

Metabole effecten van een ketohexokinase remmer in personen met niet-alcoholische leververvetting.

Gepubliceerd: 19-04-2022 Laatste bijgewerkt: 06-04-2024

Primair doel: Het bepalen van het effect van de ketohexokinase remmer, PF-06835919, op lever insulinegevoeligheid in mensen met niet-alcoholische leververvetting. Secundaire doel: Het bepalen van het effect van de ketohexokinase remmer, PF-06835919,...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON51756

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

KHK-remming in NAFLD

Aandoening

- Glucosemetabolistestoornissen (incl. diabetes mellitus)
- Lever- en galwegaandoeningen
- Diabetescomplicaties

Synoniemen aandoening

niet alcoholische leververvetting, vette lever

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universiteit Maastricht

Overige ondersteuning: Pfizer

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fructose, Ketohexokinase remming, Lever insulinegevoeligheid, Niet alcoholische leververvetting

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is leverinsulinegevoeligheid, gemeten tijdens de hyperinsulinaemisch euglycemische clamp als insuline-gemedieerde onderdrukking van endogene glucose productie, na 6 weken inname van PF-06835919 vergeleken met placebo.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire uitkomstmaten zijn:

- Hoeveelheid levervet gemeten tijdens H-MRS
- Levervetcompositie gemeten tijdens H-MRS
- Hoeveelheid subcutaan en visceraal vet gemeten tijdens MRI
- Insuline-gemedieerde onderdrukking van vrije vetzuren gemeten in bloedplasma afgenomen tijdens de hyperinsulinaemisch euglycemische clamp
- Ontstekingsmarkers gemeten in bloedserum afgenomen tijdens de hyperinsulinaemisch euglycemische clamp
- Energieverbruik in rust gemeten door indirecte calorimetrie tijdens de hyperinsulinaemisch euglycemische clamp
- Slaapstofwisseling gemeten tijdens overnachting in respiratiekamer
- Lichaamssamenstelling gemeten door de Bod Pod
- Phosphomonoesters in de lever als indicatie voor ketohexokinase activiteit in de lever gemeten tijdens P-MRS

- Perifere insulinegevoeligheid gemeten tijdens de hyperinsulinaemisch euglycemische clamp
- Metabolische flexibiliteit gemeten tijdens de hyperinsulinaemisch euglycemische clamp
- Hoeveelheid intramusculair vet gemeten in het spierbiopt
- Korte-keten vetzuren gemeten in ontlasting

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De lever is een belangrijk orgaan in ons lichaam en speelt onder andere een belangrijke rol bij de vet- en suikerstofwisseling in het lichaam. Een verstoring van de vet- en suikerstofwisseling in de lever leidt tot ophoping van vet in de lever. Deze ophoping van vet in de lever wordt ook wel niet-alcoholische vette lever genoemd. Een vette lever heeft tot gevolg dat mensen niet meer goed kunnen schakelen tussen vet- en suikerverbranding en vermindert de insulinegevoeligheid van de lever. Dit tezamen kan resulteren in bijvoorbeeld hart- en vaatziekten, type II diabetes en levercirrose.

Uit eerder onderzoek blijkt dat de hoeveelheid vet en suiker in het dieet de hoeveelheid levervet beïnvloed. Fructose is een suiker die veel voorkomt in het westerse dieet en lijkt een belangrijke rol te spelen bij de ontwikkeling van een vette lever. In een recent onderzoek in mensen met niet-alcoholische leververvetting met PF-06835919, een ketohexokinase remmer, was een daling in levervet te zien. Ketohexokinase is de eerste bindende stap in de metabolisatie van fructose en komt voornamelijk in de lever, darmen en nieren tot uiting. Remming van ketohexokinase voorkomt dus dat fructose wordt omgezet in glucose of vet en faciliteert uitscheiding van fructose via urine.

In dit recente onderzoek met PF-06835919 werd ook een stijging in adiponectine gezien, wat uitgebreide positieve metabolische effecten heeft, zoals remming van gluconeogenese en de novo lipogenese en stimulering van vet verbranding. Daarbij werd in dit onderzoek ook geobserveerd dat na ketohexokinase remming alsnog maar 10% van de geconsumeerde fructose werd uitgescheiden via de urine (vergeleken met maar een fractie in de fysiologische toestand).

In dit onderzoek willen wij gaan kijken naar verschillende (positieve) metabole effecten, naast een daling in levervet, van ketohexokinase remming door

PF-06835919 in mensen met niet-alcoholische leververvetting. Aangezien de hoeveelheid levervet de insulinegevoeligheid van de lever beïnvloedt, willen wij in dit onderzoek gaan kijken of een of de daling in levervet ook gepaard gaat met een verbetering in de lever insulinegevoeligheid. Ook willen wij kijken of een stijging in adiponectine resulteert in daarmee geassocieerde positieve metabole effecten zoals een gunstigere vetverdeling en verbeteringen in de vetweefselfunctie. Daarbij bleek uit het voorgenoemde onderzoek met PF-06835919 dat niet alle geconsumeerde fructose wordt uitgescheiden via de urine na ketohexokinase remming, al was er een significante stijging ten opzichte van de fysiologische toestand. In dit onderzoek willen wij daarom ook gaan kijken naar alternatieve wegen in het lichaam voor fructose metabolisatie en/of uitscheiding, zoals opname van fructose in andere weefsels, onvolledige remming van ketohexokinase, en metabolisatie door de darmmicrobiota.

Doel van het onderzoek

Primair doel: Het bepalen van het effect van de ketohexokinase remmer, PF-06835919, op lever insulinegevoeligheid in mensen met niet-alcoholische leververvetting.

Secundaire doel: Het bepalen van het effect van de ketohexokinase remmer, PF-06835919, op vetdistributie en vetweefselfunctie

Exploratieve doelen: Het bepalen van in vivo activiteit van ketohexokinase, darmmicrobiota compositie en alternatieve metabolisatie wegen van fructose na behandeling met PF-06835919

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo gecontroleerde cross-over studie. In deze studie wordt gekeken naar metabole effecten van PF-06835919 in mensen met niet-alcoholische leververvetting.

Deelnemers zullen de universiteit 10 keer bezoeken en verschillende metingen zullen worden uitgevoerd.

-Screening 1: Tijdens het eerste deel van het geschiktheidsonderzoek zullen lengte, gewicht en bloeddruk worden bepaald en een 12-lead ecg zal worden uitgevoerd. Ook wordt een nuchter bloedmonster en urinemonster afgenomen voor bepaling van markers voor algehele gezondheid (i.e. nier- en leverfunctie en suikerwaarden) en wordt een medische geschiedenis vragenlijst doornomen

-Screening 2: Als alle resultaten van screening 1 geschiktheid suggereren zal het tweede deel van het geschiktheidsonderzoek volgen. Tijdens dit bezoek zal door middel van H-MRS de hoeveelheid levervet worden bepaald.

- Nulmeting: De deelnemers zullen worden gevraagd een 3-daags voedingsdagboek bij te houden en 24-uurs urine te verzamelen. De nulmeting zal bestaan uit twee korte bezoeken om het voedingsdagboek en urinecontainer op te halen en weer in te leveren. Als uit het 3-daags voedingsdagboek blijkt dat deelnemers niet genoeg fructose consumeren (<60 gram/dag) in hun gewoonlijk dieet zullen ze worden gevraagd dit tijdens de interventieperiode te compenseren door het drinken van suikerrijke drankjes die door de onderzoeker worden verstrekt.

-Run-in periode: Deelnemers zullen voorafgaand aan de interventie periode een run-in periode van zeven dagen doorlopen. Tijdens deze run-in periode zullen de deelnemers starten met het consumeren van de suikerdrankjes. Indien deelnemers al voldoende fructose consumeren zullen geen suikerdrankjes worden gegeven en zal het normale dieet worden voortgezet.

-Interventie periode 1: Op de eerste dag van de eerste interventie periode zullen deelnemers de universiteit bezoeken waar ze instructies krijgen voor het gebruik van de medicatie, waarna de eerste inname plaats zal vinden. Hierna ontvangen de deelnemers de medicatie/placebo voor de gehele eerste interventie periode, een urinecontainer, materiaal om ontlasting te verzamelen en het voedingsdagboek. Tijdens de volgende 6 weken zullen twee telefonische afspraken plaatsvinden ter controle en in week drie zal een bezoek aan de universiteit plaatsvinden voor een bloeddrukmeting, 12-lead ecg en afname van een nuchter bloedmonster en urinemonster ter controle. Aan het einde van de interventie periode zullen deelnemers opnieuw de universiteit bezoeken waar ze de verzamelde urine en ontlasting en het voedingsdagboek inleveren. Een bloeddrukmeting, 12-lead ecg en afname van een nuchter bloedmonster en urinemonster zullen worden uitgevoerd. De verdere metingen zullen bestaan uit MRI/MRS scans, een fysieke activiteiten vragenlijst, een overnachting in een respiratiekamer, een BodPod meting, een spierbiopsie en een hyperinsulinaemisch euglycemische clamp.

-Follow-up: Een week na afloop van de interventie periode zal een telefonisch gesprek worden gepland met deelnemers ter controle

-Wash-out periode: Na afloop van de eerste interventie periode zullen deelnemers een wash-out periode doorlopen van minimaal 5 weken waarin geen medicatie/placebo of suikerdrankjes worden ingenomen

-Interventie periode 2: Na de wash-out periode zullen deelnemers starten met de tweede interventie periode die identiek is aan interventie periode 1 (inclusief run-in periode en follow-up).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Tijdens de eerste interventie periode zullen deelnemers eenmaal daags voor 6 weken een 300 mg tablet PF-06835919 of een niet te onderscheiden placebo innemen. Gedurende de tweede interventie periode zullen deelnemers het andere studie product innemen,

afhankelijk van wat ze tijdens de eerste periode hebben ontvangen. Deze volgorde (PF-06835919-placebo/placebo-PF-06835919) zal voor zowel de onderzoeker als deelnemer onbekend zijn en zal worden gerandomiseerd, opdat de helft van de deelnemers de eerste interventie periode start met PF-06835919 en de helft met de placebo.

Inschatting van belasting en risico

De grootste belasting van dit onderzoek is de tijdsinvestering. De risico's en ongemakken van de metingen zullen gering zijn door het strikt hanteren van de exclusie criteria en contra-indicaties en het uitvoeren van de metingen door ervaren onderzoekers. In eerder onderzoek in een vergelijkbare populatie werd PF-06835919 goed verdragen en een dosis van 300 mg per dag is gerapporteerd als veilig. Tijdens de 6-weken interventie periodes en na elk spierbiopt zullen ook telefonische controle afspraken plaatsvinden om bijwerkingen en algemene gezondheid te checken en het herstel van de bioptplaats te controleren. Daarbij is er in week 3 van elke interventieperiode een fysiek bezoek waarbij bepalingen omtrent de algehele gezondheid worden gedaan ter controle (i.e. bloeddruk, 12-lead ecg, bloed en urine analyse), welke ook gedaan zullen worden aan het einde van elke interventie periode.

Contactpersonen

Publiek

Universiteit Maastricht

Universiteitssingel 50
Maastricht 6200MD
NL

Wetenschappelijk

Universiteit Maastricht

Universiteitssingel 50
Maastricht 6200MD
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)

- Mannen en postmenopauzale vrouwen
- Leeftijd ≥ 40 en ≤ 75 jaar
- BMI: 27-38 kg/m²
- Leververvetting (i.e. levervetgehalte $\geq 5.56\%$)
- Stabiele eetgewoontes (geen gewichtstoename of gewichtsafname >3 kg in de 3 maanden voorafgaand aan deelname)
- Deelnemers zijn in staat om ondertekende en gedateerde geschreven geïnformeerde toestemming te verschaffen voorafgaand enige studie specifieke procedures

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Type 2 diabetes
- Elke contra-indicatie voor MRI scans
- Patiënten met congestief hartfalen en/of ernstige nierfalen en/of leverfalen
- ongecontroleerde hypertensie
- Alcoholgebruik van >3 porties per dag voor mannen en >2 porties per dag voor vrouwen
- Onstabiel lichaamsgewicht (gewichtstoename of gewichtsafname >3 kg in de 3 maanden voorafgaand aan deelname)
- Uitoefenen van gestructureerde sportactiviteiten >2 uur per week
- Deelname aan een klinische studie met een onderzoeksproduct in de voorafgaande 3 maanden, of als zodanig beoordeeld door de onderzoeker, die onze resultaten kan beïnvloeden
- Medicatie gebruik dat organisch anion transporterend polypeptide (OATP) transporters blokkeert (e.g. gemfibrozil, cyclosporine, erythromcyin en clarithromycin)
- Deelnemers die niet willen worden geïnformeerd over onverwachte medische

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	04-10-2022
Aantal proefpersonen:	17
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	PF-06835919
Generieke naam:	KHK-remmer

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-04-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-06-2022

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO Datum:	09-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO Datum:	16-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

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	EUCTR2021-006677-26-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05463575
CCMO	NL80131.068.22