

Anti-albuminuretische effecten en response variabiliteit van dapagliflozine bij patienten met type 2 diabetes

Gepubliceerd: 27-03-2014 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Primair: Bepalen of behandeling met dapagliflozine 10 mg/dag ten opzichte van placebo behandeling de 24-uurs albuminurie verlaagd in patienten met type 2 diabetes en albuminurie >100 mg/dag die behandeld worden met een ACE-remmer of All-...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON40930

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Anti-albuminuretische effecten en response variabiliteit van dapagliflozine

Aandoening

- Diabetescomplicaties
- Nefropathieën

Synoniemen aandoening

Albuminurie bij patiënten met Diabetes Mellitus type 2

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: ZonMW, Bristol-Myers-Squibb (study medication); Netherlands Research Organization (NWO)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Albuminuria, Dapagliflozine, Type 2 diabetes, Variabiliteit in response

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Percentuele verandering in albuminurie in de dapagliflozine arm ten opzichte van de placebo arm

Secundaire uitkomstmaten

- De intra-individuele variabiliteit in HbA1c, 24-hr bloeddruk, lichaamsgewicht en albuminurie in response op dapagliflozine.
- De inter- individuele variabiliteit in HbA1c, 24-hr bloeddruk, lichaamsgewicht en albuminurie in response op dapagliflozine
- De variabiliteit in HbA1c, 24-hr bloeddruk, lichaamsgewicht, albuminurie in de eerste en tweede behandelperiode met dapagliflozine gemeten als de agreement en gevisualiseerd met bland altman plots.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Verhoogd albuminurie is een risico marker voor progressie van hart en vaatziekte en nierziekte. The mate van albuminurie verlaging die behaald wordt met geneesmiddelinterventie gedurende de eerste maanden van therapie voorspelt de mate van risico verlaging voor hart en vaatziekte op de lange termijn. Ondanks dat verschillende therapieën die albuminurie kunnen verlagen blijft er nog steeds een hoog 'rest' albuminurie dat geassocieerd is met een hoog risico op hart en vaatziekte. Nieuwe behandelstrategieën zijn daarom nodig om albuminurie verder te verlagen. Dapagliflozine is een geneesmiddel dat aangrijpt op de proximale tubulus en de natrium-glucose transporter blokkeert. Dit leidt tot een verlaging van het plasma glucose en het HbA1c. Daarnaast verlaagt dapagliflozine bloeddruk, lichaamsgewicht en stijgt het hematocrit. Gezamenlijk duiden deze effecten op een diuretisch effect.

Voorgaande studies hebben laten zien dat dapagliflozine ook mogelijk de albuminurie verlaagt. Echter deze studies waren niet opgezet met als specifiek doel om aan te tonen dat dapagliflozine ook albuminurie verlagend werkt. Voorgaande studies hebben bovendien laten zien dat er een grote variabiliteit bestaat in de response op geneesmiddelen die albuminurie verlagen. Er zijn echter geen studies die prospectief hebben onderzocht of deze response variabiliteit een random fenomeen is door biologische variabiliteit en variabiliteit in de meting van albuminurie of een 'echte' variabiliteit in geneesmiddelresponse.

Doel van het onderzoek

Primair:

Bepalen of behandeling met dapagliflozine 10 mg/dag ten opzichte van placebo behandeling de 24-uurs albuminurie verlaagd in patienten met type 2 diabetes en albuminurie >100 mg/dag die behandeld worden met een ACE-remmer of All-antagonist.

Secundair:

Het vaststellen van:

- De intra-individuele variabiliteit in HbA1c, 24-hr bloeddruk, lichaamsgewicht en albuminurie in response op dapagliflozine.
- De inter-individuele variabiliteit in HbA1c, 24-hr bloeddruk, lichaamsgewicht en albuminurie in response op dapagliflozine
- De variabiliteit in HbA1c, 24-hr bloeddruk, lichaamsgewicht, albuminurie in de eerste en tweede behandelperiode met dapagliflozine

Onderzoekopzet

Een dubbelblind gerandomiseerd cross-over study in deelnemers met type 2 diabetes met albuminurie > 100 mg/dag. Omdat elke patient zijn/haar eigen controle is hebben we minder patienten nodig dan een parallel studie. Een wash-out periode na elke behandelperiode is geincludeerd in de design van de studie om cross-over effecten te vermijden.

De studie bestaat uit een screeningsperiode, run-in periode voor deelnemers die nog niet op een stabiele dosering van een ACE-remmer of All-antagonist staan en voor deelnemers die in de 4 weken voorafgaand aan de studie een verandering in de dosering/start/stop van een oraal bloedglucose verlagende medicament hebben gehad. De rationale om in het protocol een tweede behandelperiode (periode 3 in het protocol) met placebo of dapagliflozine op te nemen is om de consistentie in de response op dapagliflozine/placebo vast te stellen.

Elke behandelperiode bestaat uit 6 weken therapie gevolgd door 6 weken zonder medicatie (de wash-out periode). Tijdens de studie wordt gestreefd om de zoutinname met het dieet constant te houden en zal er gebruikt kunnen worden

gemaakt van een dietist.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Dapagliflozine tabletten en placebo tabletten worden geleverd door Bristol-Myers-Squibb. Deelnemers nemen studie-medicatie volgens een gerandomiseerd behandelingschema. Studie medicatie wordt ontvangen door een vooraangewezen persoon, verwerkt en opgeslagen volgens instructie op de etiketten. Conditie waaronder het geneesmiddel wordt opgeslagen worden continu gemonitord. Deelnemers worden gevraagd om de studie medicatie een keer per dag in de ochtend te nemen behalve op de dag waarop studie visites plaatsvinden. Gedurende deze dagen wordt de deelnemer gevraagd om de medicatie na de studie visite te nemen.

Inschatting van belasting en risico

De werkzaamheid en veiligheid van dapagliflozine bij patiënten met type 2 diabetes is aangetoond in verschillende studies. Hypoglycemie, urine weg infecties zijn de meest voorkomende bijwerkingen. Dapagliflozine veroorzaakt geen gewichtstoename zoals gezien bij sulfonyleureum derivaten en insuline. Deelnemers worden gevraagd om gedurende 35 weken 11 keer naar de polikliniek te komen voor een onderzoeksvisite. Tijdens 8 visites zal bloed worden geprikt en worden de deelnemers gevraagd een 24-uurs urine verzameling uit te voeren.

Voordelen: We verwachten dat dapagliflozine de albuminurie verbetert op groepsniveau

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Antonius Deusinglaan 1 FB20
Groningen 9713 AV
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Antonius Deusinglaan 1 FB20
Groningen 9713 AV
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 en ≤ 75 jaar

Diagnose type 2 diabetes mellitus

HbA1c $\geq 6.6\%$ and $< 11.0\%$

Urinaire albumine:creatinine ratio > 100 mg/g

Stabiele dosering van een ACEi or ARB van tenminste 4 weken voor randomizatie

Stabiele dosering van een oraal bloedglucose verlagend middel van tenminste 4 weken voor randomizatie

eGFR ≥ 45 mL/min/1.73m²

Bereid om informed consent te tekenen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Type 1 diabetes

Urinary albumin:creatinine > 3500 mg/day

Actieve maligniteit

Zwangerschap of borstvoeding

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	06-08-2014
Aantal proefpersonen:	36
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Dapagliflozine
Generieke naam:	Forxiga
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-03-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-05-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-02-2015

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-03-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-12-2016
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
EudraCT	EUCTR2014-000157-37-NL
CCMO	NL47928.042.14