

Een studie naar de haalbaarheid van het gebruik van 18F-canagliflozine om individuele verschillen in doel orgaan expositie te kwantificeren bij diabetes patienten.

Gepubliceerd: 16-11-2020 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

De primaire doelen zijn:- bepalen receptor specifieke binding canagliflozine in vivo- bepalen receptor bezetting canagliflozine in vivo- bepalen optimale scan duur in vivoDe secundaire doelen zijn:Onderzoeken van een relatie tussen canagliflozine...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON50114

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CREDIT

Aandoening

- Diabetescomplicaties
- Diabetescomplicaties
- Nefropathieën

Synoniemen aandoening

Diabetes

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: European Association for the Study of Diabetes/European Foundation for the Study of Diabetes

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: PET imaging, Receptor bezetting, SGLT2 inhibitor, Type 2 diabetes mellitus

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Dynamische PET data, radioactiviteit meting en plasma concentratie 18F canagliflozine en diens metabolieten.

Secundaire uitkomstmaten

plasma en urine glucose waarden en eGFR

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In klinisch onderzoek alsook de praktijk krijgen alle patiënten vaak 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 18F PET radiotracer van de SGLT2 remmer canagliflozine gesynthetiseerd, waarbij de originele molecuul structuur behouden is gebleven. SGLT2 remmers zijn een nieuwe veelbelovende behandeling in het verlagen van de bloedglucose waarden bij type 2 diabetes. Ze hebben gunstige resultaten op cardiovasculair gebied en op het vertragen van nierfunctie achteruitgang laten zien.

De radiotracer die we gebruiken, 18F-canagliflozine, is structureel gelijk aan het originele medicijn en de farmacodynamische eigenschappen zijn daardoor behouden. In deze klinische haalbaarheidsstudie willen we de farmacokinetische karakteristieken van 18F-canagliflozine bepalen alsook de specifieke receptor binding, receptor bezetting en optimale scanning tijd in 9 geselecteerde type II diabeten.

Doel van het onderzoek

De primaire doelen zijn:

- bepalen receptor specifieke binding canagliflozine in vivo
- bepalen receptor bezetting canagliflozine in vivo
- bepalen optimale scan duur in vivo

De secundaire doelen zijn:

Onderzoeken van een relatie tussen canagliflozine blootstelling en veranderingen in de volgende parameters: eGFR, plasma glucose waarde en urine glucose excretie.

Onderzoeksopzet

Deze studie zal bestaan uit een screening bezoek en 2 behandeldagen. Op de eerste studiedag zal na intraveneuze toediening van de radiotracer (18F-canagliflozine) een dynamische 90-minuten PET scan genomen worden om de selectieve opname en opeenstapeling van 18F-canagliflozine in nier, aorta en deel van de lever te bepalen. Op de tweede studie dag zal, na toediening canagliflozine oraal 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 canagliflozine en kan de opname van 18F-canagliflozine 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 canagliflozine en diens metabolieten bepaald worden. Tevens worden na toediening van orale canagliflozine veneuze samples genomen voor bepaling van de orale canagliflozine. Patiënten krijgen 1 van 3 orale doseringen

canagliflozine, namelijk 50, 100 of 300mg canagliflozine met 3 patienten per dosering.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patienten krijgen een eenmalige gift oraal canagliflozine van 50, 100 of 300 mg. Ze worden hiervoor gerandomiseerd in een open label manier. Zie ook study design.

Inschatting van belasting en risico

Deelnemende patienten dienen 3 keer naar de polikliniek te komen voor studie gerelateerde zaken zoals screening en de twee studiedagen. Tijdens de twee studiedagen komen patienten nuchter naar de polikliniek, waarbij een arteriele canule geplaatst wordt voor bloed afname. Patienten krijgen 2 keer een intraveneuze toediening van 18F canagliflozine en 1 keer een orale toediening van canagliflozine. De hoeveelheid radioactiviteit waaraan patienten blootgesteld wordt is relatief klein, te vergelijken met 3 keer de achtergrondstraling die iemand in een jaar oploopt. Patienten moeten gedurende beide studie dagen 24-uurs urine verzamelen. Deelname is vrijwillig en er zijn geen directe voordelen voor de patient om deel te nemen aan de studie. Patienten 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

Leeftijd tussen 40 en 75 jaar

Getekend informed consent

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Potentiele proefpersonen die als proefpersoon in het verleden zijn blootgesteld aan straling, mogen alleen meedoen indien dit dosisequivalent gemiddeld gedurende het leven, tellend vanaf het 18de jaar, de 1 mSv per jaar niet overschrijdt.
- zwangere vrouwen en vrouwen in vruchtbare leeftijd zonder betrouwbare anticonceptie
- eGFR < 30 mL/min/1.73 m²
- diuretica gebruik met gewijzigde dosering in 4 weken voorafgaand aan inclusie
- gebruik van SGLT2 remmer die niet gestopt kan worden gedurende het onderzoek
- gebruik van SU derivaat
- manifest perifeer arterieel vaatlijden
- cardiovasculair lijden in 3 maanden voorafgaand aan inclusie
- overgevoeligheid voor SGLT2 remmers
- actieve maligniteit
- donatie of verlies van meer dan 400ml bloed in 8 weken voorafgaand aan studie
- drugs of alcohol misbruik in 12 maanden voorafgaand aan studie
- medische conditie, chirurgie of medicatie gebruik die significant absorptie, distributie, metabolisme of excretie van medicatie verandert

- ernstige claustrofobie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	09-02-2021
Aantal proefpersonen:	9
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	18F-Canagliflozine
Generieke naam:	18F-Canagliflozine
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Invokana
Generieke naam:	Canagliflozine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-11-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-01-2021

Soort: Eerste indiening

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

ID: 26995

Bron: NTR

Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2019-001835-29-NL
CCMO	NL70157.042.19
Ander register	NL7707
OMON	NL-OMON26995