

Een single-center, prospectief, placebo-gecontroleerd, dubbelblind, gerandomiseerd, cross-over mechanistische interventiestudie om het effect van empagliflozine op de nierfunctie te onderzoeken bij mensen met een behouden of verminderde nierfunctie met of zonder type 2 diabetes

Gepubliceerd: 24-03-2020 Laatste bijgewerkt: 08-04-2024

We willen de renale hemodynamische effecten van empagliflozine onderzoeken bij mensen met een behouden of verminderde nierfunctie met T2DM en mensen met een verminderde nierfunctie zonder T2DM, allemaal met en zonder adenosineblokkade.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON49123

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

REGROUP

Aandoening

- Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)
- Nefropathieën

Synoniemen aandoening

ouderdomssuiker, suikerziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Boehringer Ingelheim

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Chronische nierziekte, Diabetes Mellitus type 2, Renale hemodynamiek, SGLT-2 remmers

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Onderzoek van de effecten van 7 dagen therapie met de SGLT2-remmer

empagliflozine (10 mg QD) versus placebo op gemeten glomerulaire

filtratiesnelheid (mGFR)) in metformine en / of sulfonyl (SU) behandelde

T2DM-patiënten met normale nierfunctie, metformine, SU en / of met insuline

behandelde T2DM-patiënten met nierfunctiestoornis en hypertensieve mensen

zonder T2DM met nierfunctiestoornis, alle behandeld met RAS-blokkers

Secundaire uitkomstmaten

1) Renale hemodynamiek inclusief effectieve renale plasmastroom (ERPF) en

niervasculaire weerstand (RVR)

2) Systemische hemodynamica (gemiddelde arteriële druk (MAP) & hartslag)

3) Door cafeïne veroorzaakte veranderingen in de hemodynamiek van de nier,

waaronder GFR, ERPF en RVR

4) Empagliflozine-geïnduceerde proximale natriumuitscheiding door fractionele

uitscheiding van lithium te gebruiken als surrogaat van proximale

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Wereldwijd is diabetische nierziekte (DKD) de meest voorkomende oorzaak van chronische en eindstadium nierziekte. Grootschalige prospectieve gerandomiseerde klinische onderzoeken geven aan dat intensievere glucose- en bloeddrukcontrole, de laatste vooral door het gebruik van middelen die interfereren met het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAS), het begin en (met name) de progressie van DKD stopt, in beide type 1 Diabetes Mellitus (T1DM) en type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) patiënten. Ondanks het brede gebruik van angiotensine-converting enzyme (ACE) -remmers en angiotensinereceptorblokkers (ARB's), ontwikkelt echter een aanzienlijke hoeveelheid patiënten DKD (20-40%), wat een on vervulde behoefte aan renoprotectieve therapieën aangeeft, omdat DKD grotendeels de verhoogde sterfterisico door hart- en vaatziekten (CVD) bij mensen met diabetes. Natrium-glucose gekoppelde transporters (SGLT-2) -remmers zijn een relatief nieuw glucoseverlagend medicijn voor de behandeling van T2DM, omdat ze de plasmagluucose verlagen door renale glucoserbsorptie te blokkeren. Bovendien oefenen deze middelen pleiotrope acties uit die verder gaan dan glucosecontrole. Als zodanig verminderen SGLT-2-remmers de proximale natriumreabsorptie, verlagen ze de bloeddruk, het lichaamsgewicht en urinezuur. In grote onderzoeken en waarschijnlijk door deze pleiotrope effecten, verminderen SGLT2-remmers cardiovasculaire mortaliteit, ziekenhuisopname voor hartfalen en verminderen nierziekte in het eindstadium. Op dit moment blijven de renoprotectieve mechanismen die betrokken zijn bij SGLT-2-remming nog steeds speculatief, hoewel een consistente bevinding is dat SGLT-2-remmers de geschatte eGFR verminderen na de eerste dosering, die omkeerbaar is na stopzetting van de behandeling. Deze "dip" duidt op een hemodynamisch nierfenomeen dat doet denken aan de RAS-blokkers en wordt verondersteld een vermindering van de intraglomerulaire druk te weerspiegelen. De mechanismen van deze observatie zijn slechts gedeeltelijk door ons en anderen onderzocht. Uit studies in mensen met T1DM wordt verondersteld dat SGLT-2-remming de afgifte van natriumchloride aan de macula densa verhoogt, wat op zijn beurt de afferente arteriolaire weerstanden verhoogt, bekend als tubuloglomerulaire feedback (TGF), waardoor de glomerulaire (hyper) filtratie en hydrostatische druk wordt verminderd. We hebben onlangs een klinische proef bij mensen met T2DM uitgevoerd om te onderzoeken of dit ook bij deze patiënten geldt. Verrassend genoeg toonde deze studie aan dat de renohemodynamische acties van SGLT-2-remming in T2DM niet te wijten zijn aan afferente vasoconstrictie, maar eerder aan effectieve vasodilatatie [van Bommel / van Raalte Kidney International 2019 in druk]. We realiseerden ons dat de aan

SGLT-2 gekoppelde dip in eGFR onvoldoende wordt begrepen. De toename van natriumuitscheiding na SGLT-2-remmingspieken op dag 2-3, waarna het normaliseert. Het is onbekend of deze daling van eGFR verband houdt met deze piek in natriumuitscheiding, omdat de daling blijft bestaan **na normalisatie van natriumuitscheiding. Daarom is het mogelijk dat glucosurie, door osmotische diurese te induceren, de belangrijkste oorzaak is van de verlaging van de intraglomerulaire druk meer dan natrium, aangezien SGLT-2-remmers aanhoudende glucosurie veroorzaken.

Verder weten we dat SGLT-2-geïnduceerde glucosurie en mogelijk natriumuitscheiding afhankelijk is van de nierfunctie en HbA1c en bijgevolg verminderd is bij mensen met CKD of zonder T2DM. De renoprotectieve effecten in T2DM worden echter ook waargenomen bij patiënten met een nierfunctiestoornis en lijken statistisch onafhankelijk van glucosespiegels. Tot nu toe is niet onderzocht of de SGLT-2-geïnduceerde eGFR-veranderingen optreden bij mensen met CKD met of zonder T2DM. Het is klinisch relevant om de renale hemodynamiek van SGLT-2-remmers in deze populaties te begrijpen, omdat we dan de resultaten van de lopende onderzoeken bij mensen met CKD zonder T2DM, zoals EMPA-KIDNEY en DAPA-CKD, kunnen interpreteren.

Onlangs zijn potentiële mediators van renale arteriële tonus, zoals adenosine, gemeten om meer inzicht te krijgen in mechanismen van door SGLT-2-remmer geïnduceerde veranderingen in renale hemodynamiek. Van adenosine is bekend dat het de preglomerulaire arteriële weerstand verhoogt. Adenosine was significant verhoogd na SGLT-2-remming, zoals ook werd waargenomen bij patiënten met type 1 diabetes. Het kan echter ook postglomerulaire vasodilatatie veroorzaken via activering van A2aR in aanwezigheid van RAS-blokkade. Eén studie bij T1DM-ratten heeft aangetoond dat verhoogde adenosinegeneratie door de macula densa in reactie op SGLT-2-remming hyperfiltratie onderdrukt, omdat de verbeteringen in preglomerulaire arteriële resistentie werden opgeheven na toediening van adenosine-antagonisten. Tot op heden is dit niet onderzocht bij T2DM-mensen. Daarom zal deze studie TGF-responsen met en zonder adenosineblokkade door cafeïne beoordelen.

Doel van het onderzoek

We willen de renale hemodynamische effecten van empagliflozine onderzoeken bij mensen met een behouden of verminderde nierfunctie met T2DM en mensen met een verminderde nierfunctie zonder T2DM, allemaal met en zonder adenosineblokkade.

Onderzoeksopzet

Een single-center, prospectieve, placebo-gecontroleerde, dubbelblinde, gerandomiseerde, cross-over mechanistische interventiestudie om de renale hemodynamische effecten van empagliflozine te onderzoeken bij patiënten met diabetes mellitus type 2 met een behouden of verminderde nierfunctie en normoglycemische personen met een verminderde nierfunctie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Empagliflozin 10 mg of placebo

Inschatting van belasting en risico

In de afgelopen 10 jaar hebben we ruime ervaring opgedaan met vergelijkbaar veeleisende mechanistische geneesmiddeleninterventiestudies bij T2DM-patiënten met renale hemodynamica (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 uitval (max. 5%) en het grote aantal deelnemers dat terugkeert om deel te nemen aan weer een ander (even veeleisend) onderzoek, zijn we ervan overtuigd dat de last voor de deelnemers wordt ervaren als niet te hoog zijn. We hebben inderdaad op verschillende manieren gebouwd om de last voor de deelnemers te verlichten, waaronder duidelijke, herhaalde communicatie, frequent contact, 24-uurs beschikbaarheid van onderzoekspersoneel, studie en reisvergoeding. Ten slotte moet worden opgemerkt dat verschillende tests vergelijkbaar zijn met die welke momenteel of eerder in de patiëntenzorg zijn uitgevoerd voor diagnostische doeleinden (bijvoorbeeld iohexol / PAH-klaring). We zijn ons ervan bewust dat deelnemers in het huidige onderzoek meerdere tests zullen ondergaan die van hun einde een aanzienlijke tijdsinvestering vergen. In totaal zullen de bezoeken bij elkaar 16 uur duren. De nier- / cardiovasculaire testdagen (V3 en V5) kunnen als veeleisend worden ervaren, waarbij onder andere sprake is van frequente bloed- en urine-afname, infusies, bloeddruk en hartslag. Zoals hierboven vermeld, zullen alle mogelijke maatregelen worden genomen om het ongemak voor de deelnemers tijdens de tests te minimaliseren (er zijn bijvoorbeeld comfortabele bedden beschikbaar die een semi-liggende positie mogelijk maken).

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)

- * Beide geslachten (vrouwen moeten postmenopauzaal zijn; geen menstruatie > 1 jaar; in geval van twijfel zal het follikelstimulerend hormoon (FSH) worden bepaald met een cut-off gedefinieerd als > 31 U / L)
- * Leeftijd: 45 - 80 jaar
- * BMI: > 25 kg / m²
- * Voor mensen met diabetes - een diagnose van T2DM met geglycosyleerd hemoglobine (HbA1c) *6,5% (*48 mmol / mol) en <10,5% (<91 mmol / mol); en eGFR (CKD-EPI) tussen *25 en *50 ml / min / 1,73 m² of > 75 ml / min / 1,73 m² bij het screeningsbezoek (bezoek 1).
- * Bij de normoglycemische, hypertensieve personen: HbA1c <6,5% (<48 mmol / mol) en een eGFR (CKD-EPI) tussen *25 en *50 ml / min / 1,73 m² bij het screeningsbezoek (bezoek 1).
- * In de diabetische arm: mensen met een eGFR > 75 ml / min / 1,73 m² moeten worden behandeld met een stabiele dosis metformine en / of SU, mensen met een eGFR tussen *25 en *50 ml / min / 1,73 m² moeten behandeld met een stabiele dosis metformine, SU en / of insulinetherapie gedurende ten minste 3 maanden voorafgaand aan opname
- * Patiëntspecifieke antihypertensieve dosis van een angiotensinereceptorblokker (volgens het oordeel van de onderzoeker) gedurende ten minste 4 weken voorafgaand aan bezoek 2 (dag 3).
- * Schriftelijke geïnformeerde toestemming

Feedback sturen

Geschiedenis

Opgeslagen

Community

- * Kaukasische *
- * Beide geslachten (vrouwen moeten postmenopauzaal zijn; geen menstruatie > 1 jaar; in geval van twijfel zal het follikelstimulerend hormoon (FSH) worden bepaald met een cut-off gedefinieerd als > 31 U / L)
- * Leeftijd: 45 - 80 jaar
- * BMI: > 25 kg / m²
- * Voor mensen met diabetes - een diagnose van T2DM met geglycosyleerd hemoglobine (HbA1c) *6,5% (*48 mmol / mol) en <10,5% (<91 mmol / mol); en eGFR (CKD-EPI) tussen *25 en *50 ml / min / 1,73 m² of > 75 ml / min / 1,73 m² bij het screeningsbezoek (bezoek 1).
- * Bij de normoglycemische, hypertensieve personen: HbA1c <6,5% (<48 mmol / mol) en een eGFR (CKD-EPI) tussen *25 en *50 ml / min / 1,73 m² bij het screeningsbezoek (bezoek 1).
- * In de diabetische arm: mensen met een eGFR > 75 ml / min / 1,73 m² moeten worden behandeld met een stabiele dosis metformine en / of SU, mensen met een eGFR tussen *25 en *50 ml / min / 1,73 m² moeten behandeld met een stabiele dosis metformine, SU en / of insulinetherapie gedurende ten minste 3 maanden voorafgaand aan opname
- * Patiëntspecifieke antihypertensieve dosis van een angiotensinereceptorblokker (volgens het oordeel van de onderzoeker) gedurende ten minste 4 weken voorafgaand aan bezoek 2 (dag 3).
- * Schriftelijke geïnformeerde toestemming

Feedback sturen

Geschiedenis

Opgeslagen

Community

- * Kaukasische *
- * Beide geslachten (vrouwen moeten postmenopauzaal zijn; geen menstruatie > 1 jaar; in geval van twijfel zal het follikelstimulerend hormoon (FSH) worden bepaald met een cut-off gedefinieerd als > 31 U / L)
- * Leeftijd: 45 - 80 jaar
- * BMI: > 25 kg / m²
- * Voor mensen met diabetes - een diagnose van T2DM met geglycosyleerd hemoglobine (HbA1c) *6,5% (*48 mmol / mol) en <10,5% (<91 mmol / mol); en eGFR (CKD-EPI) tussen *25 en *50 ml / min / 1,73 m² of > 75 ml / min / 1,73 m² bij het screeningsbezoek (bezoek 1).
- * Bij de normoglycemische, hypertensieve personen: HbA1c <6,5% (<48 mmol / mol) en een eGFR (CKD-EPI) tussen *25 en *50 ml / min / 1,73 m² bij het screeningsbezoek (bezoek 1).
- * In de diabetische arm: mensen met een eGFR > 75 ml / min / 1,73 m² moeten worden behandeld met een stabiele dosis metformine en / of SU, mensen met een eGFR tussen *25 en *50 ml / min / 1,73 m² moeten behandeld met een stabiele dosis metformine, SU en / of insulinetherapie gedurende ten minste 3 maanden voorafgaand aan opname
- * Patiëntspecifieke antihypertensieve dosis van een angiotensinereceptorblokker (volgens het oordeel van de onderzoeker) gedurende ten minste 4 weken voorafgaand aan bezoek 2 (dag 3).
- * Schriftelijke geïnformeerde toestemming

Feedback sturen

Geschiedenis

Opgeslagen

Community

- * Kaukasische *
- * Beide geslachten (vrouwen moeten postmenopauzaal zijn; geen menstruatie > 1 jaar; in geval van twijfel zal het follikelstimulerend hormoon (FSH) worden bepaald met een cut-off gedefinieerd als > 31 U / L)
- * Leeftijd: 45 - 80 jaar
- * BMI: > 25 kg / m²
- * Voor mensen met diabetes - een diagnose van T2DM met geglycosyleerd hemoglobine (HbA1c) *6,5% (*48 mmol / mol) en <10,5% (<91 mmol / mol); en eGFR (CKD-EPI) tussen *25 en *50 ml / min / 1,73 m² of > 75 ml / min / 1,73 m² bij het screeningsbezoek (bezoek 1).
- * Bij de normoglycemische, hypertensieve personen: HbA1c <6,5% (<48 mmol / mol) en een eGFR (CKD-EPI) tussen *25 en *50 ml / min / 1,73 m² bij het screeningsbezoek (bezoek 1).
- * In de diabetische arm: mensen met een eGFR > 75 ml / min / 1,73 m² moeten worden behandeld met een stabiele dosis metformine en / of SU, mensen met een eGFR tussen *25 en *50 ml / min / 1,73 m² moeten behandeld met een stabiele dosis metformine, SU en / of insulinetherapie gedurende ten minste 3 maanden voorafgaand aan opname
- * Patiëntspecifieke antihypertensieve dosis van een angiotensinereceptorblokker (volgens het oordeel van de onderzoeker) gedurende ten minste 4 weken voorafgaand aan bezoek 2 (dag 3).
- * Schriftelijke geïnformeerde toestemming

Feedback sturen

Geschiedenis

Opgeslagen

Community

Kaukasisch

- * Beide geslachten (vrouwen moeten postmenopauzaal zijn; geen menstruatie > 1 jaar; in geval van twijfel zal het follikelstimulerend hormoon (FSH) worden bepaald met een cut-off gedefinieerd als > 31 U / L)
- * Leeftijd: 45 - 80 jaar
- * BMI: > 25 kg / m²
- * Voor mensen met diabetes - een diagnose van T2DM met geglyceerd hemoglobine (HbA1c) *6,5% (*48 mmol / mol) en <10,5% (<91 mmol / mol); en eGFR (CKD-EPI) tussen *25 en *50 ml / min / 1,73 m² of > 75 ml / min / 1,73 m² bij het screeningsbezoek (bezoek 1).
- * Bij de normoglycemische, hypertensieve personen: HbA1c <6,5% (<48 mmol / mol) en een eGFR (CKD-EPI) tussen *25 en *50 ml / min / 1,73 m² bij het screeningsbezoek (bezoek 1).
- * In de diabetische arm: mensen met een eGFR > 75 ml / min / 1,73 m² moeten worden behandeld met een stabiele dosis metformine en / of SU, mensen met een eGFR tussen *25 en *50 ml / min / 1,73 m² moeten behandeld met een stabiele dosis metformine, SU en / of insulinetherapie gedurende ten minste 3 maanden voorafgaand aan opname
- * Patiëntspecifieke antihypertensieve dosis van een angiotensinereceptorblokker (volgens het oordeel van de onderzoeker) gedurende ten minste 4 weken voorafgaand aan bezoek 2 (dag 3).
- * Schriftelijke geïnformeerde toestemming

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Geschiedenis van instabiele of snel voortschrijdende nierziekte
- * Diagnose van polycystische nierziekte.
- * Post-niertransplantatie
- * Geschiedenis van of huidige lupus nefritis.
- * Abnormale vitale functies, na 10 minuten rugligging, gedefinieerd als een van de volgende (bezoek 1):
 - o Systolische bloeddruk boven 180 mmHg
 - o Diastolische bloeddruk boven 110 mmHg
- * Huidig **/ chronisch gebruik van de volgende medicatie: SGLT2-remmers, TZD, GLP-1RA, DPP-4-remmers, antimicrobiële middelen of chemotherapeutica.
- * Patiënten zonder volume. Patiënten met een risico op volumedepletie als gevolg van gelijktijdig bestaande aandoeningen of gelijktijdig toegediende medicijnen, zoals lisdiuretica, moeten zorgvuldige monitoring van hun volumestatus hebben.
- * Chronisch gebruik van niet-steroïde ontstekingsremmende geneesmiddelen (NSAID's) is niet toegestaan, tenzij gebruikt als incidentele medicatie (1-2 tabletten) voor niet-chronische indicaties (d.w.z. sportletsel, hoofdpijn of rugpijn). Een dergelijk medicijn kan echter niet binnen een tijdsbestek van 2 weken voorafgaand aan niertesten worden ingenomen
- * Geschiedenis van diabetische ketoacidose (DKA) die medische interventie (bijv. Spoedbezoek en / of ziekenhuisopname) vereist binnen 1 maand voorafgaand aan het screeningsbezoek.
- * Huidige urineweginfectie en actieve nefritis
- * Recente (<3 maanden) geschiedenis van hart- en vaatziekten, waaronder:
 - o acuut coronair syndroom
 - o Chronisch hartfalen (New York Heart Association graad II-IV)
 - o Beroerte of voorbijgaande ischemische neurologische aandoening
- * Klachten die compatibel zijn met neurogene blaas en / of onvolledige lediging van de blaas (zoals bepaald door ultrasone blaasscan)
- * Ernstige leverinsufficiëntie en / of significante abnormale leverfunctie gedefinieerd als aspartaat aminotransferase (AST) > 3x bovenlimiet van normaal (ULN) en / of alanine aminotransferase (ALT) > 3x ULN
- * Geschiedenis van of werkelijke maligniteit (behalve basaalcelcarcinoom)
- * Geschiedenis van of werkelijke ernstige psychische aandoeningen
- * Misbruik van middelen (alcohol: gedefinieerd als > 4 eenheden / dag)
- * Allergie voor een van de in het onderzoek gebruikte middelen

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	72
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-03-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-09-2020
Soort:	Eerste indiening
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	EUCTR2020-000165-16-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04243850
CCMO	NL72572.029.20