

Een fase 4, monocenter, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd, dubbelblind, cross-over, mechanistisch interventie onderzoek naar de effecten van mono en combinatie therapie met empagliflozine (SGLT-2 remmer) en losartan (RAAS-remmer) op de renale hemodynamiek.

Gepubliceerd: 17-06-2020 Laatste bijgewerkt: 10-04-2024

We verwachten dat deze studie zal bijdragen aan het begeleiden van klinici in hun besluitvormingsproces van individuele therapieën voor T2DM patiënten die risico lopen op of lijden aan DKD.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON49031

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

RECOLAR: effecten van empagliflozin en losartan op renale hemodynamiek

Aandoening

- Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)
- Nefropathieën
- Arteriosclerose, stenose, vaatinsufficiëntie en necrose

Synoniemen aandoening

Diabetes Mellitus type 2, suikerziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Boehringer Ingelheim, industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Diabetes, RAAS-remmer, Renoprotectie, SGLT-2 remmer

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Renale hemodynamiek (gedefinieerd als GFR en effectieve renale plasmaflow;

ERPF), gemeten door gecombineerd iohexol/para-aminohippuraatzuur; PAH)

technieken op basis van getimed urine samples (dag 7+-1)

Secundaire uitkomstmaten

* Geschatte intra-renale hemodynamische functies (d.w.z. glomerulaire

hydrostatische druk en afferente/efferente arteriële resistentie), die zal

worden beoordeeld door de Gomez-formules

* Nierschade markers, gemeten als:

o uitscheiding van urine albumine 24 uur (glomerulaire)

o albumine-creatinine ratio (glomerulaire)

* Renale tubulaire functie, gemeten als:

o fractionele en cumulatieve (24-uurs urine inzameling) natrium-en glucose

excretie

* GFR-traject, gemeten door:

- o creatinine klaring (24-uurs urine afname)

- * Systemische hemodynamiek, gemeten door:

- o week 0, 1, 5, 10, 15, 16: SBP, DBP, kaart en hartslag, gemeten door

- automatische oscillometrische bloeddrukmeter (Dinamap®)

- o week 0, 1, 5, 10, 15, 16: SBP, DBP, kaart, hartslag (HR), beroerte volume

- (SV), cardiale output (CO)/-index (CI), en totale systemische vasculaire

- resistentie (TSVR)) afgeleid van niet-invasieve Beat-to-beat vinger

- bloeddrukmetingen (vinger photoplethysmography, Nexfin®)

- * Autonome zenuwstelsel activiteit (week 0, 8, 16), gemeten door:

- o hartslagvariaties afgeleid van geautomatiseerde, Beat-to-beat vinger

- bloeddruk en ECG opname monitor (finger photoplethysmography, Nexfin®)

- * Vasculaire functie (week 0, 8, 16), gemeten als:

- o arteriële stijfheid (puls golfanalyse), gemeten door radiale slagader

- applanatie tonometrie (SFR®)

- * Metabole biomarkers

- o nuchtere glucose, lipidenprofiel, insuline, glucagon. HbA1c alleen bij v1.

- * Anpometrie van het lichaam

- o hoogte, gewicht, BMI en taille/heup omtrek

- o lichaams vetgehalte, totaal lichaamswater (TBW) en lichaamscelmasse (BCM),

- gemeten door de analyse van de lichaams impedantie (BIA) (soft tissue

- Analyzer®)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ondanks de multifactoriële behandeling strategieën, blijft het resterende risico voor de ontwikkeling en progressie van DKD hoog, en zijn er dringend nieuwe therapieën of strategieën nodig om de nierschade in T2DM te stoppen. SGLT2 remmers en RAAS-remmers induceren zowel glucose-onafhankelijke nierbeschermende effecten en verbetering van de renale uitkomst, schijnbaar via een ten minste gedeeltelijk gelijke mechanisme, de verwijding van de efferente glomerulaire arteriole resulterend in een EGFR dip. Het gebruik van combinatietherapie met deze agenten kan leiden tot een additief of zelfs synergetische nierbeschermende effect in T2DM. Als zodanig kan het gecombineerde gebruik van een SGLT2 remmer en RAS-remmer de individuele voordelen verbeteren (bijv. vermindering van de glomerulaire druk, activering van tubuloglomerular feedback, proximale en distale natriuresis, plasma volume contractie en verlaging van de bloed druk).

Doel van het onderzoek

We verwachten dat deze studie zal bijdragen aan het begeleiden van klinici in hun besluitvormingsproces van individuele therapieën voor T2DM patiënten die risico lopen op of lijden aan DKD.

Onderzoeksopzet

Een monocenter, prospectief, placebogecontroleerd, dubbelblind, gerandomiseerd, cross-over, mechanistische interventiestudie met 4 armen in 24 metformine en/of SU-behandelde patiënten met T2DM.

Onderzoeksproduct en/of interventie

proefpersonen zullen 1:1:1:1 worden gerandomiseerd in de volgende groepen: empagliflozine + losartan, empagliflozine + Placebo, losartan + placebo of placebo + placebo

Inschatting van belasting en risico

Deelnemers zullen worden gerandomiseerd voor vier maal 7 (+-1) dagen behandeling met twee verschillende actieve studie medicijnen. Daarvan kunnen, onafhankelijk van de toewijzing van de behandeling, gunstige effecten worden verwacht, omdat SGLT-2-remmers de glycemische controle verbeteren en RAS-remmers een lagere bloeddruk geven. Alle studie medicijnen zijn goedgekeurd voor bloedglucose verlaging of hypertensie behandeling bij T2DM en hypertensieve patiënten en, op basis van de momenteel beschikbare gegevens, worden beschouwd als veilig. Bovendien kunnen SGLT-2-remmers in het algemeen ook de bloeddruk en het lichaamsgewicht verlagen. Het is belangrijk om te benadrukken dat de patiënten die suboptimale glycemische ingesteld zijn een indicatie hebben om extra glucose verlagende medicatie te krijgen.

De meest voorkomende nadelige effecten voor empagliflozine zijn genitale mycotische en urineweginfecties, pruritus, polyurie en nycturia. Wanneer gebruikt in combinatie met een SU-derivaat of insuline (dat is niet het geval in onze studie) kan hypoglykemie kan optreden. Bovendien, een lichte empagliflozine-geïnduceerde toename van de LDL-cholesterol en verhoogde hematocriet zijn gemeld. Op de lange termijn (negatieve) effecten van SGLT-2-remmers worden momenteel onderzocht in grootschalige uitkomst proeven, maar de SGLT2-inhibitor empagliflozine heeft aangetoond dat de sterfte en het hart en nierfalen in de UITKOMST proef van de EMPA-REG (Bernard Zinman et al., 2015) (B. Zinman et al., 2015) en de SGLT2-inhibitor canagliflozine vertoonden vergelijkbare resultaten in de meer recente CANVAS trial (Neal et al., 2017).

Met betrekking tot de gebruikte testagents kan de infusie van Iohexol leiden tot een warme, soms pijnlijke sensatie. Meest voorkomende maar zeldzame bijwerkingen zijn hoofdpijn, stijfheid, zenuwpijn, misselijkheid, braken, koorts, netelroos, maagpijn, hallucinaties en neurologische veranderingen. Bij patiënten met een allergie voor jodide kan het overgevoelige reacties opwekken, daarom controleren we specifiek een voor deze allergie bij screening.

Zoals in alle drugs interventie proeven, zullen we in deze studie nauwlettend toezien op patiënten voor bijwerkingen van geneesmiddelen en studies tijdens het vervolgbezoek en telefonisch overleg volgens GCP (zie aanhangsel A). Deelnemers kunnen 24 uur per dag contact opnemen met het onderzoekspersoneel.

Mogelijke voordelen voordeel nemers

Deelnemers worden uitvoerig getest en bewaakt, en krijgen kwalitatief hoogstaande zorg met veel contactmomenten zonder kosten. Daarnaast is deze studie ideaal om de effecten van mono-en combinatietherapie met de SGLT-2 inhibitor empagliflozine en RAS-remmer losartan op renale hemodynamiek te bespreken. De patiënt heeft de mogelijkheid om ervaring met deze agenten zonder kosten en zou kunnen profiteren van het later (wanneer intensivering van de therapie nodig is). Daarnaast hebben eerdere studies aangetoond dat het gebruik van SGLT2-remmers een gunstig effect heeft op de stabilisatie van GFR en de verlaging van de bloeddruk en het gewicht.

Mogelijke overlast voordeel nemers

In de afgelopen 10 jaar hebben we ruime ervaring opgedaan met Evenzo veeleisende mechanistische geneesmiddelen interventiestudies bij T2DM patiënten op nierhemodynamiek (SAFEGUARD 2012,391, RENALIS 2013,459, ELIXIRS 2014,275, RED 2015,421, RACELINES 2017,336). Op basis van de positieve feedback van onze deelnemers, de lage drop-out rate (max 5%) en het grote aantal deelnemers dat terugkeert om deel te nemen aan een andere (even veeleisende) studie, we zijn ervan overtuigd dat de last voor de deelnemers wordt opgevat als niet te hoog. Sterker nog, we hebben op verschillende manieren gebouwd om de lasten voordeel nemers te verlichten, waaronder duidelijke, herhaalde communicatie, frequente contact, intensievere (diabetes) zorg, 24 uur beschikbaarheid van onderzoekspersoneel, studie en reisvergoedingen, waardoor deelnemers om de

nieuwste studiemedicatie te ontvangen (die voor de meesten van hen niet vergoed zouden worden in de dagelijkse praktijk) en het aanbieden van follow-up zorg in onze kliniek voor buiten patiënten. Ten slotte moet worden opgemerkt dat verschillende tests vergelijkbaar zijn met de huidige of eerder uitgevoerde patiëntenzorg voor diagnostische doeleinden (bv. iohexol/PAH-klaring). We zijn ons bewust van het feit dat in de huidige studie deelnemers meerdere tests zullen ondergaan die een aanzienlijke tijdsinvestering van hun kant vereisen. De totale duur van de bezoeken is 2 uur (v1) en 16 uur (bezoek 2, 3, 4, 5). Deze renale/cardiovasculaire testdagen kunnen worden waargenomen als veeleisend dat onder andere frequente bloed-en urine afname, Infusies, bloeddruk en hartslag omvat. Zoals hierboven vermeld, zullen alle mogelijke maatregelen worden genomen om het ongemak voor de deelnemers tijdens de tests te minimaliseren (bijvoorbeeld comfortabele bedden zijn beschikbaar die een semi-ligpositie mogelijk maken).

Veiligheidsproblemen

De studie examens/testen worden als veilig beschouwd. Er zijn geen invasieve ingrepen (naast intraveneuze perifere catheters) betrokken. Tijdens de studie tests moeten twee "Diagnostische agentia" (d.w.z. iohexol en PAH) worden toegediend; beide agenten zijn inert en hebben geen bijwerkingen.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117 ZH 4A65
Amsterdam 1081 HV
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117 ZH 4A65
Amsterdam 1081 HV
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)

- * Kaukasisch, aziatisch, midden-oosters (mensen uit sub-Afrika kunnen niet meedoen)
- * Beide geslachten (vrouwen moeten postmenopauzaal zijn; geen menstruatie > 1 jaar; in geval van twijfel wordt het follikelstimulerend hormoon (FSH) bepaald met een cut-off gedefinieerd als > 31 U/L)
- * Leeftijd: 45-80 jaar
- * BMI: > 25 kg/m²
- * HbA1c: 6,5 * 10,5% of 48-91 mmol/mol
- * Behandeling met een stabiele dosis metformine en/of SU therapie gedurende ten minste 3 maanden voorafgaand aan de opname
- * Schriftelijke toestemming

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Voorgeschiedenis van instabiele of snel voortschrijdend nierziekte
- * Macroalbuminurie; gedefinieerd als ACR van 300mg/g.
- * Geschatte GFR < 60 mL/min/1,73 m² (bepaald door de modificatie van een dieet bij nierziekte (CKD-EPI) studie vergelijking)
- * Alleen gebruik van alfablokkers en/of bètablokkers is toegestaan als antihypertensieve achtergrondtherapie. Patiënten die een bloeddrukverlagend middel gebruiken, worden overwogen als deze agent kan worden gestopt (d.w.z. bloeddruk die voldoende is om bij de screening te stoppen) of vervangen door een alpha en/of beta blocker. Bij deze patiënten zal een 4 weken wash-out/run-in periode vóór bezoek 2 worden waargenomen.
- * Huidig/chronisch gebruik van de volgende medicatie: SGLT2 remmers, RAS-remmers, TZD, GLP-1RA, DPP-4 remmers, glucocorticoïden, immuun suppressiva, antimicrobiële middelen, chemotherapeutics, antipsychotica, tricyclische antidepressiva (TCAs) en monoamine-oxidaseremmers (MAO-remmers). Onderwerpen

over diuretica zullen alleen worden uitgesloten wanneer deze geneesmiddelen niet kunnen worden gestopt voor de duur van de studie.

- * Volume-uitgeputte patiënten. Patiënten met een risico op volumedepletie als gevolg van co-bestaande aandoeningen of gelijktijdige medicatie, zoals lisdiuretica moeten een zorgvuldige controle van hun volumestatus hebben.
- * Chronisch gebruik van niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (Nsaid's) is niet toegestaan, tenzij het wordt gebruikt als incidenteel geneesmiddel (1-2 tabletten) voor niet-chronische indicaties (d.w.z. sport letsel, hoofdpijn of rugpijn). Echter, geen dergelijke drug kan worden genomen binnen een tijdsbestek van 2 weken voorafgaand aan de nier-testen
- * Voorgeschiedenis van diabetische ketoacidose (DKA) die medische interventie vereist (bijv. bezoek aan de nood kamer en/of hospitalisatie) binnen 1 maand voorafgaand aan het screening bezoek.
- * Huidige urineweginfectie en actieve nefritis
- * Recente (< 6 maanden) geschiedenis van hart-en vaatziekten, waaronder:
 - o acuut coronair syndroom
 - o chronisch hartfalen (New Yorkse hart associatie Grade II-IV)
 - o beroerte of Transient ischemische neurologische Disorder
- * Klachten die compatibel zijn met neurogene blaas en/of onvolledige blaaslediging (zoals bepaald door ultrasone blaas scan)
- * Ernstige leverinsufficiëntie en/of significante abnormale leverfunctie gedefinieerd als aspartaataminotransferase (AST) > 3x bovengrens van normaal (ULN) en/of alanineaminotransferase (ALAT) > 3x ULN
- * (Instabiele) schildklier-aandoening; gedefinieerd als fT4 buiten de referentiewaarden van het laboratorium of verandering in de behandeling binnen 3 maanden voorafgaand aan de screening bezoek
- * Voorgeschiedenis van of feitelijke maligniteit (behalve basaalcelcarcinoom)
- * Voorgeschiedenis van of werkelijke ernstige psychische aandoening
- * Drugsmisbruik (alcohol: gedefinieerd als > 4 eenheden/dag)
- * Allergie voor een van de in de studie gebruikte middelen
- * Personen die het personeel van de onderzoeker zijn en rechtstreeks zijn aangesloten bij de studie, of onmiddellijk zijn (echtgenoot, ouder, kind of broer of zus, hetzij biologisch of wettelijk aangenomen) familie van onderzoekers site personeel dat rechtstreeks is aangesloten bij de studie
- * Onvermogen om het studie protocol te begrijpen of geïnformeerde toestemming te geven

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 4

Type: Interventie onderzoek

Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	04-11-2020
Aantal proefpersonen:	24
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Empagliflozine
Generieke naam:	Jardiance
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Losartan
Generieke naam:	Cozaar
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-06-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-09-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-01-2021

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2019-003141-15-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04238702
CCMO	NL71049.029.19