dosering van de medicatie.

Centraal staat de hypothese dat het, voor het ontwikkelen van een behandeling van ADPKD die de voortgang van de ziekte stopt, nodig is behandelingsvormen die nu in onderzoek zijn te valideren en nieuwe vormen te ontwikkelen.

Deelproject I:

Pre-clinical drug treatment for PKD: Developing novel treatment strategies and identification of new treatment targets.

(Behandeling van PKD met medicatie: het ontwikkelen van nieuwe vormen van behandeling en identificeren van nieuwe aangrijpingspunten voor behandeling in Pkd1-muismodellen).

Er zijn verscheidene middelen in onderzoek voor de behandeling van ADPKD. Het is belangrijk uit te zoeken wat een goede timing en dosering is van de medicatie en in hoeverre combinaties van middelen effectiever zijn of minder bijwerkingen geven. Er spelen meer signaalroutes een rol bij ADPKD. Combinatietherapie beïnvloedt meer signaalroutes tegelijk terwijl de doseringen per middel laag zijn. De onderzoekers zullen studies hiernaar uitvoeren met de eerder ontwikkelde muismodellen voor PKD (gebaseerd op mutaties in het Pkd1-gen, in overeenstemming met ADPKD bij de mens). De hypothese is dat combinatietherapie effectiever is dan behandeling met één middel en minder bijwerkingen heeft.

Hiernaast zullen de onderzoekers de effecten van verschillende middelen en combinaties op de signaalroutes in de nieren en op nierweefsel met de Pkd1-muizen bestuderen. Een nieuw muismodel voor PLD (polycystic liver disease) zal worden gekarakteriseerd (genetische oorzaken en mechanismen van het ontstaan van cysten). Tenslotte wordt gezocht naar nieuwe biomarkers voor het bepalen van de ernst en prognose van ADPKD.

Vraagstelling.

1. Wat is de effectiviteit van lanreotide? Dosering, timing.
2. Wat is de effectiviteit van combinatietherapie van lanreotide met andere medicijnen?
3. Wat zijn mogelijke nieuwe doelwitten voor interventie? Effecten van de medicatie op de signaalroutes en de expressie van genen.
4. Hoe werkt PLD in het PLD-muismodel?
5. Wat zijn goede biomarkers voor ADPKD? Eiwitten in de urine.

Deelproject II:

Developing biomarkers for predicting disease progression and assessing treatment response in ADPKD.

(Nieuwe biomarkers voor het voorspellen van de voortgang van ADPKD en het beoordelen van het effect van medicatie).

Het verloop van ADPKD speelt over zeer lange tijd en de ernst van de aandoening varieert sterk per patiënt. Het is nodig om de fase en ernst van ADPKD goed te kunnen bepalen om behandeling met medicijnen optimaal in te zetten en het toekomstig verloop van de ziekte te voorspellen. Daarvoor is onderzoek naar biomarkers nodig (meetbare kenmerken zoals stoffen in het bloed of de urine die samenhangen met ADPKD). Biomarkers zijn ook geschikt om de lange-termijn effecten van een onderzochte behandeling te voorspellen. Op dit moment is er nog geen goede set biomarkers ontwikkeld.

Het Consortium zal een biobank opzetten op grond van verzameld materiaal en gegevens van de patiënten van de deelnemende centra. De bestaande registraties zullen worden gestandaardiseerd en gekoppeld. Zo ontstaat

een groot, goed beschreven cohort ADPKD-patiënten. Er zal gezocht worden naar een geschikte set biomarkers in deze groep. De hypothese is dat nieuwe biomarkers nodig zijn om de prognose van de ziekte en de beoordeling van de behandeling te verbeteren.

Vraagstelling.

1. Het opzetten van een cohort patiënten over de deelnemende centra (biobank, registratie).
2. Wat zijn goede biomarkers voor de ernst van de ADPKD?
3. Wat zijn goede biomarkers voor het voorspellen van de ziekte en om de effecten van behandeling te beoordelen?
4. Wat zijn mogelijke nieuwe aangrijpingspunten voor behandeling?

Deelproject III:

The DIPAK 1 Study, a randomised, controlled clinical trial assessing the efficacy of lanreotide to halt disease progression in ADPKD.
(Een gerandomiseerde, gecontroleerde klinische trial naar de effectiviteit van lanreotide om de voortgang van ADPKD te stoppen).

Er is nog geen gerichte behandeling van ADPKD. Er zijn drie klassen van medicatie in onderzoek bij de mens: mTOR-remmers (rapamycine), vasopressineremmers (tolvaptan) en somatostatine-analogen (lanreotide). (Vasopressine2 is een hormoon dat de water-reabsorptie in de nierbuisjes reguleert, somatostatine is een hormoon dat een variatie aan processen kan remmen).

De uitkomsten van de trials tot nu toe geven nog geen oplossing. Zo bleken mTOR-remmers niet werkzaam, vasopressine2-receptor-antagonisten hebben mogelijk meer effect in de vroege fase van de ziekte en waarschijnlijk alleen op cysten die ontstaan in het laatste deel van het nierbuisje, en lanreotide gaf veelbelovende resultaten bij PLD (cysten in de lever) maar is alleen in kleine groepen patiënten onderzocht. Er lopen twee trials met lanreotide in ADPKD-patiënten maar die zijn niet groot genoeg om uitsluitel te geven over de effectiviteit.

Het Consortium zal daarom een grote, gerandomiseerde gecontroleerde trial uitvoeren. De hypothese luidt dat het middel in de klinische praktijk effectief is in het remmen van de voortgang van ADPKD. Het gaat om 300 ADPKD-patiënten uit de deelnemende centra met gevorderde ziekte en nierfunctieverlies.

Vraagstelling.

1. Remt lanreotide de progressie van de cysten in de nieren? Nierfunctieverlies en omvang van de nieren.
2. Remt lanreotide de progressie van cysten in de lever? Omvang van de lever.

Looptijd: 4 jaar

Toegekende subsidie:

Deelproject I: € 408.000
Deelproject II: € 436.000
Deelproject III: € 652.000
Consortium: € 1.496.000