

Haalbaarheidsstudie van empagliflozine als behandeling voor idiopathische pulmonale arteriële hypertensie

Gepubliceerd: 07-02-2023 Laatste bijgewerkt: 24-12-2024

Het doel van het onderzoek is om te achterhalen of het uitvoeren van een gerandomiseerde placebo gecontroleerde klinische studie haalbaar, veilig is voor de patiënt en of de behandeling goed verdragen wordt door patienten met idiopathische pulmonale...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Longvaataandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON51825

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

EMPHOWER bewijs van concept

Aandoening

- Longvaataandoeningen

Synoniemen aandoening

Idiopathische pulmonale arteriële hypertensie, verhoogde druk van de longslagader met onbekende oorzaak

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Amsterdam UMC, locatie VUmc

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Empagliflozine, Pulmonale hypertensie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Veiligheid: het aantal bijwerkingen (AE's), ernstige bijwerkingen (SAE's) en vermoedelijke onverwachte ernstige bijwerkingen (SUSAR's) tussen de eerste toediening van het geneesmiddel en 12 weken follow-up
- Verdraagbaarheid: het aantal patiënten dat de studie voltooit zonder stopzetting van IMP
- Haalbaarheid: Tijd die nodig is om alle patiënten op te nemen en het aantal patiënten dat nodig is om te screenen.

Secundaire uitkomstmaten

- Rechterhartfunctie gemeten met behulp van CMR: Eindpunten: RVESVi, RVEDVi, RVSVi, RVEF, RV mass index, RVFAC, RV longitudinale strain, rechter atriumgebied, TAPSE, LVESVi, LVEDVi, LVSVi en LVEF. Tijdstippen: baseline en week 12.
- Rechterhartfunctie gemeten met transthoracale echografie. Eindpunten: mitralisinstroom linkerhart: septum en laterale e'-snelheid, E/e'-ratio, E-golf DT in het linkerhart. Afvlakking van het septum (ja/nee), notch in PA-sigitaal (ja/nee), acceleratietijd van de longslagader, vroege diastolische pulmonale regurgitatiesnelheid, S-golfsnelheid van de RV, systolische excursie van het tricuspidalisringvlak (TAPSE), ernst van regurgitatie van de tricuspidalklep (mild/matig/ernstig), piek tricuspidalklepregurgitatiesnelheid (TRV), diameter cava inferior, collaps vena cava inferior (<50%/>50%), geschatte RAP,

geschatte mPAP, geschatte sPAP. Tijdstippen: baseline en week 12.

- Bloedbiomarkers. Eindpunten: expressie van door peroxisoom proliferator geactiveerde receptor gamma-coactivator 1-alfa (PGC-1 α) en botmorfogenetische eiwitreceptor II (BMP2) in perifere mononucleaire bloedcellen (PMBC) en geglyceerd hemoglobine (HbA1c). Tijdstippen: baseline en week 12.

- Veiligheidsbiomarkers voor bloed en urine. Eindpunten: Nuchtere glucose, N-terminaal prohormoon van Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP) en creatinine in het bloed. Ketonen, nitrieten, leukocyten en glucose in urineteststrip (dipstick). Tijdstippen: baseline, week 2, 6 en 12.

- Functionele klasse. Eindpunt: functieclassificatie van de Wereldgezondheidsorganisatie van pulmonale hypertensie. Tijdstippen: baseline, week 2, 6 en 12.

- Zes minuten loopafstand. Eindpunt: 6MWD. Tijdstippen: baseline en week 12.

- Kwaliteit van leven. Eindpunt: EMPHASIS-10 en CAMPHOR vragenlijsten scoren.

Tijdstippen: baseline en week 12.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Idiopathische pulmonale arteriële hypertensie (IPAH) is een zeldzame, ongeneeslijke ziekte die wordt gekarakteriseerd door vasculaire remodellering van kleine longslagaders op basis van proliferatie van microvasculaire endotheelcellen en occlusie van kleine slagaders in de long, wat vervolgens leidt tot pulmonale arteriële hypertensie. De progressieve aard van de ziekte leidt bijna altijd tot falen van de rechter hartkamer en uiteindelijk tot vroegtijdige dood. In vitro en in vivo studies laten zien dat behandeling met de SGLT2 remmer, empagliflozine verschillende gunstige effecten heeft op het hart en de pulmonale vaatweerstand kan laten dalen.

Doel van het onderzoek

Het doel van het onderzoek is om te achterhalen of het uitvoeren van een gerandomiseerde placebo gecontroleerde klinische studie haalbaar, veilig is voor de patiënt en of de behandeling goed verdragen wordt door patiënten met idiopathische pulmonale arteriële hypertensie

Onderzoeksopzet

Dit is een prospectieve single-center, fase IIa, single arm, open label, interventie proof-of-concept-studie uitgevoerd bij 8 patiënten met idiopathische pulmonale arteriële hypertensie die een stabiele therapie krijgen. Patiënten krijgen gedurende 12 weken standaardbehandeling plus 10 mg eenmaal daags orale empagliflozine-tabletten. Gedurende de studie zullen proefpersonen een cardiale MRI (CMR) en echo van het hart krijgen en zullen er twee vragenlijsten worden afgenomen. Gedurende de behandeling zal het ziekenhuis worden bezocht om middels bloed en lichamelijk onderzoek de veiligheid van het medicijn nauwlettend in de gaten te houden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Oraal empagliflozine 10 mg tablet eenmaal daags gedurende 12 weken. Alle patiënten krijgen dezelfde interventie.

Inschatting van belasting en risico

De belasting van de proefpersonen voor deze studie bestaat uit: 12 weken behandeling met empagliflozine, 2x een MRI, 2x een echografie, 5x een bloedafname, 4x urine onderzoek, 4x lichamelijk onderzoek, 2x een 6 minuten looptest, 2x een vragenlijst invullen, 4x een ziekenhuis bezoek en 1x een telefonische follow-up. Er zijn geen risico's verbonden met het ondergaan van CMR onderzoek of een echo-onderzoek van het hart. Er zijn milde risico's verbonden met de afname van bloed (venapunctie), zoals: bloeding, hematoomvorming en pijn. Er zijn risico's verbonden met het geneesmiddel, welke uitgebreid beschreven worden in de Samenvatting van de productkenmerken (SmPC). Deze risico's zijn over het algemeen mild. Samengevat komen zeer vaak (>10%) voor: hypoglykemie (bij gelijktijdig gebruik met sulfonyleureumderivaten of insuline) en volumedepletie. Vaak voorkomende (1-10%) bijwerkingen zijn urogenitale infecties, dorst, constipatie, pruritus, polyurie, verhoogde serumlipiden. Soms (0,1-1%) komen voor diabetische ketoacidose, urticaria, angio-oedeem, dysurie, verminderde glomerulaire filtratiesnelheid en verhoogde hematocriet. Zeldzame (0,01-0,1%) en zeer zeldzame (<0,01%) bijwerkingen zijn respectievelijk necrotiserende fasciitis van het perineum en tubulo-interstitiële nefritis.

Contactpersonen

Publiek

Amsterdam UMC, locatie VUmc

de Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HV
NL

Wetenschappelijk

Amsterdam UMC, locatie VUmc

de Boelelaan 1117
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)

1. Leeftijd: ≥ 18 jaar
2. Diagnose van idiopathische PAH
3. Gedocumenteerde diagnostische rechterhartkatheterisatie (RHC) op elk moment voorafgaand aan screening ter bevestiging van de diagnose van WHO diagnostische pulmonale hypertensie Groep I: PAH met subtype idiopathische PAH. De gedocumenteerde RHC toont alle volgende criteria:
 - a. mPAP > 20 mmHg in rust

- b. Pulmonale arterie wiggedruk (PAWP) of linkerventrikel einddiastolische druk (LVEDP) ≤ 15 mmHg in rust
- c. PVR ≥ 240 dyn sec/cm⁵ (3 WU) in rust
- 4. Symptomatische pulmonale hypertensie geclassificeerd als World Health Organization (WHO) functionele klasse (FC) II, III of IV
- 5. PAH-therapie is op stabiele (per onderzoeker) dosisniveaus van standaardzorg gedurende ten minste 90 dagen voorafgaand aan screening. SoC-therapie verwijst naar een therapie die bestaat uit ten minste één middel uit de: een endothelinereceptorantagonist (ERA), een fosfodiësterase 5 (PDE5)-remmer, een oplosbare guanylaatcyclasestimulator en/of een prostacycline-analoog of -receptoragonist (SC/geïnhaleerd/PO).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Elke proefpersoon die binnen 1 maand voorafgaand aan de start van dit onderzoek enige onderzoeksmedicatie heeft gekregen of voor wie in de loop van dit onderzoek een ander onderzoeksgeneesmiddel is gepland. Patiënten die deelnemen aan een puur observationele studie worden niet uitgesloten
2. Vrouwen die zwanger kunnen worden, gedefinieerd als een vruchtbare vrouw die: 1) geen hysterectomie of bilaterale ovariëctomie heeft ondergaan of 2) niet van nature postmenopauzaal is geweest (amenorroe na kankertherapie sluit de mogelijkheid om zwanger te worden niet uit) gedurende ten minste 24 opeenvolgende maanden (d.w.z. heeft op enig moment in de voorgaande 24 maanden een menstruatie gehad), niet in staat of onwillig om:
 - a. Gebruik te maken zeer effectieve anticonceptiemethoden volgens de Internationale Conferentie over de harmonisatie van geneesmiddelen voor menselijk gebruik (ICH), die resulteren in een laag percentage mislukkingen van minder dan 1% per jaar bij consequent en correct gebruik 43. Zeer effectieve methoden zijn onder meer hormonale anticonceptie (bijvoorbeeld anticonceptiepillen, injectie, implantaat, transdermale pleister, vaginale ring); spiraaltje (IUD); afbinden van de eileiders (met de tubae vastgebonden); of een partner die een vasectomie inclusief follow-up heeft voltooid om een ** succesvolle procedure te bevestigen.
 - b. Een negatieve zwangerschapstest hebben, zoals geverifieerd door de onderzoeker voordat de onderzoekstherapie wordt gestart en akkoord gaan met een extra zwangerschapstest 8 weken na de start van de studie
3. Contra-indicatie voor MRI-beeldvorming zoals gedefinieerd in het protocol van het Amsterdam UMC *Kwaliteitsdocument Cardiale MRI (Versie 1)*. De lijst met contra-indicaties omvat: claustrofobie, ferromagnetische implantaten, geïmplanteerde cardioverter defibrillator (ICD) of pacemaker (behalve de MR-conditional) en mechanische bal-in-kooi hartklep.
4. Verminderde nierfunctie, gedefinieerd als eGFR < 30 ml/min/1,73 m² (CKD-EPI) of dialyse afhankelijk nierfalen
5. Geschiedenis van chronisch ernstige (Child Pugh classificatiescore >10 ,

- bijlage 1) of actieve leverziekte gedefinieerd als serumtransaminasen $>5 \times$ bovengrens van normaal (ULN) of bilirubine $> 1,5 \times$ ULN
6. Geschiedenis van ketoacidose
 7. Bekende allergie, intolerantie of overgevoeligheid voor empagliflozine of andere SGLT-2-remmers
 8. Gebruik van lithiumverbindingen en het niet kunnen of willen verhogen van de monitoringfrequentie van lithiumspiegels
 9. Huidig **of gepland gebruik van de volgende uridineglucuronosyltransferase (UGT)-inductoren: fenytoïne, rifampicine, carbamazepine, lamotrigine, ritonavir, efavirenz, tipranavir, fenobarbital, testosteronpropionaat en nelfinavir.
 10. Huidig **of eerder gebruik van een SGLT-2-remmer
 11. Ontvanger van een harttransplantatie of aangemeld voor harttransplantatie
 12. Chronische longziekte die thuiszuurstof of onderhoudstherapie met steroïden vereist
 13. Symptomatische hypotensie en/of een systolische bloeddruk (SBP) < 90 mmHg bij screening
 14. Gastro-intestinale (GI) chirurgie of GI-stoornis die volgens de onderzoeker de absorptie van onderzoeksmedicatie zou kunnen verstoren
 15. Aanwezigheid van een andere ziekte dan pulmonale arteriële hypertensie met een levensverwachting van <1 jaar naar het oordeel van de onderzoeker
 16. Vrouwen die zwanger zijn, borstvoeding geven of van plan zijn zwanger te worden tijdens het onderzoek
 17. Geschiedenis van ernstige (eerder vereiste of langdurige ziekenhuisopname van de patiënt, resulteerde in aanhoudende of duidelijke invaliditeit/ongeschiktheid) of terugkerende (≥ 2 infecties in zes maanden of ≥ 3 infecties in één jaar) genitale infecties.
 18. Voorgeschiedenis van ernstige hypoglykemie ($<40 - 30$ mg/dL = $<2,2 - 1,7$ mmol/L), eerdere ziekenhuisopname voor hypoglykemie of toevallen toegeschreven aan hypoglykemie
 19. Actieve vaste of hematologische maligniteit, met uitzondering van volledig uitgesneden of behandeld basaalcelcarcinoom, in-situ baarmoederhalscarcinoom of ≤ 2 plaveiselcelcarcinomen van de huid
 20. Geschiedenis of vermoeden van onvermogen om adequaat mee te werken
 21. Elke voorwaarde die, naar de mening van de onderzoeker, van hen een onbetrouwbare proefpersoon maakt of het onwaarschijnlijk maakt dat ze de proef zullen voltooien

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 2

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	14-03-2023
Aantal proefpersonen:	8
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Jardiance
Generieke naam:	Empagliflozine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-02-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-02-2023
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	EUCTR2022-002400-20-NL
CCMO	NL81866.029.22