

Individuele albuminurie verlagende effecten van dapagliflozine in een gedecentraliseerde klinische trial in patiënten met type 2 diabetes mellitus en verhoogde albuminurie.

Gepubliceerd: 21-12-2020 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

Primair: Bepalen van de verandering in albumine:creatinine ratio in eerste ochtendurine van begin tot eind van de behandeling. Secundair: Bepalen van veranderingen ten opzichte van baseline in:- Systolische bloeddruk- Lichaamsgewicht - eGFR- Nuchter...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON50915

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

@Home studie

Aandoening

- Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)
- Diabetescomplicaties
- Nefropathieën

Synoniemen aandoening

Albuminurie in patiënten met type 2 diabetes mellitus (suikerziekte).

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Astra Zeneca, AstraZeneca, Universitair Medisch Centrum Groningen

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Albuminurie, Gedecentraliseerd, SGLT2-remmer, Type 2 diabetes mellitus

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De verandering in urinaire albumine:creatinine ratio in de dapagliflozine-arm ten opzichte van de placebo-arm.

Secundaire uitkomstmaten

Veranderingen ten opzichte van baseline in systolische bloeddruk, lichaamsgewicht, eGFR en nuchter plasma glucose

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Persisterend verhoogde albuminurie is een sterke risicomarker voor progressie van nierziekte en hart- en vaatziekte in patiënten met en zonder diabetes. De mate van albuminurie verlaging die behaald wordt met farmacologische- of dieetinterventie gedurende de eerste maanden van therapie correleert met de mate van renale- of cardiovasculaire protectie op de lange termijn (3 tot 4 jaar). Ondanks de verschillende therapieën om albuminurie te verlagen blijft 'rest'-albuminurie aanwezig in veel patiënten. De hoge rest-albuminurie in een deel van de patiënten wordt in ieder geval deels verklaard door een suboptimale respons op huidige behandelingen (ACE-remmers of Angiotensine Receptor Blokkers). Dapagliflozine is een natrium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) remmer en remt de reabsorptie van glucose in de proximale tubulus. Dit leidt tot een verlaging van het plasma glucose en het HbA1c in patiënten met type 2 diabetes. Daarnaast zorgt dapagliflozine voor een daling van de bloeddruk en het lichaamsgewicht en een stijging van het hematocriet. Gezamenlijk duiden deze effecten op een diuretisch effect. Voorgaande studies hebben laten zien dat dapagliflozine ook albuminurie verlaagd in patiënten met type 2 diabetes.

Hoewel dapagliflozine duidelijk de progressie vertraagt van achteruitgang van de nierfunctie (en cardiovasculaire uitkomsten) op populatieniveau, hebben gerandomiseerde parallellgroep trials een variatie laten zien in de respons op dapagliflozine tussen individuele patiënten. Gerandomiseerde parallellgroep placebo-gecontroleerde klinische trials testen de werkzaamheid van nieuwe interventies op populatieniveau maar niet de werkzaamheid van de interventie op individueel niveau. Aangezien er een variatie in respons bestaat tussen patiënten, geeft een parallellgroep trial geen conclusies over of deze variatie een ware variatie is in respons op het geneesmiddel, of een meet- of tijdelijke willekeurige variatie. Daarom stellen wij een cross-over trial met herhaalde toediening (een serie van N=1 trials) om de individuele medicatierespons vast te stellen. Dit design maakt het mogelijk om de veiligheid en werkzaamheid van de interventie op individueel niveau te bepalen.

Doel van het onderzoek

Primair: Bepalen van de verandering in albumine:creatinine ratio in eerste ochtendurine van begin tot eind van de behandeling.

Secundair: Bepalen van veranderingen ten opzichte van baseline in:

- Systolische bloeddruk
- Lichaamsgewicht
- eGFR
- Nuchter plasma glucose

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerde placebo-gecontroleerde dubbelblinde cross-over N=1 studie. Geschikte deelnemers worden uitgenodigd voor een screeningsvisite. Na de screeningsvisite worden geschikte patiënten at random toegewezen binnen een cross-over studie bestaande uit twee periodes van een 1-weekse behandeling met dapagliflozine en twee periodes van een 1-weekse behandeling met placebo in willekeurige volgorde met een 1-weekse wash-out periode tussen elke behandelperiode om cross-over effecten te vermijden. Gebaseerd op een voorgaande studie waar patiënten werden blootgesteld aan dapagliflozine 10 mg, waren effecten van dapagliflozine op UACR, bloeddruk, lichaamsgewicht, eGFR en plasma glucose volledig aanwezig na 1 week en waren 4 dagen na discontinuatie van het medicijn weer verdwenen. Daarom is een 1-weekse behandelperiode gevolgd door een 1-weekse wash-out periode voldoende om effecten van de behandeling te detecteren.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Dapagliflozine tabletten en placebo tabletten worden gekocht en geleverd door AstraZeneca. Deelnemers nemen 10 mg dapagliflozine of placebo eenmaal daags 's morgens in volgens een gerandomiseerd behandel-schema. Tijdens de randomisatievisite zal de studiemedicatie

worden verstrekt in standaard potjes met een MEMS (Medication Electronic Monitoring System) dop waarmee therapietrouw gemonitord kan worden. Patiënten ontvangen vier genummerde potjes met in elk potje zeven tabletten volgens hun gerandomiseerde behandelingschema.

Inschatting van belasting en risico

De werkzaamheid en veiligheid van dapagliflozine is aangetoond in meerdere parallelle gerandomiseerde gecontroleerde trials met meer dan 25,000 patiënten met type 2 diabetes. Urineweginfecties en genitale infecties zijn de meest frequent gemelde bijwerkingen. Dapagliflozine veroorzaakt een daling van het lichaamsgewicht, in tegenstelling tot sulfonylureum derivaten en insuline.

Patiënten bezoeken de polikliniek 3 keer (namelijk bij de screeningsvisite, randomisatievisite en een visite aan het einde van de studie) en meten hun lichaamsgewicht en bloeddruk thuis en verzamelen bloed en urine thuis.

Bloeddruk en lichaamsgewicht zullen worden gemeten door de patiënt zelf in de thuissituatie middels ambulante apparaten (Withings BPM Connect and Withings Body+, respectievelijk). Patiënten meten hun bloeddruk en lichaamsgewicht eenmaal daags op 28 en 40 dagen, respectievelijk. Capillair bloed zal worden verkregen thuis door de patiënten zelf middels een BD Microtainer® Contact-Activated Lancet (eenmaal daags op 22 dagen). Bloed zal worden verzameld met Hem-Col® device, welke is ontwikkeld voor het verzamelen van capillair bloed verkregen middels een vingerprik. Om patiënten comfortabel te maken met de procedures omtrent het verzamelen van bloed zullen ze de eerste capillaire bloedafname uitvoeren in het ziekenhuis tijdens de randomisatievisite onder supervisie van getrainde labmedewerkers. Een veneus bloedmonster zal ook worden afgenomen tijdens de randomisatievisite om de laboratoriumresultaten van capillair bloed te vergelijken met een veneus bloedmonster (NL70447.100.19). Patiënten zullen gevraagd worden om vanaf dan zelf in de thuissituatie bloed te verzamelen middels een vingerprik en het bloedmonster op te sturen naar het laboratorium. Deelnemers zullen hun eerste ochtendurine opvangen middels de PeeSpot® (eenmaal daags op 40 dagen), welke een gedecentraliseerde urineverzameling in een buisje mogelijk maakt. De urinebuisjes en bloedmonsters worden per reguliere post verstuurd naar het laboratorium. Er worden geen andere invasieve metingen uitgevoerd.

Het voordeel van een N=1 studie is dat de werkzaamheid van de interventie wordt bepaald voor de individuele patiënt. Dapagliflozine is in Nederland op dit moment op de markt en wordt aanbevolen als behandeling voor patiënten met type 2 diabetes mellitus en $eGFR > 45 \text{ mL/min/1.73m}^2$. Patiënten die positief effect ondervinden van dapagliflozine en voldoen aan alle criteria waarvoor dapagliflozine voorgeschreven kan worden in de klinische praktijk, krijgen de mogelijkheid om door te gaan met het gebruik van dapagliflozine na afloop van de studie. De verwachting is dat de indicatie voor dapagliflozine wordt uitgebreid naar patiënten met $eGFR 25\text{-}45 \text{ mL/min/1.73m}^2$ in de nabije toekomst.

Als dit gebeurt kunnen deze patiënten ook on-label worden behandeld.

Alle reiskosten zullen worden vergoed. Patiënten krijgen geen prioriteit in de behandeling voor andere aandoeningen in de kliniek gedurende deze studie. Deelname in deze studie geschiedt op basis van vrije wil.

De verwachte tijdsinvestering voor patiënten is 20 uur, inclusief de metingen/verzamelingen thuis. Patiënten ontvangen vergoeding voor de reiskosten naar de polikliniek voor de screening, randomisatie en visite aan het einde van de studie. Patiënten krijgen geen prioriteit in de behandeling voor andere aandoeningen in de kliniek gedurende deze studie. Deelname aan deze studie geschiedt op basis van vrije wil. Patiënten mogen de bloeddrukmeter en weegschaal houden aan het einde van 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)

- Leeftijd $\geq$ 18 jaar
- Diagnose type 2 diabetes mellitus
- Urinaire albumine:creatinine ratio >20 mg/g (2.26 mg/mmol)
- eGFR >30 ml/min/1.73m²
- Bereid om informed consent te tekenen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Diagnose type 1 diabetes
- Eerdere behandeling met een SGLT2 remmer in de vier weken voorafgaand aan randomisatie.
- Voorgeschiedenis met ernstige hypersensitiviteit of contra-indicaties voor dapagliflozine.
- Onvermogen om bloeddruk / gewicht te meten of om te gaan met digitale hulpmiddelen.
- Gedocumenteerd bewijs van therapieontrouw voor medicatie of onwil om het studieprotocol na te leven.
- Deelname aan een klinisch onderzoek in de 3 maanden voorafgaand aan de eerste dosis.
- Instabiele of snel progressieve nierziekte.
- Ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse C) zoals bepaald door de behandelend arts.
- Actieve maligniteit
- Elke medicatie, chirurgische- of medische conditie die de absorptie, distributie, metabolisme of excretie van dapagliflozine significant kunnen veranderen, waaronder (maar niet gelimiteerd tot de volgende):
 - o Voorgeschiedenis van actieve inflammatoire darmziekte in de laatste 6 maanden.
 - o Uitgebreide gastro-intestinale chirurgie zoals bepaald door de behandelend arts.
 - o Pancreatitis in de laatste 6 maanden.
 - o Bewijs van leverziekte zoals bepaald door de behandelend arts.
 - o Bewijs van een urineobstructie of problemen bij het plassen tijdens screening.
- Bevestigde lactose-intolerantie middels een lactose-intolerantie test.
- Donatie of verlies van >400 mL bloed in de 8 weken voorafgaand aan de eerste dosis.
- Voorgeschiedenis van drugs- of alcoholmisbruik in de 12 maanden voorafgaand

aan de eerste dosis, of bewijs van dergelijk misbruik volgens laboratoriumonderzoek uitgevoerd tijdens screening.

- Elke chirurgische of medische conditie, die volgens de onderzoeker mogelijk leidt tot een hoger risico voor de patiënt bij deelname aan de studie, of er waarschijnlijk toe leidt dat de patiënt niet voldoet aan de onderzoekseisen of de studie voltooit.
- Huidige zwangerschap of borstvoeding / proberen zwanger te worden.
- Vrouwen die zwanger kunnen worden (WOCBP):
 - o WOCBP die geen aanvaardbare anticonceptiemethode willen of kunnen gebruiken om zwangerschap te voorkomen tijdens het onderzoek en tot 4 weken na de laatste dosis van de studiemedicatie op een zodanige manier dat het risico op zwangerschap tot een minimum wordt beperkt.
 - o WOCBP moet een negatieve zwangerschapstest in serum of urine hebben (minimale sensitiviteit 25 IU/L of equivalent van HCG) binnen 0 tot 72 uur voor de eerste dosis.

WOCBP omvat vrouwen bij wie de menarche is opgetreden en die geen succesvolle chirurgische sterilisatie hebben ondergaan (hysterectomie, bilaterale tubale ligatie of bilaterale salpingo-oöphorectomie) of niet postmenopauzaal zijn (zie definitie hieronder). De volgende vrouwen zijn WOCBP:

- Vrouwen die de volgende methoden gebruiken om zwangerschap te voorkomen: orale anticonceptiva, andere hormonale anticonceptiva (vaginale producten, huidpleisters of geïmplanteerde/injecteerbare producten) of mechanische producten zoals spiraaltjes, of barrièremethoden (pessarium, condooms, spermiciden).
- Vrouwen die onthouding toepassen.
- Vrouwen met een partner die onvruchtbaar is (bijvoorbeeld door vasectomie).

Postmenopauze wordt gedefinieerd als:

- Vrouwen met amenorroe voor >12 opeenvolgende maanden (zonder andere oorzaak) en een gedocumenteerde follikel-stimulerend hormoon (FSH) spiegel van >35 mIU/mL.
- Vrouwen met een onregelmatige menstruatiecyclus en een gedocumenteerde FSH spiegel van >35 mIU/mL.
- Vrouwen die hormonale substitutietherapie (HST) krijgen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over

Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	11-05-2021
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-12-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-04-2021
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: 26308

Bron: NTR

Titel:

In overige registers

Register

EudraCT

CCMO

Ander register

OMON

ID

EUCTR2020-004929-23-NL

NL75914.042.20

NL9060

NL-OMON26308