

EEN STUDIE OM INDIVIDUELE VERSCHILLEN IN DE DISTRIBUTIE VAN MEDICIJNEN TEGEN NIERZIEKTE IN HET BLOED NAAR DE PLEK VAN WERKING TE KWANTIFICEREN DOOR MIDDEL VAN PET SCANS

Gepubliceerd: 20-12-2018 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Primair doel;- het kwantificeren van telmisartan receptor binding in vivo- het kwantificeren van telmisartan receptor bezetting in vivo- optimale PET scanning tijd bepalen
Secundair doel:- exploreren van het effect van telmisartan op geschatte...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Diabetescomplicaties
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON46612

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

GUMDROPS

Aandoening

- Diabetescomplicaties

Synoniemen aandoening

Diabetes

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: European Federation for the Study of Diabetes

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: medicijn distributie, PET scan, receptor bezetting, telmisartan

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Dynamische PET data, radioactiviteit meting in bloed en vrije fractiebepaling van telmisartan en de metaboliet telmisartan-glucorinide

Secundaire uitkomstmaten

Glomerulaire Filtratie Snelheid

urine albumine:creatinine ratio

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In klinisch onderzoek alsook de praktijk krijgen alle patiënten eenzelfde behandeling. Deze one-size-fits-all aanpak lijkt niet optimaal aangezien het bekend is dat de respons op medicatiegebruik verschilt tussen patiënten. In eerder onderzoek heeft onze groep aangetoond dat veel medicatie die gebruikt wordt bij diabetes een effect hebben op hart-, en vaat- en nier markers. Wederom, deze markers verschillen tussen patiënten. Ook bij onderzoek bepalen de gemiddelde resultaten welke klinische keuzes gemaakt worden in de behandeling van patiënten, terwijl bij veel medicatie geldt dat de individuele respons de gemiddelde (populatie) effecten overstijgen. Hieruit kan geconcludeerd worden dat er meer aandacht moet komen voor de bestudering van een individuele respons en dat de onderliggende mechanismen die leiden tot medicijn-effect beter begrepen moeten worden om tot een optimale geïndividualiseerde therapie voor een patiënt te komen. Het uiteindelijke doel van deze studie is de onderliggende mechanismen en determinanten van variabiliteit in medicijn-response te kwantificeren. Dit moet leiden tot de identificatie van tot op heden onbekende factoren die therapie respons kunnen verklaren die leiden tot een verbetering van de huidige

behandelmethodes die er op gericht zijn nierschade in type II diabetes te voorkomen.

Onze hypothese is dat de onderliggende mechanismen van medicijn-respons op meerder variabelen binnen een individu verklaard kan worden door variabiliteit in het causale verband tussen medicijn toediening, distributie van het medicijn in weefsel waar het zijn werking moet doen, en de interactie van het medicijn met de receptor waaraan het moet binden. Om dit te testen hebben we een ^{11}C PET radiotracer van de ARB telmisartan gesynthetiseerd, waarbij de originele molecuul structuur behouden is gebleven. Telmisartan is allereerst gekozen omdat het een medicijn is van een medicijn klasse waarvan de beschermende werking op de nieren bewezen is en de kans groot is dat telmisartan binnenkort in de richtlijnen voorgeschreven zal worden als therapie tegen diabetic kidney disease. Daarnaast heeft onze groep in eerder onderzoek reeds aangetoond dat deze medicatie effecten laten zien op meerder renale risico markers en dat er een grote mate van variabiliteit is tussen patiënten (Schievink et al 2015). De radiotracer die we gebruiken, ^{11}C -telmisartan, is structureel gelijk aan het originele medicijn en de farmacodynamische eigenschappen zijn daardoor behouden. Ook zijn de veiligheid en effectiviteit in een eerdere studie reeds aangetoond (Shimizu et al 2012), al was niet de input functie en specifieke binding van telmisartan aan de receptor bepaald. In deze klinische haalbaarheidsstudie willen we de farmacokinetische karakteristieken van ^{11}C -telmisartan bepalen alsook de specifieke receptor binding, receptor bezetting en optimale scanning tijd in 9 geselecteerde type II diabeten met een urine albumin:creatinine ratio $> 1.7 \text{ mg/mmol}$.

Doel van het onderzoek

Primair doel;

- het kwantificeren van telmisartan receptor binding in vivo
- het kwantificeren van telmisartan receptor bezetting in vivo
- optimale PET scanning tijd bepalen

Secundair doel:

- exploreren van het effect van telmisartan op geschatte glomerulaire filtratie snelheid
- exploreren van het effect van telmisartan op urine albumin:creatinine ratio (UACR)
- exploreren van verschillen in medicijn exposure tussen individuen die een UACR respons vertonen en individuen die geen UACR respons vertonen

Onderzoeksopzet

Deze studie zal bestaan uit een screening bezoek, een voorbereidingsperiode (max 4 week) voor patiënten die met ACEi/ARB behandeld worden, gevolgd door 2 behandel dagen.

Op de eerste studiedag zal na intraveneuze toediening van radiotracer (11C-telmisartan) een dynamische 90-minuten PET scan genomen worden om de selectieve opname en opeenstapeling van 11C-telmisartan in nier, aorta en deel van de lever te bepalen. Op de tweede studie dag zal, na toediening van 20, 80 of 120 mg telmisartan PO, opnieuw een intraveneuze toediening van radiotracer plaatvinden gevolgd door eenzelfde 90-minuten durende dynamische PET scan (post drug). In deze tweede scan zijn de receptoren bezet door telmisartan en kan de opname van 11C-telmisartan vergeleken worden met de eerste baseline PET-scan, waardoor de receptor bezetting bepaald kan worden op basis van de binding potentialen in beide scans. In alle patiënten zullen arteriële plasma monsters genomen worden waarin radioactiviteit en de vrije fractie telmisartan en diens metaboliet bepaald worden.

Inschatting van belasting en risico

Deelnemende patiënten dienen 3 of 4 keer naast hun normale bezoek aan een specialist naar de polikliniek te komen voor studie gerelateerde zaken zoals screening, bezoek in het kader van de voorbereidingsfase, en de twee studiedagen.

Tijdens de twee studiedagen komen patiënten nuchter naar de polikliniek, waarbij een arteriële canule geplaatst wordt voor bloed afname.

Patiënten krijgen een 2keer een intraveneuze toediening van 11C-telmisartan en 1 keer een orale toediening van telmisartan. De hoeveelheid radioactiviteit waaraan patiënten blootgesteld wordt is zeer klein waarvan de veiligheid reeds eerder vastgesteld. Patiënten moeten gedurende de dag urine 24-uurs verzamelen. Deelname is vrijwillig en er zijn geen directe voordelen voor de patient om deel te nemen aan de studie. Patiënten krijgen geen voorrang voor de behandeling van andere aandoeningen in het ziekenhuis gedurende de studie. Er zijn minimale risico's voor de patient om deel te nemen aan de studie.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9700 RB
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9700 RB
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)

- Type 2 diabetes
- urine albumine:creatinine ratio (UACR)>1.7 mg/mmol
- Leeftijd * 45 jaar * 70 jaar
- ondertekend patiënt consent formulier

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- zwangere vrouwen en vrouwen die kinderen kunnen krijgen en die geen betrouwbare anti-conceptie middelen gebruiken
- cardiovasculaire aandoeningen; myocardiaal infarct, angina pectoris, percutaneous transluminal coronary angioplasty, coronary artery bypass grafting, hersenbloeding, hartfalen (NYHA I-IV) < 6 maanden voor inclusie;
- medische historie van renale arteriele stenose;
- medische historie van overgevoeligheid voor telmisartan
- medische historie van autonome dysfuncties (b.v. flauwvallen, of klinisch relevante orthostatische hypotensie)
- ongecontroleerde bloeddruk (bloeddruk * 160/ 100 mmHg)
- deelname aan een klinische studie in de 3 maanden voorafgaand aan de eerste afgift van het studiegelerelateerd medicijn
- donatie of verlies van meer dan 400 ml bloed binnen 8 week voor de eerste dosering

- voorgeschiedenis van drug- of alcohol misbruik in de 12 maanden voorafgaand aan de eerste gift van studiegeerelateerde informative, of bewijs van drug- of alcohol misbruik door de laboratorium waarden bepaald tijdens de screening.
- lithium gebruik
- gebruik van medicatie, chirurgie of medische aandoening of ziekte die een effect kan hebben op de absorptie, distributie, metabolisme of excretie van studiegeerelateerde medicijnen waaronder, maar niet gelimiteerd tot:
 - o Grote operatieve ingreep betreffende het maag-darmstelsel zoals een maagresectie, gastroenterostomy, of darmresectie;
 - o Gastro-intestinale ulcus en/of gastrointestinale of rectale bloedingen binnen de afgelopen 6 maanden;
 - o pancreasletsel of pancreatitis in de laatste 6 maanden;
 - o Aanwijzingen voor een leverfunctiestoornis, zoals een van de volgende afwijkingen; ALT of AST waarden die 3x boven de normaalwaarden tijdens de inclusie komen, een hepatische encephalopathy, oesophagus varices, of portocaval shunt in de voorgeschiedenis

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 11-01-2019

Aantal proefpersonen: 9

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: 11C-telmisartan

Generieke naam: 11C-Telmisartan

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Micardis

Generieke naam: Telmisartan
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-12-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-05-2020
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

EudraCT

CCMO

ID

EUCTR2017-004236-11-NL

NL63683.042.17