

Een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, parallel-gegroepeerde studie om te bepalen of aliskiren in aanvulling op conventionele behandeling cardiovasculaire en renale morbiditeit en mortaliteit vermindert in patiënten met diabetes type 2 die een hoog risico hebben op cardiovasculaire en renale complicaties.

Gepubliceerd: 18-06-2007 Laatste bijgewerkt: 11-05-2024

Het doel van het onderzoek is vast te stellen of aliskiren in de beoogde dosering van 300 mg eenmaal daags in aanvulling op conventionele behandeling, cardiovasculaire en renale morbiditeit en mortaliteit in patiënten met diabetes type II met een...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Hartaandoeningen, tekenen en symptomen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON37199

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Aliskiren trial in type 2 diabetes met cardio-renale eindpunten

Aandoening

- Hartaandoeningen, tekenen en symptomen NEG

- Diabetescomplicaties
- Nefropathieën

Synoniemen aandoening

hartaandoeningen en nieraandoeningen als complicaties van diabetes type 2

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Farmaceutisch industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: aliskiren, cardiovasculair, diabetes II, renaal

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Tijd tot het eerste optreden van een van de volgende gebeurtenissen (samen het primaire samengesteld eindpunt): overlijden door cardiovasculaire oorzaak, plotseling overlijden na reanimatie, niet-fataal myocard infarct, niet fatale beroerte, ongeplande ziekenhuisopname i.v.m. hartfalen, begin van eindstadium nierfalen, overlijden door renale oorzaak en verdubbeling van de serum creatinine concentratie t.o.v. baseline gedurende ten minste een maand.

Secundaire uitkomstmaten

- Tijd tot het eerste optreden van cardiovasculaire complicaties, gedefinieerd als het eerste optreden van een van de volgende gebeurtenissen: overlijden door cardiovasculaire oorzaak, plotseling overlijden na reanimatie, niet fataal myocard infarct, niet fatale beroerte, en ongeplande ziekenhuisopname i.v.m. hartfalen.

- Tijd tot het eerste optreden van renale complicaties, gedefinieerd als het eerste optreden van een van de volgende gebeurtenissen: verdubbeling van de serum creatinine concentratie t.o.v. baseline gedurende tenminste een maand, begin van eindstadium nierfalen en overlijden door renale oorzaak.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In dit onderzoek wordt het geneesmiddel aliskiren onderzocht in combinatie met een conventionele behandeling in patienten met diabetes type II. Aliskiren is een nieuw geneesmiddel, een renine remmer. Aliskiren blokkeert renine (een eiwit) in één van de systemen in het lichaam die de bloeddruk regelen, het renine angiotensine systeem of kortweg het RAAS. Door het blokkeren van renine kan aliskiren mogelijk het optreden van hart- en vaatziekten en nieraandoeningen voorkomen of uitstellen. Dit wordt in deze fase III studie onderzocht.

Voorbeelden van hart- en vaatziekten en nieraandoeningen waar in dit onderzoek naar gekeken wordt zijn hartaanval, beroerte, ziekenhuisopname voor hartfalen, verdubbeling van het serum creatinine t.o.v. baseline en nierfalen.

Doel van het onderzoek

Het doel van het onderzoek is vast te stellen of aliskiren in de beoogde dosering van 300 mg eenmaal daags in aanvulling op conventionele behandeling, cardiovasculaire en renale morbiditeit en mortaliteit in patienten met diabetes type II met een hoog risico op cardiovasculaire en/of renale complicaties vermindert.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, dubbel-blind, placebo-gecontroleerd, parallel-gegroepeerd, twee-armig onderzoek in 2 fasen, waarin lange-termijn morbiditeit en mortaliteit worden onderzocht.

Fase 1, de pre-randomisatie periode (4-12 weken): tijdens 4-12 weken screening wordt geëvalueerd of de patiënt geschikt is om gerandomiseerd te worden in de studie. Patiënten moeten op een conventionele behandeling staan volgens de guidelines en ieder geval een ACE-remmer of AII-antagonist gebruiken. Als dit niet het geval is tijdens visite 1, worden de eerste 4 weken gebruikt om de patiënt op bovengenoemde behandeling te stabiliseren. Er moet gestreefd worden

naar een bloeddruk kleiner dan of gelijk aan 135/85 mmHg en patiënten mogen geen aanpassingen gehad hebben in hun conventionele antihypertensive behandeling gedurende ten minste vier (4) weken voorafgaand aan randomisatie.

Fase 2, de dubbel-blinde, behandelings periode: geschikte patiënten zullen worden gerandomiseerd naar 150 mg aliskiren eenmaal daags of placebo bovenop hun conventionele behandeling. 4 weken na randomisatie worden patiënten opgetitreerd naar 300 mg aliskiren eenmaal daags of placebo. Patiënten kunnen op ieder moment naar beneden getitreerd worden naar 150 mg aliskiren eenmaal daags of placebo in geval van intolerantie of om andere redenen. Gedurende de studie moet gestreefd worden naar een bloeddruk kleiner dan of gelijk aan 135/85 mmHg. Indien dit niet bereikt kan worden dienen patiënten op minimaal 3 antihypertensiva te staan, waarvan maximaal 1 RAAS remmer (dus een ACE of AII).

De studie zal duren totdat 1620 patiënten een primair eindpunt bereikt hebben. Er is geschat dat de totale follow-up ongeveer 4 jaar zal zijn.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten krijgen, afhankelijk van de groep waarin ze zitten, een van de volgende 2 behandelingen: Aliskiren: week 1-4, 150 mg eenmaal daags; week 5-einde studie, 300 mg eenmaal daags Placebo: week 1- 4, placebo eenmaal daags die matched met aliskiren 150 mg; week 5-einde studie, placebo eenmaal daags die matched met aliskiren 300 mg

Inschatting van belasting en risico

De testen die tijdens het onderzoek gedaan worden zijn standaard medische testen.

Belasting: in ieder geval 23-25 bezoeken aan het ziekenhuis; in ieder geval 23-25 keer bloedafname (als de studie eventueel verlengd wordt, zullen deze aantallen hoger worden).

Risico:

Over het algemeen wordt aliskiren goed verdragen. Het is echter mogelijk dat sommige mensen last krijgen van bijwerkingen. Bij gebruik van aliskiren in onderzoeksverband zijn tot op heden de volgende bijwerkingen gemeld: hyperkalemie en een kleine toename van het serum ureum en serum creatinine (in <7% van de patiënten); gastro-intestinale bijwerkingen (diarree, buikpijn, indigestie, misselijkheid, acid reflux, brandend maagzuur), hoesten, huiduitslag, hoofdpijn, keel/neusontsteking, duizeligheid, vermoeidheid, hoge luchtweginfectie, rugpijn, toename in creatinine kinase (in <3% van de patiënten), verhoogde urinezuur waarden, jicht en nierstenen, kleine afname in hemoglobine en hematocriet waarden (met in sommige gevallen anemie tot gevolg), angiodeem, hypotensie, epilepsieachtige aanvallen met verlies van bewustzijn (in < 1% van de patiënten).

Als er bloed wordt afgenomen kan pijn ervaren worden, een beurse of blauwe plek ontstaan of de patient kan flauwvallen. Zelden vormt zich een klein bloedstolsel of ontstaat er een infectie op de plaats van de bloedafname.

De band van de (24-uurs) bloeddrukmeter kan een onprettig gevoel, druk of een blauwe plek op de bovenarm veroorzaken.

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Raapopseweg 1
6824 DP
NL

Wetenschappelijk

Novartis

Raapopseweg 1
6824 DP
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)

1. Patienten met type 2 diabetes
2. Mannelijke of vrouwelijke patienten van 35 jaar en ouder
3. Patienten hebben informed consent afgegeven om deel te nemen aan de studie nadat het doel en de opzet van de studie duidelijk aan hen is uitgelegd

Additionele inclusiecriteria op visite 3:

4. - Persisterende macroalbuminurie
- Persisterende microalbuminurie en een gemiddelde eGFR van tenminste 30 en minder dan 60 ml/min/1.73m²
- Cardiovasculaire aandoeningen in het verleden en een gemiddelde eGFR van ten minste 30 en minder dan 60 ml/min/1.73m²
5. Patienten moeten gedurende de studie behandeld worden met een ACE-remmer of een All-antagonist. Patienten moeten op een conventionele therapie staan volgens de guidelines. Patienten mogen geen aanpassingen gehad hebben in hun conventionele antihypertensive therapie gedurende ten minste vier (4) weken voorafgaand aan randomisatie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patienten met een van onderstaande aandoeningen/zaken op visite 1-3 worden uitgesloten van deelname aan de studie:

1. Serum kalium >5.0 mmol/l (op de visit direct voorafgaand aan Visite 3). Wanneer de onderzoeker reden heeft om aan te nemen dat de serum kalium resultaten niet kloppen, mag de test eenmaal worden herhaald
2. Een cardiovasculair event (stroke, transient ischemisch cerebraal attaque, MI, instabiele angina, bypass operatie, PCI, ziekenhuisopname i.v.m. hartfalen) gedurende 3 maanden voorafgaand Visite 1
* Wanneer een dergelijk event optreedt bij een patient tussen Visite 1 en randomisatie op Visite 3, dan moet hij/zij worden teruggetrokken uit de screening. Als het kan, mag de patient in een later stadium opnieuw gescreend worden
3. Hypertensie (op Visite 3): elke patient met een gemiddelde zittende systolische bloeddruk (msSBP) van ten minste 135 en minder dan 170 mmHg of een msDBP van ten minste 85 en minder dan 110 mmHg, tenzij patient behandeld wordt met ten minste 3 antihypertensiva
4. Hypertensie (op Visite 3): elke patient met een msSBP van ten minste 170 mmHg of een msDBP van ten minste 110 mmHg
5. Hartfalen NYHA klasse III of IV
6. Behandeling gedurende de studie met twee (2) of meer renine-angiotensine- aldosteron systeem blokkers naast de studie medicatie, bijv. een ACE-remmers, All-antagonist of aldosteron-antagonist of een renine-remmer
7. Instabiele serum creatinine: gedefinieerd als een verschil van 20% of meer tussen twee opeenvolgende serum creatinine measurements voorafgaand aan Visite 3. Maximaal 4 metingen zijn toegestaan. Wanneer het verschil tussen de eerste twee metingen 20% of meer is t.o.v. de hogere waarde, moet een derde meting gedaan worden op de eerstvolgende

visite. Wanneer het verschil tussen de laatste twee metingen 20% of meer is, t.o.v. de hogere waarde, moet een vierde meting worden gedaan op de eerstvolgende visite. Wanneer het verschil tussen de laatste twee metingen 20% of meer is, kan de patient niet aan de studie deelnemen

8. Tweede of derde graad hart block zonder pacemaker

9. Mogelijk levensbedreigende arrhythmie of andere ongecontroleerde arrhythmie

10. Klinisch significante aandoening aan de hartklappen

11. Bekende renale arteriele stenose

12. Type I diabetes mellitus (gedefinieerd als start van de ziekte voor de leeftijd van 35 jaar en de noodzaak voor een permanente behandeling met insuline binnen een jaar na de diagnose)

Voor overige algemene exclusie criteria, zie het studie protocol pagina's 26/27

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	10-10-2007
Aantal proefpersonen:	350
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	nog niet geregistreerd voor de te bestuderen indicatie
Generieke naam:	aliskiren

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-06-2007

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-07-2007

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-11-2007

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-01-2008

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-04-2008

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-07-2008

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-08-2008

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum:	02-10-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-10-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-03-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-03-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-04-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-04-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-10-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-10-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-11-2009

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-11-2009

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-10-2010

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-10-2010

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-08-2011

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-08-2011

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-09-2011

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-09-2011

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	10-01-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	21-02-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	08-03-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	21-03-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	22-03-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	20-02-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)

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	EUCTR2007-000860-25-NL
ClinicalTrials.gov	NCT00549757
CCMO	NL17684.003.07