

Een rotatiestudie van verschillende albuminurie-verlagende medicijnklassen voor het bestuderen van individuele medicijnrespons in diabetes

Gepubliceerd: 08-06-2016 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

Een beter begrip over de individuele respons op de verschillende albumine verlagende middelen en een beter begrip over waarom deze geneesmiddelen, waarvan sommigen ontwikkeld zijn voor een andere indicatie, kunnen helpen een optimale therapie te...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON47659

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ROTATE-2

Aandoening

- Nefropathieën

Synoniemen aandoening

Albuminurie in patiënten met diabetes

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: PROTON project; Novo Nordisk Foundation

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Albuminuria, Diabetes, Individueel

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het onderscheiden van het albuminurie-verlagende vermogen van de vier verschillende albuminurie-verlagende geneesmiddelklassen in individuele patiënten met diabetes type 2 en microalbuminurie.

Secundaire uitkomstmaten

- * Het correleren van het albuminurie verlagende vermogen in de individuele patiënten en de vier verschillende geneesmiddelklassen.
- * Het correleren van het albuminurie verlagende vermogen in de individuele patiënten en de dikte van de glycocalyx.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De huidige standaarden voor patiënten met diabetes en persisterende microalbuminurie zijn een behandeling met angiotensinereceptor blokkers (ARB's) of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEi), omdat deze middelen een renoprotectieve werking hebben. Ondanks dat ze de standaard zijn, is het bekend dat een groot gedeelte van de patiënten die behandeld worden met ARBs/ACEi niet op de behandeling reageren. Dit betekent dat een groot deel van de patiënten een suboptimale behandeling krijgt. Een gepersonaliseerde benadering voor een albumineverlagende behandeling is dus noodzakelijk. Alternatieve behandeling zouden voor sommige patiënten meer geschikt zijn om albumine te verlagen en daarmee het risico op nierfalen.

Het is bekend dat ARBs/ACEi hun renoprotectieve werking bij diabetespatiënten voornamelijk te danken heeft aan het albumine verlagend effect. Albuminurie is een goede marker voor nierziekten en cardiovasculaire aandoeningen in verschillende patiëntenpopulaties inclusief patiënten met diabetes type 2. Er zijn meerdere medicijnen, apart van de ARBs/ACEi, die een albumine verlagend

effect hebben, zoals atorvastatine, sulodexide, SGLT-2 inhibitors en endothelin antagonisten. Door het analyseren van meerdere grote klinische trials hebben we laten zien dat in patiënten met diabetes (maar ook niet niet-diabetes) de meeste effectieve manier van verlaging van albuminurie in de eerste weken/maanden het meeste renale en cardiovasculaire bescherming geeft. Dit geeft aan dat het cruciaal is om albuminurie zo snel mogelijk te verlagen.

Ook al geven veel verschillende medicijnen een verlaging van albuminurie op een groepsniveau, toch blijft er veel variabiliteit in het albumine verlagend respons tussen de individuele patiënten. Of deze individuele patiënten een verschillende respons geven op de verlaging van albuminurie door verschillende geneesmiddelenklassen is nog niet prospectief onderzocht.

Doel van het onderzoek

Een beter begrip over de individuele respons op de verschillende albumine verlagende middelen en een beter begrip over waarom deze geneesmiddelen, waarvan sommigen ontwikkeld zijn voor een andere indicatie, kunnen helpen een optimale therapie te ontwikkelen. In dit onderzoek zullen individuele patiënten vier verschillende geneesmiddelklassen toegediend krijgen, waarvan is bewezen dat ze een reductie van albuminurie veroorzaken op groepsniveau. Het geneesmiddel dat het sterkste een verlaging geeft in de albuminurie zal worden herhaald in de vijfde behandelperiode om te onderzoeken of dit specifieke geneesmiddel nogmaals de grootste daling van albuminurie zal veroorzaken. Deze opzet zal laten zien of een individuele patiënt werkelijk sterker reageert op een bepaald geneesmiddel of dat het albuminurie verlagend respons gebaseerd is op kans.

Onderzoeksopzet

Deze studie is ontworpen als een gerandomiseerde multicenter crossover trial met een totale (maximale) duur van 48 weken en een totaal van 52 patiënten gediagnosticeerd met diabetes type 2 en microalbuminurie (50-500mg/g). Geschikte patiënten worden niet toegestaan om geneesmiddelen te gebruiken die het renine-angiotensine systeem beïnvloeden. Patiënten die zulke medicatie gebruiken 4 weken moeten stoppen. Na deze 4 weken worden patiënten willekeurige verdeeld in een 4 weg behandelingsschema bestaande uit een angiotensine receptor blokker (telmisartan 80 mg/dag), SGLT-2 inhibitor (empagliflozin 10mg/dag), DPP-4 inhibitor (linagliptine 5mg/dag) of een JAK-STAT inhibitor (baricitinib 2mg/dag) met elk een behandlingsperiode van 4 weken. Na elke behandeling van vier weken zal er een "wash-out" periode van vier weken volgen. Voor elke patiënt zal het geneesmiddel met het sterkste albuminurie verlagend effect herhaald worden aan het einde van de rotatie. Als dit gecontraïndiceerd wordt door een adverse event dan zal het geneesmiddel die op één na het sterkste albuminurie verlagend effect had herhaald worden. Dit rotatie schema wordt herhaald totdat iedere patiënt alle behandelperiodes heeft

gehad.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De Geneesmiddelen (telmisartan, empagliflozin, linagliptine, baricitinib) worden commercieel gekocht en bereid door de ziekenhuisapothek van het UMCG. Patiënten zullen gerandomiseerd een behandelingschema krijgen van de ziekenhuisapothek met elk van de 4 geneesmiddelen en wash-out perioden tussen de verschillende middelen. De verkregen studiemedicatie wordt veilig bewaard, volgens de instructies op de doosjes, in een beveiligde locatie en zal alleen uitgegeven worden door één aangewezen persoon. Opslagcondities zullen zorgvuldig gemonitord worden. Deelnemers wordt gevraagd al hun ongebruikte studiemedicatie en verpakkingen in te leveren aan het eind van de studie, bij discontinuatie van de studie of bij elk bezoek aan de nefrologiepoli. Dit zal schriftelijk bijgehouden worden. Gebruikte medicatie zal vernietigd worden door de apotheek aan het einde van de studie.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten zullen gedurende de studieperiode (48 weken) 14 keer een bezoek brengt aan de kliniek voor de afname van bloed en urine. De risico's voor deze studie zijn een verhoogde bloeddruk door stoppen van bestaande ACE-remmers en All-antagonisten. De bloeddruk zal daarom worden gemonitord en indien nodig (>180mmHg systolische bloeddruk) zal worden gestart met amlodipine 1 dd 5mg, met optitratie tot 1 dd 10mg indien nodig. De gebruikte medicatie wordt beschouwd als veilig daar deze geregistreerd zijn voor gebruik in de Europese Unie en weinig bijwerkingen kennen.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9700RB
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9700RB
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
- * eGFR > 45ml/min/1.73m²
- * Albumine:creatinine ratio >30mg/g en *500 mg/g
- * leeftijd * 18 years
- * Schriftelijk informed consent

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Zwangere vrouwen of vruchtbare vrouwen die geen betrouwbare anticonceptie gebruiken
- * Gebruik van een GLP1 receptor agonist (exenatide, liraglutide, lixisenatide, dulaglutide)
- * Hart-en vaatziekten: myocardinfarct, angina pectoris, percutane transluminale coronaire angioplastiek, bypass in de coronaire slagader, beroerte, hartfalen (NYHA I-IV) < 6 maanden voor inclusie.
- * Ongecontroleerde bloeddruk (bloeddruk > 160/100 mmHg)
- * Bekende maligniteit
- * Geschiedenis van een autonome dysfunctie (zoals flauwvallen of klinisch relevante orthostatische hypotensie)
- * Gebruik van medicatie, chirurgische of medische aandoening wat de absorptie, distributie, metabolisme of excretie van medicatie significant kan veranderen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Blindering:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	03-02-2017
Aantal proefpersonen:	22
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Jardiance
Generieke naam:	empagliflozine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Micardis
Generieke naam:	telmisartan
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Olumiant
Generieke naam:	Baricitinib
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Trajenta
Generieke naam:	linagliptine

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-06-2016

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-07-2016

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-02-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 31-01-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Afgewezen

Datum: 15-08-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-10-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-12-2019

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	EUCTR2015-005113-73-NL
CCMO	NL55252.042.15
Ander register	NTRcode 5603