

DAPASALT: Een open-label, fase IV-, mechanistisch onderzoek met drie groepen ter evaluatie van de natriuretische werking van een twee weken durende behandeling met dapagliflozin bij patiënten met diabetes mellitus type 2 met normale of verstoorde nierfunctie en mensen zonder diabetes met verstoorde nierfunctie.

Gepubliceerd: 01-02-2017 Laatste bijgewerkt: 13-04-2024

Primair: Het onderzoeken van verandering in 24-uurs natriumexcretie tijdens de behandeling met dapagliflozin, tussen de uitgangswaarde (gemiddelde van dag *3 tot dag *1) en het gemiddelde van dag 2 tot 4 per onderzoeksgroep, bij patiënten met diabetes...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON49588

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DAPASALT PXL 230900

Aandoening

- Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)

- Nieraandoeningen (excl. nefropathieën)

Synoniemen aandoening

diabetes mellitus, nierfalen, Suikerziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Astra Zeneca

Overige ondersteuning: farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Dapagliflozin, Diabetes Mellitus 2, Natriuretisch Effect, Verstoorde nierfunctie

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Gemiddelde verandering in 24-uurs natriumexcretie van gemiddelde uitgangswaarde tot de gemiddelde waarden op dag 2 tot 4, per onderzoeksgroep.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire eindpunten die per onderzoeksgroep tijdens of na de behandeling met dapagliflozin dienen te worden geëvalueerd, zijn de volgende:

- Gemiddelde verandering in 24-uurs natriumexcretie van gemiddelde uitgangswaarden tot gemiddelde waarden aan het einde van behandeling (dag 12 tot 14); en van gemiddelde waarden aan het einde van behandeling (dag 12 tot 14) tot gemiddelde waarden tijdens opvolging (dag 15 tot 17).
- Gemiddelde verandering in 24-uurs glucose-excretie van gemiddelde uitgangswaarden tot gemiddelde waarden op dag 2 tot 4; van gemiddelde uitgangswaarden tot gemiddelde waarden aan het einde van behandeling (dag 12 tot 14); en van gemiddelde waarden aan het einde van behandeling (dag 12 tot 14) tot gemiddelde waarden tijdens opvolging (dag 15 tot 17).

- Veranderingen in gemiddelde 24-uurs systolische bloeddruk van uitgangswaarde tot dag 4; van uitgangswaarde tot einde van behandeling (dag 13); en van einde van behandeling (dag 13) tot einde van opvolging (dag 18).
- Verandering in plasmavolume, van uitgangswaarde tot dag 4; van uitgangswaarde tot einde van behandeling (dag 14); en van einde van behandeling (dag 14) tot einde van opvolging (Dag 18).
- Verandering in extracellulair volume, van uitgangswaarde tot dag 4; van uitgangswaarde tot einde van behandeling (dag 14); en van einde van behandeling (dag 14) tot einde van opvolging (Dag 18).
- Farmacokinetiek van dapagliflozin op dag 4 en dag 14.
- Gemiddelde verandering van gemiddelde 24-uurs UACR, van gemiddelde uitgangswaarde tot dag 4; van gemiddelde uitgangswaarden tot gemiddelde waarden aan het einde van behandeling (dag 12 tot 14).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

T2DM wordt geassocieerd met een verhoogd risico op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit en nierfalen.

Het cardiovasculaire voordeel van SGLT2 remming werd aangetoond in de EMPA-REG studie door het tonen van een verlaging van de primaire samengestelde cardiovasculaire uitkomst en van overlijden in de actieve empagliflozin behandeling groep.

Er is ook een groeiende hoeveelheid bewijsmateriaal waaruit blijkt dat SGLT2 inhibitie nefroprotectief is.

Post-hoc analyse van dapagliflozin in fase II en fase III-studies hebben aangetoond in T2DM patiënten met matige nierinsufficiëntie bovenop het renine-angiotensine-aldosteron systeem (RAAS) blokkade dat dit leidt tot een afname van ongeveer 40% in albuminurie en stabilisatie van eGFR daling gedurende maximaal 1 en 2 jaar.

Na een aanvankelijke daling in eGFR, was de nierfunctie stabiel, terwijl er een

voortdurende afname in EGFR werd waargenomen bij de placebogroep. In een andere studie met de SGLT2 inhibitor empagliflozin, werd 38%, 44% en 55% risicovermindering gevonden in respectievelijk het ontstaan van macroalbuminurie, een verdubbeling van het serum creatinine en start van de dialysebehandeling.

Bovendien was de totale risico vermindering in cardiovasculaire sterfte 22% bij patiënten met chronische nierziekte (CKD) 3 (GFR 30-59 ml / min).

Dit nefroprotectief effect wordt verondersteld te worden bereikt door mechanismen onafhankelijk van bloedglucose reductie zoals door verminderde intra-glomerulaire druk door een verbeterde tubuloglomerular feedbackmechanisme, verminderde glucose en natriumtransport over de proximale tubuluscellen, toegenomen natriurese, en verminderde systemische bloeddruk.

Omdat de natrium / volume gerelateerde effecten worden verondersteld om onafhankelijk van HbA1c afname te zijn zal dit onderzoek plaatsvinden bij patienten met en zonder T2DM.

Zie protocol V5.0

Doel van het onderzoek

Primair:

Het onderzoeken van verandering in 24-uurs natriumexcretie tijdens de behandeling met dapagliflozin, tussen de uitgangswaarde (gemiddelde van dag *3 tot dag *1) en het gemiddelde van dag 2 tot 4 per onderzoeksgroep, bij patiënten met diabetes mellitus type 2 (T2DM) met normale of verstoorde nierfunctie en mensen zonder diabetes met verstoorde nierfunctie.

Secundair:

De secundaire doelstellingen die per onderzoeksgroep tijdens of na de behandeling met dapagliflozin dienen te worden geëvalueerd, zijn de volgende:

- Het evalueren van de verandering in 24-uurs natriumexcretie tijdens de behandeling met dapagliflozin, van de uitgangswaarde tot einde van behandeling en gedurende opvolging.
- Het evalueren van de verandering in 24-uurs glucose-excretie.
- Het evalueren van de verandering in de gemiddelde 24-uurs systolische bloeddruk.
- Het evalueren van de verandering in plasmavolume.
- Het evalueren van de verandering in extracellulair volume.
- Het evalueren van de farmacokinetiek van dapagliflozin.
- Het evalueren van de verandering in 24-uurs urinealbumine: creatinine-ratio (UACR).

Verkennd:

De verkennende doelstellingen die per onderzoeksgroep tijdens of na de behandeling met dapagliflozin dienen te worden geëvalueerd, zijn de volgende:

- Het beoordelen van de verandering in de ratio dag (06.00 - 22.00 uur) : nacht (22.00 - 06.00 uur) van systolische bloeddruk.
- Het beoordelen van het volgende:

- Hormonen van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) (plasma-/urinerenine, urine-aldosteron, plasma-angiotensine II [AngII], urine-angiotensinogeen [uAngiotensinogeen]).
 - N-terminaal pro B-type-natriuretisch peptide (NT-proBNP) en B-type-natriuretisch peptide (BNP).
 - Urinaire adenosine.
 - Plasmacopeptine.
 - Het evalueren van de verandering in 24-uurs urinevolume, urinezuur, creatinine, cortisol, isoprostanen en elektrolyten.
 - Het evalueren van de veranderingen in serum-/plasmabiomarkers van metabolisme, nier- en cardiovasculaire functie, elektrolyten, urinezuur en hematocriet.
 - Het evalueren van veranderingen in lichaamsgewicht.
 - Het evalueren van veranderingen in gecalculeerde elektrolytconcentraties in intracellulaire rode bloedcellen.
 - Het evalueren van veranderingen in intracellulair volume
 - Het evalueren van veranderingen in totaal hoeveelheid water in het lichaam
 - Het beoordelen van veranderingen in extracellulair volume en intracellulair volume gedurende 4 uur na twee weken dapagliflozin behandeling in relatie tot farmacokinetische metingen
 - Het verzamelen van monsters voor analyse van urine exosomen, verkregen uit de 24-uurs urine verzameling, om veranderingen in specifieke transporters voor opgeloste stoffen aanwezig in exosomen te analyseren en te testen voor veranderingen in de fosforylatie status van deze transporters.
 - Het verzamelen van data aangaande lichaamsopbouw analyse voor latere verkennende analyse.
 - Het verzamelen van serum-/plasmamonsters voor latere verkennende analyse van metabolische, cardiovasculaire en renale biomarkers.
 - Het verzamelen van 24-uurs urinemonsters voor latere verkennende analyse van metabolische, cardiovasculaire en renale biomarkers.
 - Het verzamelen van monsters voor analyse van urinair exosoom, verkregen uit monsters van 24-uurs urineverzameling, voor veranderingen in specifiek aanwezige solute carriers in het exosoom, en om op veranderingen te testen in de fosforylerende staat.
- Veiligheid:
- Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van dapagliflozin in elk van de doelpopulaties van patiënten.

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label, mechanistisch onderzoek met drie groepen ter evaluatie van de natriuretische werking van de behandeling met 2 weken dapagliflozin bij patiënten met T2DM met normale of verstoorde nierfunctie en patiënten zonder diabetes met verstoorde nierfunctie. De onderzoekspopulatie zal bestaan uit 3 groepen patiënten, zoals hieronder beschreven onder Populatie. De maximale duur van het onderzoek is 62 dagen, inclusief de toegestane vensters voor het onderzoek (± 1 dag voor dag -6 en voor bezoek 7 op dag 13). Het onderzoek omvat

een periode van 6 weken screening en aanloop. De inlooperperiode duurt altijd 6 dagen(dag -6 tot dag -1) voor patiënten zonder insuline (Groep 2 en 3); echter voor patiënten met insuline (Groep 1) kan de toegangsperiode langer zijn (dag -20 tot dag -1). Patiënten op insuline kunnen een langere inlooperperiode vereisen om hun insulinebehoeften aan te passen aan de calorische waarde van de voedsel boxen, indien nodig. Het is echter niet verplicht voor de patiënt op insuline om gebruik te maken van de volledige verlengde inlooperperiode. Gebaseerd op de mening van de onderzoeker kan de inlooperperiode worden ingekort zodra elke patiënt (op insuline) voldoende tijd heeft gehad om zich aan te passen aan de voedsel boxen, en er is bepaald dat de insulinebehoeften van de patiënt voldoende is gestabiliseerd om door te gaan met de studie. De studie zal daarna een behandelingsperiode van 2 weken (dag 1 tot dag 14) en 5 dagen vervolgperiode (dag 15 tot dag 19) bevatten. Patiënten consumeren voedsel van gestandaardiseerde voedselboxen (met een natriumgehalte van 150 mmol) beginnend op Dag -6 (patiënten zonder insuline) of op zijn vroegst op dag -20 (patiënten met insuline) uit de studie tot dag 18 (inclusief). Verkiesbaarheid wordt op dag -1 bevestigd op basis van 24-urinemetingen uitgevoerd op dagen -3 en -2 (stabiele natriumuitscheiding in de urine op 2 opeenvolgende metingen van urine-uitscheiding van 24 uur, dwz <20% verschil tussen dagen -3 en -2). In aanmerking komende patiënten zullen ontvangen dapagliflozine 10 mg tabletten eenmaal daags gedurende 14 ± 1 dagen vanaf de dag 1. Dit zal worden gevolgd door een follow-up periode van 5 dagen. Patiënten zullen voedsel tot zich nemen uit gestandaardiseerde voedsel dozen van dag *6 (patiënten zonder insuline) of van dag -20 (patiënten met insuline) van het onderzoek tot en met dag 18. Geschiktheid wordt bevestigd op dag *1, op basis van 24-uurs urinebeoordeling uitgevoerd op dag *3 en dag *2 (stabiele urinaire natriumexcretie bij 2 opeenvolgende 24-uurs urinenatriumexcretiemetingen, d.w.z. <20% verschil tussen dag *3 en dag *2). In aanmerking komende patiënten zullen eenmaal daags 10 mg dapagliflozin ontvangen in tabletvorm, gedurende 14 dagen vanaf dag 1. Dit wordt gevolgd door een opvolgingsperiode van 5 dagen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten zullen dapagliflozin 10 mg tabletten per dag ontvangen voor een totale periode van 13-15 dagen. Deze dosis is de aanbevolen dosis voor monotherapie en voor de add-on combinatietherapie met andere bloedglucoseverlagende geneesmiddelen waaronder insuline om de glykemische controle in T2DM te verbeteren.

Inschatting van belasting en risico

Nadelen van deelname aan het onderzoek kunnen zijn de mogelijke bijwerkingen van dapagliflozin (zoals hierboven beschreven).

Tijdens de procedures bloedplasma meting. Hier kan de patient enige hinder van ervaren en deze procedures kunnen af en toe leiden tot blauwe plekken of irritatie van de aders. Ook is in sommige mensen een allergische reactie ontstaan als gevolg van de injectie. Deze effecten trekken normaal gesproken in

een paar dagen volledig weg.

Contactpersonen

Publiek

Astra Zeneca

Forskargatan 18
Södertälje SE-15185
SE

Wetenschappelijk

Astra Zeneca

Forskargatan 18
Södertälje SE-15185
SE

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)

Gebaseerd op protocol amendment 5.0, 1. In de groepen met diabetes: een diagnose van T2DM met geglycosyleerd hemoglobine (HbA1c) $\geq 6,5\%$ (≥ 48 mmol/mol) en $< 10\%$ (< 86 mmol/mol); en eGFR (CKD-EPI) tussen ≥ 25 en ≤ 50 ml/min/1,73 m² of tussen > 90 en ≤ 130 ml/min/1,73 m² voor patienten van 59 of jonger, tussen de

>85 en ≤ 130 mL/min/1.73m² voor patiënten van 60 tot 69, en tussen de >75 and ≤ 130 mL/min/1.73m² voor patiënten van 70 jaar en ouder tijdens het screeningbezoek (bezoek 1)., 2. In de groepen zonder diabetes: HbA1c <6,5% (<48 mmol/mol) en een eGFR (CKD-EPI) tussen ≥ 25 en ≤ 50 mL/min/1,73 m² tijdens het screeningbezoek (bezoek 1)., 3. Patiëntspecifieke, optimale antihypertensieve dosis van een angiotensinereceptorblokker (ARB) (naar het oordeel van de onderzoeker) gedurende ten minste 6 weken voorafgaand aan bezoek 4 (dag 1)., 4. In de groep 2 met diabetes: een gepaste stabiele dosis metformine, sulfonyleurea of metformine+sulfonyleurea als antidiabetesbehandeling gedurende de laatste 12 weken voorafgaand aan (bezoek 4, dag 1)., 5. In diabetici met verminderde nierfunctie (Groep 1) een stabiele insulinedosering (intermediair, langwerkend, vooraf gemengde insuline, basale bolusinsuline) gedurende de laatste 12 weken voorafgaand aan bezoek 4 (dag 1), beoordeeld door de onderzoeker. Metformine of sulfonyleureum, of metformine + sulfonyleureum samen met insuline zou worden geaccepteerd, maar is dat niet verplicht. Indien gebruikt, is een stabiele dosis metformine of sulfonyleureum, of metformine + sulfonyleureum als antidiabetica therapie voor de laatste 12 weken voorafgaand aan bezoek 4 (dag 1) nodig., 6. Stabiele urinaire natriumexcretie in 2 opeenvolgende 24-uurs urinenatriumexcretiemetingen (<20% verschil tussen dag *3 en dag *2)., voor een uitgebreide beschrijving van de inclusie criteria, zie protocol paragraaf 4.1

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Studie-gerelateerd:

1. Eerdere deelname in het huidige onderzoek of deelname aan een andere klinisch onderzoek met een te onderzoeken product gedurende de laatste 6 maanden (vanaf bezoek 1, dag -28 tot en met dag -8).
2. Betrokkenheid bij de planning en uitvoering van het onderzoek (Geldt voor zowel AstraZeneca personeel en het personeel van de leverancier van derden of van de onderzoek sites).
3. Overgevoeligheid voor dapagliflozin, indocyanine groen, natrium iodide of jodium, of patiënten die indocyanine groen slecht hebben getolereerd in het verleden.
4. Pacemaker of andere geïmplanteerde elektronische apparatuur.
5. Zwangerschap
6. Borstvoeding, Algemene gezondheid gerelateerd:
7. Bekende klinisch significante ziekte of aandoening of klinisch relevante abnormale bevindingen bij lichamelijk onderzoek, klinische chemie, hematologie en urineonderzoek; of instabiele of snel vorderende nierziekte; of een andere aandoening of kleine medische klacht die, naar de mening van de onderzoeker, ofwel de patient in gevaar kan brengen door deelname aan het onderzoek, of de resultaten kunnen beïnvloeden, of het vermogen van de patiënt om deel te nemen aan de studie en voldoen aan onderzoeksprocedures, beperkingen en eisen.

8. diagnose met Diabetes Mellitus type 1
9. Hyperthyreoïdie of autonome schildklier adenomen.
10. abnormale vitale functies, na 10 minuten liggende rust, gedefinieerd als een van de volgende (bezoek 1):
 - systolische bloeddruk boven 180 mmHg.
 - Diastolische bloeddruk boven 110 mmHg
 - hartslag van <50 slagen per minuut of >100 slagen per minuut
11. een van de volgende cardiovasculaire-/vaatziekten binnen 3 maanden voorafgaand aan de ondertekening van het consent formulier op bezoek 1, zoals vastgesteld door de onderzoeker:
hartinfarct, hartoperatie of revascularisatie (coronary artery bypass graft [CABG] / PTCA), instabiele angina pectoris, instabiele hartfalen, hartfalen New York Heart Association klasse IV, Transient ischemic attack of significante cerebrovasculaire aandoeningen, een instabiele of niet eerder gediagnosticeerde aritmie.
12. Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh C).
13. aanhoudend gewichtsverlies dieet (hypocalorisch dieet) of het gebruik van gewichtsverliezende middelen, tenzij het dieet of de behandeling is gestopt ten minste 3 maanden voor het Screening bezoek, om er zeker van te zijn dat de patient een stabiel lichaamsgewicht heeft met een variabiliteit van > 3 kg tijdens de 3 maanden voor het Screening bezoek., Nierfalen gerelateerd:
14. symptomen/klachten die duiden op neurogene blaas en/of onvolledige lediging van de blaas.
15. geschiedenis met blaaskanker
16. gediagnosticeerd met polycysteuze nierziekte.
17. Geschiedenis of huidige klachten met lupus nefritis (nierontsteking)
18. Albumine-excretie > 1000 mg / g per dag bij het Screening bezoek op basis van spot urinemonster (kwantitatieve beoordeling)., Voor verdere details, zie protocol v5.0 paragraaf 4.2.1

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 12-07-2017
Aantal proefpersonen: 28
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Forxiga
Generieke naam: Dapagliflozin
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 01-02-2017
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO
Datum: 23-05-2017
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO
Datum: 25-09-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-10-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO
Datum: 25-10-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-04-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	21-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)

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	EUCTR2016-002961-79-NL
CCMO	NL59193.028.17

Resultaten

Einddatum onderzoek: 15-10-2019

Totaal aantal deelnemers: 45

Samenvatting resultaten

Trial is ongoing in other countries