

DAPAMAAST: een dubbelblinde, gerandomiseerde, fase IV, mechanistische, placebo-gecontroleerde, cross-over studie met een enkel centrum, om het effect te onderzoeken van 5 weken Dapagliflozine behandeling op de insuline gevoeligheid in de skeletspier bij patiënten met type 2 diabetes mellitus.

Gepubliceerd: 25-10-2017 Laatst bijgewerkt: 12-04-2024

Het doel van deze studie is om potentiële mechanismen te onderzoeken die de verbeterde insuline gevoeligheid van de skeletspier kunnen verklaren na gebruik van dapagliflozine

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON46385

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DAPAMAAST

Aandoening

- Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)
- Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)

Synoniemen aandoening

diabetes, Type 2 diabetes mellitus

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Astra Zeneca

Overige ondersteuning: Astrazeneca AB

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Dapagliflozine, Insuline gevoeligheid, Mitochondriële functie, Type 2 diabetes mellitus

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire doel is om te onderzoeken of dapagliflozine de insuline gevoeligheid van de skeletspier kan verbeteren, uitgedrukt als cGDR, tussen placebo en de actieve behandeling na 5 weken lange dubbel blinde behandeling. De insuline gevoeligheid zal worden gemeten met een 2-staps euglycemische hyperinsulinemische clamp.

Secundaire uitkomstmaten

Deze studie heeft de volgende exploratieve doelen:

Onderzoeken of Dapagliflozine de endogene glucose productie kan veranderen in vergelijking met placebo na 5 weken dubbel geblindeerde behandeling.

Onderzoeken of dapagliflozine de metabole flexibiliteit kan verbeteren in vergelijking met placebo, gemeten met de verandering in respiratory exchange ratio (RER) van de gevaste tot insuline gestimuleerde staat tijdens een euglycemische hyperinsulinemische clamp na 5 weken dubbel geblindeerde

behandeling.

Onderzoeken of dapagliflozine de RER, het energiegebruik en plasma metabolieten (zoals beta-hydroxybutyrate en glucose) kan veranderen in vergelijking met placebo, voor en na maaltijden in de metabole kamer na 5 weken dubbel geblindeerde behandeling.

Onderzoeken of dapagliflozine de maximale capaciteit om acetylcarnitine te vormen kan verbeteren na inspanning en onderzoeken of de CRAT activiteit in spierbiopten toeneemt na inspanning in vergelijking met placebo na 5 weken dubbel geblindeerde behandeling.

Onderzoeken of dapagliflozine de mitochondriële functie kan verbeteren na inspanning, gemeten als het herstel van fosfocreatinine na inspanning, in vergelijking met placebo na 5 weken dubbel geblindeerde behandeling.

Onderzoeken of dapagliflozine de ex vivo mitochondriële functie in gepermeabiliseerde spiervezels kan verbeteren, gemeten met hoge resolutie respirometrie, in vergelijking met 5 weken dubbel geblindeerde behandeling.

Onderzoeken of dapagliflozine zorgt voor veranderingen in lichaamssamenstelling, skeletspier vetgehalte en lever vetgehalte, in vergelijking met placebo na 5 weken dubbel geblindeerde behandeling.

Onderzoeken of Dapagliflozine zorgt voor veranderingen in biomarkers in het bloed, zoals glucagon, insuline en FGF21 in vergelijking met placebo na weken dubbel geblindeerde behandeling.

Onderzoeken of Dapagliflozine zorgt voor veranderingen in expressie van mRNA en/of eiwitten betrokken bij metabole regulatie in het spierweefsel in vergelijking met placebo na weken dubbel geblindeerde behandeling.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Jaarlijks sterven er ongeveer 4.9 miljoen mensen aan de gevolgen van type 2 diabetes mellitus wereldwijd. Type 2 diabetes mellitus ontstaat door een gecombineerde ontregeling van insuline gevoeligheid en het disfunctioneren van bèta cellen. De organen die het meeste bijdragen aan verminderde insuline resistentie in het hele lichaam zijn de lever, skeletspieren en het vetweefsel. De mate van insuline resistentie in de skeletspier wordt doorgaans gemeten met de euglycemische hyperinsulinemische clamp (EHC), uitgedrukt als glucose disposal rate (GDR).

Meerdere studies hebben een associatie gevonden tussen een verminderde mitochondriële functie en insuline resistentie. Het is echter niet duidelijk of een verminderde mitochondriële functie de oorzaak of het gevolg is van insuline resistentie. Een mogelijke causale relatie tussen insuline resistentie van de skeletspier en mitochondriële functie is het vermogen van de mitochondria om overtollig acetyl-CoA te exporteren als acetylcarnitine, via carnitine acetyltransferase (CRAT). Er is een sterke relatie gevonden tussen niveaus van acetylcarnitine in de skeletspier en insuline gevoeligheid, in mensen met verschillende niveaus van insuline resistentie. Dit geeft mogelijk aan dat verminderd aanmaak van acetylcarnitine insuline resistentie in de skeletspier kan veroorzaken.

Type 2 diabetes mellitus en insuline resistentie laten daarnaast een associatie zien met metabole inflexibiliteit. Metabole inflexibiliteit kan veroorzaakt worden door een overschot aan nutriënten, wat zorgt voor substraat competitie op het niveau van de mitochondria.

Dapagliflozine (SGLT 2 inhibitor) is een voorgeschreven medicijn voor de behandeling van type 2 diabetes mellitus, dat zorgt voor een directe, insuline onafhankelijke, uitscheiding van glucose via de nieren, wat zorgt voor verlies van energie. Drie studies die Dapagliflozine gebruikten in type 2 diabetes mellitus patiënten toonden aan dat de insuline gevoeligheid (uitgedrukt als GDR) met 16-24% toenam. Een verhoogde glucagon/insuline ratio geeft een verklaring voor de toegenomen hepatische glucose productie, maar indirecte mechanismes die de verbeterde insuline gevoeligheid van de skeletspier verklaren zijn onbekend.

Doel van het onderzoek

Het doel van deze studie is om potentiële mechanismen te onderzoeken die de verbeterde insuline gevoeligheid van de skeletspier kunnen verklaren na gebruik van dapagliflozine

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek is een gerandomiseerde, dubbel geblindeerde, cross-over, placebo gecontroleerde, single-centre fase 4 studie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deze studie heeft een cross-over design met twee periodes: Periode 1: Patiënten gebruiken dapagliflozine 10 mg of placebo voor een maximum van 40 dagen, op basis van randomisatie Periode 2: Patiënten die 10 mg dapagliflozine hebben gekregen tijdens de eerste periode krijgen placebo tijdens de 2e periode, Patiënten die 10 placebo hebben gekregen tijdens de eerste periode krijgen 10 mg dapagliflozine tijdens de 2e periode, De 2e periode duurt ook een maximum van 40 dagen.

Inschatting van belasting en risico

Het gebruik van de studiemedicatie, dapagliflozine kan bijwerkingen met zich meebrengen, deze zijn terug te vinden in de IB.

De studie heeft een maximale looptijd van 134 dagen. Tijdens deze periode zal de patiënt langskomen voor 9 visites, de lasten en risico's van de specifieke testen staan hieronder aangegeven:

Spierbiopt (2 keer): de patiënten kunnen een doffe pijn voelen tijdens afname van biopt, ondanks verdoving. Daarnaast houden ze een klein litteken over van waar de biopt is afgenomen. Ze mogen ook geen zware inspanningen doen of het verband weghalen 24 uur na ingreep. In ernstige gevallen kan het nodig zijn om paracetamol te slikken bij pijn.

DEXA (2 keer): blootstelling aan een zeer lage stralingsdosis (0.001 mSv).

MRS (MRI) (6 keer): de patient gaat 6 keer de MRI scanner in, waarin 8 MRS

scans worden gemaakt. op de MRS kan een onverwachte medische vondst worden gedaan, waarvan de patiënt en de behandelend arts op de hoogte worden gebracht. VO2 max en knie-extensie test (6 keer in totaal): dit kan spierpijn en ongemak veroorzaken.

Euglycemische hyperinsulinemische clamp (2 keer): in extreme gevallen kunnen symptomen van hypoglykemie optreden. Daarnaast kan het plaatsen van de veneuze katheters pijn, een blauwe plek en ongemak opleveren.

Venapunctie (3 keer): dit kan kortstondig pijn doen of irritatie of blauwe plekken opleveren. In zeer uitzonderlijke situaties kan er zenuwschade optreden door de bloedafname.

Overnachting in respiratiekamers (2 keer): de patiënten zullen 36 uur per keer in de respiratiekamers verblijven, waar ze toegang hebben tot een toilet, bed, computer en TV.

In totaal zal er ongeveer 625 mL bloed worden afgenomen tijdens de hele studie.

De voordelen van deze studie voor de patiënt is dat het mogelijk is dat het gebruik van dapagliflozine de bloed glucose spiegel kan verlagen. Het kan gebruik van dapagliflozine kan zorgen voor een afname van lichaamsgewicht, HbA1c en een toename in insuline gevoeligheid. Daarnaast krijgen de patiënten een vergoeding voor deelname aan de studie. De vergoeding voor deelname aan alle testen is 1000 euro. Mochten de patiënten er gebruik van maken dan kunnen ze daarnaast een vergoeding krijgen voor parkeerkosten, reiskosten en hotelovernachtingen (hotelovernachting optioneel voor tijdens visite 4 en 7)

Contactpersonen

Publiek

Astra Zeneca

Louis Pasteurlaan 5
Zoetermeer 2719 EE
NL

Wetenschappelijk

Astra Zeneca

Louis Pasteurlaan 5
Zoetermeer 2719 EE
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. Een getekende en gedateerde informed consent voor de start met studie gerelateerde handelingen.
2. Vrouwen zijn post-menopausaal (definitie: tenminste 1 jaar na stop menstruatie) tussen ≥ 45 and ≤ 70 jaar oud. Mannen zijn tussen de ≥ 40 en ≤ 70 jaar oud. Patiënten moeten geschikte venen hebben voor cannulatie of herhaaldelijke venapunctie.
3. Diagnose van T2DM voor ten minste de laatste 6 maanden, op basis van de American Diabetes Association 2016 standaard.
4. Patiënten gebruiken geen anti-diabetische medicijnen of zitten op stabiel gebruik van metformine tijdens de afgelopen 3 maanden: met een maximum van 3000 mg metformine per dag.
5. HbA1c $\geq 6.0\%$ ($=42$ mmol/mol) en $\leq 9.0\%$ (75 mmol/mol).
6. Body mass index (BMI) ≤ 35 kg/m².

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Betrokken bij de planning en uitvoering van de studie (van toepassing voor AstraZeneca personeel, personeel van een 3e partij of op de site)
2. Eerdere deelname in deze studie of deelname in een andere klinische studie met een geneesmiddel in de afgelopen 3 maanden, of volgens beoordeling van de onderzoeker.
3. Geschiedenis of aanwezigheid van een klinisch relevante ziekte of aandoening, waaronder een recent (afgelopen 3 maanden) cardiovasculaire aandoening die, in de optiek van de onderzoeker, onveilig is voor de patiënt vanwege deelname in de studie of die de resultaten kan beïnvloeden of het vermogen tot deelname van de patiënt kan beïnvloeden.
4. Klinische diagnose van type 1 diabetes, MODY, secundaire diabetes of diabetes insipidus.
5. Onstabiele of snel vorderende nierziekte of een geschatte glomerulaire filtratie < 60 mL/min

(Cockcroft-Gault formule).

Mannen:

Creatinine klaring (mL/min) = Gewicht (kg) X (140-leeftijd) X 1.23

Serum creatinine (μmol/l)

Vrouwen:

Creatinine klaring (mL/min) = Gewicht (kg) X (140-Leeftijd) X 1.04

Serum creatinine (μmol/l)

6. Klinisch relevante out of range serum waarden van alanine aminotransferase (ALT), aspartaat aminotransferase (AST) of alkaline fosfatase (ALP) volgens oordeel van de onderzoeker.

7. Contra-indicatie voor dapagliflozine volgens het lokale label.

8. Gebruik van anti-diabetes medicijnen anders dan metformine binnen 3 maanden voor de screening.

9. Gewichtstoename of verlies > 5 kg in de afgelopen 3 maanden, huidig gebruik van hypocalorisch dieet of gebruik van middelen om gewicht te verliezen.

10. Geschiedenis van drugsgebruik of alcoholgebruik in de afgelopen 12 maanden. Definitie alcohol gebruik: > 14 drankjes per week voor vrouwen en > 21 drankjes per week voor mannen (1 drankje = 35 cl bier, 14 cl wijn of 4 cl sterke drank) of op basis van inschatting onderzoeker.

11. Klinisch significante afwijkingen in klinische chemie, hematologie, of urinalysis of andere aandoeningen die in de optiek van de onderzoeker kan interfereren met de mogelijkheid van de patiënt om informed consent te geven, te voldoen aan de studie instructies, of die de interpretatie van de studieresultaten kan beïnvloeden, of die de patiënt aan risico blootstellen.

12. Plasma donaties binnen 1 maand van screening, of elke andere bloeddonatie/ bloedverlies > 500 mL binnen 3 maanden voor de screening of tijdens de studie.

13. Anemie, met definitie: Hemoglobine (Hb) < 115 g/L (7.1 mM) voor vrouwen en < 120 g/L (7.5 mM) voor mannen.

14. Gebruik van anti-coagulerende behandelingen zoals heparine, warfarine, bloedplaatjes remmers, trombine en factor X remmers.

15. Gebruik van medicatie zoals orale glucocorticoïden, anti-oestrogenen of andere medicatie die de insuline gevoeligheid kunnen beïnvloeden.

16. Gebruik van lisdiuretica.

17. Regelmatig roken of ander regelmatig nicotinegebruik

18. Contra-indicaties voor MRI. Deze contra-indicaties omvatten patiënten met de volgende apparaten:

- central zenuwstelsel aneurysma klip
- geïmplanteerde neurale stimulator
- geïmplanteerde pacemaker of defibrillator
- implant in het cochlea

19. Patienten, die niet geïnformeerd willen worden over onverwachte medische bevindingen, of die niet willen dat hun eigen huisarts geïnformeerd word, kunnen niet deelnemen aan de studie.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	05-03-2018
Aantal proefpersonen:	60
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Forxiga
Generieke naam:	dapagliflozine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-10-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-12-2017
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	26-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

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	EUCTR2016-003991-27-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03338855
CCMO	NL63333.068.17