

Een open-label, fase IV, mechanistisch onderzoek ter evaluatie van het natriuretisch effect van een behandeling van 2 weken met dapagliflozine bij patiënten met type 2 diabetes mellitus met een verminderde nierfunctie

Gepubliceerd: 30-09-2020 Laatste bijgewerkt: 08-04-2024

De centrale hypothese van deze studie is dat dapagliflozine onafhankelijk van het nierfunctieniveau een natriuretisch effect heeft. Het onderzoek zal daarom de gemiddelde 24-uurs natriumuitscheiding evalueren tijdens behandeling met dapagliflozine...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52111

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DAPASALT

Aandoening

- Diabetescomplicaties

Synoniemen aandoening

niet insuline afhankelijke diabetes, suikerziekte bij volwassenen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Astra Zeneca

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Dapagliflozine, Diabetes Mellitus, Nierfunctie onderzoek, type 2, Verminderde nierfunctie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De verandering in 24-uurs natriumuitscheiding tijdens behandeling met dapagliflozine tussen baseline (gemiddelde van dagen *3 tot *1) en het gemiddelde van dag 2 tot 4 bij patiënten met diabetes mellitus type 2 (T2DM) met een verminderde nierfunctie.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire eindpunten die tijdens of na de behandeling met dapagliflozine binnen elke onderzoeksgroep moeten worden beoordeeld, zijn:

- Gemiddelde verandering in natriumuitscheiding gedurende 24 uur van gemiddelde uitgangswaarden tot gemiddelde waarden voor het einde van de behandeling (dag 12 tot 14); en van gemiddeld waarden voor het einde van de behandeling (dag 12 tot 14) tot gemiddelde waarden tijdens follow-up (dag 15 tot 17).
- Gemiddelde verandering in 24-uurs glucose-uitscheiding van gemiddelde basislijnwaarden naar gemiddelde waarden op dag 2 tot 4; van gemiddelde basislijnwaarden tot gemiddelde waarden voor het einde van de behandeling (dag 12 tot 14); en van gemiddelde waarden voor het einde van de behandeling (dag 12 tot 14) tot gemiddelde waarden tijdens follow-up (dag 15 tot 17).
- Verandering in gemiddelde systolische bloeddruk van 24 uur vanaf baseline tot

dag 4; van baseline tot einde behandeling (dag 13); en vanaf het einde van de behandeling (dag 13) tot het einde van de follow-up (dag 18).

- Verandering in plasmavolume van baseline tot dag 4; van baseline tot einde behandeling (dag 14); en van het einde van de behandeling (dag 14) tot het einde van follow-up (dag 18).
- Verandering in extracellulair volume van baseline tot dag 4; van baseline tot einde behandeling (dag 14); en van het einde van de behandeling (dag 14) tot het einde van follow-up (dag 18).
- Dapagliflozine farmacokinetiek op dag 4 en dag 14.
- Gemiddelde verandering in gemiddelde 24-uurs UACR van gemiddelde basislijn tot dag 4; van gemiddelde basislijnwaarden tot gemiddelde waarden voor het einde van de behandeling (dag 12 tot 14).

De verkennende eindpunten die tijdens of na de behandeling met dapagliflozine binnen elke studiegroep moeten worden beoordeeld, zijn:

- Verandering in dag (0600 - 2200): nacht (2200 - 0600) verhouding van systolische bloeddruk vanaf baseline tot dag 4; van baseline tot einde behandeling (dag 13); en van het einde van de behandeling (dag 13) tot het einde van de follow-up (dag 18).
- Verandering in het volgende van baseline tot dag 4; van baseline tot einde behandeling (dag 14); en van het einde van de behandeling (dag 14) tot het einde van de follow-up (Dag 18).
- Hormonen van de RAAS (plasma / urine renine *, urine aldosteron *, plasma AngII, uAngiotensinogen *).

- NT-proBNP en BNP.
- Urine-adenosine *.
- Plasma Co-peptine.

*: Voor de parameters die in urine moeten worden beoordeeld, wordt *einde van follow-up* beschouwd als dag 17.

• Gemiddelde verandering in 24 uur urinevolume, urinezuur, creatinine, cortisol, isoprostanen en elektrolyten van gemiddelde basislijnwaarden tot gemiddelde waarden op dag 2 tot 4; van gemiddelde basislijnwaarden tot gemiddelde waarden voor het einde van de behandeling (dag 12 tot 14); en van gemiddelde waarden voor het einde van de behandeling (dag 12 tot 14) tot gemiddelde waarden tijdens follow-up (dag 15 tot 17):

- 24 uur urinevolume
- Urinezuur
- Creatinine
- Cortisol *
- Isoprostanes *
- Kalium
- Bicarbonaat *
- Ammonium
- Calcium
- Chloride
- Fosfaat
- Magnesium

*: Voor cortisol, isoprostanen en bicarbonaat zal de analyse plaatsvinden

vanaf baseline tot dag 4; van baseline tot einde behandeling

(Dag 14); van het einde van de behandeling (dag 14) tot het einde van de follow-up (dag 17 voor cortisol en isoprostanen, dag 18 voor bicarbonaat).

Analyse van

bicarbonaat zal worden uitgevoerd op basis van urinemonsters met verse plek en niet op monsters van 24 urine.

- Verandering in de plasma / serum biomarkers van metabolisme, nierfunctie, elektrolyten, urinezuur en hematocriet vanaf baseline tot dag 4; van

Basislijn tot einde behandeling (dag 14); en van het einde van de behandeling (dag 14) tot het einde van de follow-up (dag 18).

- insuline vasten
- Nuchtere glucagon
- Vast bèta-hydroxybutyraat
- Creatinine
- Urinezuur
- Bicarbonaat
- Bloed Urea stikstof
- Natrium
- Kalium
- Nuchtere glucose
- Hematocriet
- Erytropoëetine
- Vasten Fibroblast groeifactor 21 (FGF21) Magnesium
- Calcium

- Fosfaat

- verandering in lichaamsgewicht van baseline tot dag 4; van baseline tot einde behandeling (dag 14); en vanaf het einde van de behandeling (Dag 14) tot het einde van de follow-up (Dag 18).
- Verandering in berekende intracellulaire rode bloedcelconcentraties van natrium, kalium, fosfaat en magnesium vanaf baseline tot dag 4; van Basislijn tot einde behandeling (dag 14); en van het einde van de behandeling (dag 14) tot het einde van de follow-up (dag 18).
- Verandering in intracellulair volume van baseline tot dag 4; van baseline tot einde behandeling (dag 14); en van het einde van de behandeling (dag 14) tot het einde van follow-up (dag 18).
- Verandering in het totale lichaamswater van baseline tot dag 4; van baseline tot einde behandeling (dag 14); en van het einde van de behandeling (dag 14) tot het einde van follow-up (dag 18).
- Veranderingen in extracellulair volume en intracellulair volume gedurende een tijdsverloop van 4 uur na 2 weken behandeling met dapagliflozine in relatie tot farmacokinetische metingen.
- Verandering in relatieve hoeveelheid van specifieke opgeloste transporters die aanwezig zijn in de exosomen, evenals veranderingen in hun fosforyleringstoestand vanaf baseline tot dag 4; van baseline tot einde behandeling (dag 14); en van het einde van de behandeling (dag 14) tot het einde van de follow-up (dag 17).
- Gegevens verzamelen over lichaamssamenstellinganalyse voor latere verkennende analyse.

- Serum- / plasmamonsters verzamelen voor latere verkennende analyse van metabole, cardiovasculaire en renale biomarkers.
- 24-uurs urinemonsters verzamelen voor latere verkennende analyse van metabole, cardiovasculaire en renale biomarkers.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Dapagliflozine is een stabiele, omkeerbare, zeer selectieve en oraal actieve remmer van humane renale natriumglucosetransporter 2 (SGLT2), de belangrijkste transporteur die verantwoordelijk is voor glucose-resorptie in de nier. Het werkingsmechanisme van Dapagliflozine resulteert in de directe en insuline-onafhankelijke eliminatie van glucose door de nieren. Resultaten van niet-klinische en klinische onderzoeken hebben aangetoond dat dapagliflozine kan worden gebruikt om de uitscheiding van glucose via de urine te bevorderen als een goed verdragen en effectieve methode om de bloedglucosespiegels bij type 2 diabetes mellitus (T2DM) -patiënten te verlagen. Het aanhoudende glucoseverlies met bijbehorende calorieën in de urine resulteert in een consistente en aanhoudende vermindering van het totale lichaamsgewicht, naast de verbeterde glykemische controle. Bovendien is aangetoond dat dapagliflozine de bloeddruk en albuminurie verlaagt, 2 essentiële prognostische risicofactoren voor de progressie van nieraandoeningen.

Met name de totale hoeveelheid glucose die door dapagliflozine in de urine wordt uitgescheiden, neemt af met een afnemende nierfunctie. In een recente meta-analyse van placebogecontroleerde klinische onderzoeken van het dapagliflozine-programma werd bevestigd dat het verlagend effect van geglycosyleerd hemoglobine (HbA1c) kleiner was bij patiënten met een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) tussen 45 en 60 ml / min / 1,73 m² vergeleken met patiënten met een eGFR > 90 ml / min / 1,73 m² (Sjöström et al, 2016 [2]). Interessant is echter dat de effecten van dapagliflozine op lichaamsgewicht, bloeddruk, albuminurie en hematocriet vergelijkbaar waren, ongeacht het eGFR-niveau (Sjöström et al, 2016 [2]), en kunnen daarom onafhankelijk zijn van de glykemische effecten van SGLT2-remmers.

T2DM wordt geassocieerd met een verhoogd risico op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit en nierfalen. Het cardiovasculaire voordeel van dapagliflozine werd aangetoond in de DECLARE-TIMI 58-studie door een lagere frequentie van het primaire co-primaire samengestelde resultaat van hartfalen te laten zien in de actieve behandelingsarm van dapagliflozine (Wiviott et al, 2018 [3]). Er is ook

een groeiend aantal aanwijzingen dat de remming van SGLT2 met dapagliflozine nefroprotectief is. Post-hoc analyse van het dapagliflozine fase II- en fase III-programma heeft aangetoond bij T2DM-patiënten met matige nierinsufficiëntie bovenop een renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) -blokkade-afname van ongeveer 40% bij albuminurie en stabilisatie van de eGFR-afname tot 1 jaar (Sjöström et al, 2015 [4]) en 2 jaar (Fioretto et al, 2015 [5]). Na een aanvankelijke daling van de eGFR was de nierfunctie in de tijd stabiel, terwijl een progressieve afname van de eGFR werd gezien in de placebogroep. In de DECLARE TIMI 58-studie werd een risicoreductie van 53% gevonden bij verdubbeling van serumcreatinine of het starten van een dialysebehandeling. (Mosenzon et al., 2019 [6]).

Aangenomen wordt dat het nefroprotectieve effect wordt bereikt door mechanismen die onafhankelijk zijn van verlaging van de bloedglucose (Rajasekeran et al, 2016 [7]), zoals door verminderde intra-glomerulaire druk door een verbeterd tubuloglomerulair feedbackmechanisme (De Nicola, et al 2014 [8] en Thomas, 2014 [9]), verminderde glucose- en natriumtransport over de proximale tubuluscellen (Pollock, et al. 1991 [10] en Komala, et al. 2013 [11]), verhoogde natriurese (Heerspink et al., 2013 [12]) en verlaagde systemische bloeddruk (Baker et al, 2015 [13]).

Doel van het onderzoek

De centrale hypothese van deze studie is dat dapagliflozine onafhankelijk van het nierfunctieniveau een natriuretisch effect heeft. Het onderzoek zal daarom de gemiddelde 24-uurs natriumuitscheiding evalueren tijdens behandeling met dapagliflozine bij patiënten met T2DM met een verminderde nierfunctie. Bij de meeste gezonde personen daalt de bloeddruk 's nachts. Deze individuen zijn geclassificeerd als dippers. Degenen die deze nachtelijke bloeddrukdaling niet vertonen, worden niet-dippers genoemd. In populaties met CKD zijn niet-dippers oververtegenwoordigd vanwege verminderde natriuretische capaciteit (Spencer et al, 2015 en referenties daarin [14]). Verminderde natriurese leidt tot natriumretentie en volume-uitbreiding met klinische gevolgen. Patiënten met T2DM hebben vaak een verhoogd extracellulair volume als gevolg van verhoogde glucose- en natrium-resorptie in de nier (Novikov et al, 2016 [15]). We veronderstellen dat SGLT2-remming verbeterde natriurese en diurese mogelijk maakt, aangezien zowel natrium- als glucose-uitscheiding bijdragen aan osmotische diurese. De mechanismen stroomafwaarts van natriurese en diurese hebben duidelijke gevolgen voor een aantal klinisch belangrijke parameters. Verbeterde natriurese maakt een verbeterde systemische natriumbalans mogelijk, die zowel de volume-expansie als de systemische natriumbelasting direct beïnvloedt. Het niet handhaven van de natriuretische en vochtbalans resulteert ook in een grotere vraag om de natriurese in grotere mate te stimuleren. Dientengevolge wordt de bloeddruk zowel verhoogd als gehandhaafd op verhoogde niveaus gedurende de volledige periode van 24 uur, wat het niet-dompelende fenotype genereert. Dit heeft duidelijke gevolgen voor de cardiovasculaire conditie via de vraag die wordt gesteld aan hart- en vaatweefsel. Met name

natrium- en vochtophoping gaan gepaard met een verminderde endotheelfunctie, vaatverstijving en als gevolg daarvan linkerventrikelhypertrofie.

Zoals op de achtergrond wordt beschreven, is er een duidelijke scheiding tussen HbA1c-verlaging en de andere effecten van SGLT2-remming door dapagliflozine (bijv. Bloeddruk, lichaamsgewicht) die gedeeltelijk het gevolg kan zijn van volumecontractie of veranderingen in tubuloglomerulaire feedback.

Tubuloglomerulaire feedback is het proces waarbij de maculaire densa die stroomafwaarts van de proximale tubulus zit de levering van natrium en chloride waarneemt en feedback geeft aan de glomerulus om de afferente en efferente druk te veranderen via verschillende mechanismen, waaronder renine-activiteit en adenosineproductie. Dit zal in het onderzoek worden aangepakt door de impact van de behandeling op factoren van de RAAS en urine-adenosine te beoordelen. Tegelijkertijd leidt diurese tot een verlaging van de arteriële druk en het volume. Er wordt verondersteld dat Dapagliflozine door beide mechanismen werkt om de renale renine-activiteit te verminderen met gelijktijdige verlagingen van angiotensine II en zijn metabolieten en om de productie van adenosine te veranderen. Recente studies suggereren ook een overspraak tussen de SGLT2-transporter en de natrium-waterstof-wisselaar-3 (NHE3) (Novikov et al 2016 [15]). NHE3 bevindt zich in de proximale tubulus en is verantwoordelijk voor ongeveer 30% van de reabsorptie van natrium in de nier. Remming van SGLT2 resulteert in neerwaartse regulatie van de NHE3-natriumtransportactiviteit, wat ook kan bijdragen aan de natriuretische effecten van dapagliflozine. Als gevolg van de interactie tussen SGLT2 en NHE3, evenals potentiële effecten (zowel direct als indirect, bijvoorbeeld via veranderde renale RAAS-activiteit) op andere transporters, kan het effect van dapagliflozine op elektrolyt en vloeistofgerelateerde parameters in aanzienlijke mate aanhouden bij patiënten met lagere eGFR-niveaus. Door exosomen in de urine te analyseren met behulp van massaspectrometrie zullen deze effecten op andere transportniveaus kunnen worden beoordeeld (Schey et al, 2015 [16]).

Deze studie zal de werkingsmechanismen van dapagliflozine verder verduidelijken door te onderzoeken of en hoe het effect van dapagliflozine op natriurese, bloeddrukregulatie, plasmavolume, extracellulair volume, hormonen, biochemische variabelen en elektrolyten wordt beïnvloed door de T2DM-status en het niveau van de nierfunctie.

Onderzoeksopzet

Deze studie is een open-label studie om de veranderingen in de gemiddelde 24-uurs natriumuitscheiding tijdens behandeling met dapagliflozine te evalueren bij patiënten met T2DM met een verminderde nierfunctie.

Optimalisatie van patiëntenpopulatie:

Het onderzoek zal patiënten met T2DM met een verminderde nierfunctie omvatten (een eGFR door chronische epidemie-epidemiologische samenwerking [CKD-EPI] tussen ≥ 25 en ≤ 50 ml / min / 1,73 m²); Details van eGFR-schatting met behulp

van CKD-EPI zijn te vinden in paragraaf 3.1.

Alle patiënten moeten een patiëntspecifieke optimale antihypertensieve dosis van een angiotensineconversie-enzymremmer (ACEi) of angiotensinereceptorblokker (ARB) krijgen (volgens het oordeel van de onderzoeker) voordat ze in aanmerking komen voor de studie. Tijdens het onderzoek krijgen alle patiënten voedsel in voedseldozen die in totaal 150 mmol natrium per dag bevatten, te beginnen in de aanloopperiode voorafgaand aan de start van de behandeling en gedurende de hele duur van het onderzoek worden voortgezet. Hierdoor kan een homogene stabiele populatie worden opgenomen in het onderzoek voor evaluatie van het onderzoeksdoel. Indien nodig zullen patiënten gedurende de laatste 12 weken voorafgaand aan de start van de behandeling met dapagliflozine een stabiele insulinedosering (intermediaire, langwerkende, voorgemengde insuline, basale bolusinsuline) gebruiken. Metformine, sulfonyleureum, di-peptidylpeptidase 4-remmers (DPP4i), GLP1 receptor agonisten of combinaties van deze middelen met of zonder insuline worden geaccepteerd, maar is niet verplicht. Indien gebruikt, is een stabiele dosis metformine, sulfonyleureum of DPP4i of hun combinatie als antidiabetische behandeling gedurende de laatste 12 weken voorafgaand aan de start van de behandeling met dapagliflozine vereist. Andere orale antidiabetica, waaronder pioglitazon, zijn niet toegestaan.

Dapagliflozine Dosis en regime:

Patiënten krijgen gedurende een periode van in totaal 14 ± 1 dagen één tablet dapagliflozine 10 mg per dag. Deze dosis is de aanbevolen dosis voor monotherapie en voor aanvullende combinatietherapie met andere glucoseverlagende geneesmiddelen, waaronder insuline, om de glykemische controle bij T2DM te verbeteren.

Onderzoekseindpunten:

Het primaire eindpunt van de studie is de gemiddelde verandering in de 24-uurs natriumuitscheiding tijdens behandeling met dapagliflozine van de gemiddelde basislijn tot de gemiddelde waarden op dag 2 tot 4. Dit eindpunt zal informatie verschaffen over acute veranderingen in natrium. Bovendien zal de natriumuitscheiding via de urine op dag 12 tot 14 informatie geven over het effect van 10 mg dapagliflozine op steady-state natriurese, en dag 15 tot 17 zal gegevens opleveren over het effect van stopzetting van de behandeling. Bovendien zijn er veranderingen in de uitscheiding van glucose in de urine, urinealbumine: creatinineverhouding (UACR), plasmavolume, extracellulair volume en

De systolische bloeddruk van 24 uur wordt ook geëvalueerd. De farmacokinetiek van dapagliflozine zal ook worden bestudeerd.

Als verkennende eindpunten, veranderingen in hormonen van RAAS; N-terminaal pro B-type natriuretisch peptide [NT-ProBNP] en **B-type natriuretisch peptide [BNP], adenosine in de urine en co-peptine in plasma; veranderingen in het urinevolume van 24 uur, urinezuur, creatinine, cortisol, isoprostanen en elektrolyten; veranderingen in serum / plasma biomarkers van metabolisme, nierfunctie, elektrolyten, urinezuur en hematocriet; veranderingen in berekende

intracellulaire rode bloedcelconcentraties van elektrolyten; verandering in intracellulair volume; verandering in het totale lichaamswater; en veranderingen in extracellulair volume en intracellulair volume over een tijdsverloop van 4 uur in relatie tot farmacokinetische metingen zullen worden geëvalueerd. Daarnaast worden veranderingen in de bloeddrukverhoudingen overdag en 's nachts en veranderingen in lichaamsgewicht beoordeeld. Deze parameters zullen meer inzicht geven in de mogelijke effecten van dapagliflozine (zowel direct als indirect, bijvoorbeeld via veranderde renale RAAS-activiteit). Urinaire exosoomanalyse zal worden uitgevoerd met behulp van massaspectrometrie en zal analyse van de invloed van dapagliflozine op andere transporters mogelijk maken.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De studie bestaat uit een open label behandelingsperiode van 2 weken. Patiënten krijgen op dag 1 (bezoek 4) één fles dapagliflozine-tabletten voor de 14 ± 1 dagen behandelingsperiode. De tablet wordt eenmaal daags 's ochtends en op ongeveer hetzelfde tijdstip van de dag oraal ingenomen. De eerste dosis dapagliflozine wordt toegediend op bezoek 4 (dag 1) op de onderzoekslocatie nadat alle baseline-beoordelingen (inclusief laboratoriumtests, plasmavolumebeoordelingen en bio-impedantiespectroscopiemetingen) zijn uitgevoerd. Op dagen van bezoeken aan de studieplaats waar bloedafname is gepland, d.w.z. bezoek 5 en bezoek 8, moeten de patiënten de fles dapagliflozine-tabletten naar de plaats brengen. Bij bezoek 5 (dag 4) zal de patiënt de tablet samen met het ontbijt consumeren nadat de nuchtere bloedafname op de locatie is voltooid. Bij bezoek 8 (dag 14) zal de patiënt de tablet samen met het ontbijt consumeren nadat de pre-dosis bio-impedantie spectroscopie metingen, de farmacokinetische bloedafname en andere nuchtere bloedafname zijn voltooid.

Inschatting van belasting en risico

Dapagliflozin heeft wereldwijde marktgoedkeuring en op basis van wereldwijde cumulatieve verkoopcijfers tot maart 2016 wordt geschat dat dapagliflozin is toegediend gedurende > 1000000 patiëntjaren.

Potentiële risico's

De mogelijke risico's voor de behandeling met dapagliflozine en andere SGLT2-remmers worden beschreven in de Investigator's Brochure (IB). Vanwege het werkingsmechanisme dat resulteert in een verhoogde uitscheiding van glucose in de urine, is een verhoogd risico op urineweginfecties (iets hoger vergeleken met placebo in de fase III-onderzoeken) en genitale infecties waargenomen. Hogere proporties patiënten met duidelijke laboratoriumafwijkingen van hyperfosfatemie werden gemeld in dapagliflozine versus placebo. De omvang en klinische betekenis hiervan bij patiënten met CKD is onduidelijk. Er zijn meldingen geweest van ketoacidose, waaronder diabetische ketoacidose (DKA), bij patiënten met diabetes mellitus type 2 die FORXIGA en andere SGLT2-remmers gebruiken. Patiënten die tekenen en symptomen vertonen die

overeenkomen met ketoacidose, waaronder misselijkheid, braken, buikpijn, malaise en kortademigheid, moeten worden beoordeeld op ketoacidose, ongeacht de bloedglucosespiegel. Als de onderzoeker ketoacidose vermoedt, moet staken of tijdelijke onderbreking van dapagliflozine worden overwogen en moet de patiënt onmiddellijk worden beoordeeld.

Predisponerende factoren voor ketoacidose zijn onder meer een lage bètacelfunctiereserve als gevolg van alvleesklieraandoeningen (bijv. T1DM, geschiedenis van pancreatitis of pancreaschirurgie), verlaging van de insulinedosis, verminderde calorie-inname of verhoogde insulinebehoefte als gevolg van infecties, ziekte of operatie en alcohol misbruik. Dapagliflozine moet bij deze patiënten met voorzichtigheid worden gebruikt.

Patiënten die bij aanvang van de onderzoeksbehandeling sulfonylureum en / of insuline gebruiken, hebben een verhoogd risico op hypoglykemische voorvallen. De bloedglucose wordt daarom op dag 4 gecontroleerd. Zodra patiënten met insuline het onderzoek binnenkomen, zullen ze zorgvuldig worden gevolgd zodra ze met de voedselboxen beginnen. Bovendien wordt de insulinedosering indien nodig aangepast om hypoglykemie / hyperglykemie te voorkomen.

In deze studie wordt indocyaninegroen gebruikt om veranderingen in plasmavolume te beoordelen. Indocyaninegroen wordt hiervoor al tientallen jaren gebruikt en heeft een korte halfwaardetijd van slechts ongeveer 3 minuten (Jacob et al, 2007 [17]). Het risicoprofiel van indocyaninegroen wordt als goed beschouwd (Jacob et al, 2007 [18]), maar er zijn meldingen van allergische reacties waaronder anafylactische reacties (Speich et al, 1988 [18] en Garski et al, 1978 [19]). Bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie lijkt de kans dat een anafylactische reactie optreedt te toenemen (Samenvatting van de productkenmerken [SPC] Verdye [20]).

Beoordeling van de lichaamssamenstelling (inclusief extracellulair en intracellulair volume) zal worden uitgevoerd met bio-impedantiespectroscopie. Dit is een eenvoudig te gebruiken en niet-invasieve techniek die volgens de instructies van de fabrikant geen risico voor de patiënt oplevert.

Er wordt geen andere studieprocedure overwogen die de patiënten in gevaar brengt dan die welke normaal worden aangetroffen tijdens het uitvoeren van routinematige medische onderzoeken of routinetests.

Bescherming tegen risico's

Deze studie is opgezet met passende maatregelen om de potentiële gezondheidsrisico's voor deelnemende patiënten te monitoren en te minimaliseren. Op basis van het werkingsmechanisme van dapagliflozine bestaat er mogelijk een risico voor deze stof om hypovolemie of verstoring van de elektrolytenbalans te veroorzaken. Uit voorzorg moeten patiënten die, naar het oordeel van de onderzoeker, risico lopen op uitdroging of volumedepletie als gevolg van naast elkaar bestaande aandoeningen of gelijktijdige medicatie, zoals lisdiuretica, hun volumestatus zorgvuldig controleren. Voor deze studie mogen patiënten met een stabiele dosis gedurende ten minste 4 weken loop- of thiazidediuretica deelnemen. Bij hypovolemische patiënten die beginnen met de behandeling met dapagliflozine, bestaat er een potentieel risico op verhoogde serumcreatininespiegels. Patiënten bij wie het serumcreatinine met meer dan 50%

toeneemt, moeten daarom worden gestaakt met het onderzoeksgeneesmiddel. Bij patiënten die al dapagliflozine krijgen en aandoeningen ontwikkelen die hypovolemie of verstoring van de elektrolytenbalans kunnen veroorzaken, moeten beslissingen om de behandeling met dapagliflozine te onderbreken of stop te zetten en de behandeling van patiënten te baseren op klinische beoordeling.

Veiligheidssignaaldetectie omvat de integratie van alle beschikbare bronnen van veiligheidsinformatie, inclusief klinische onderzoeksgegevens, AE-rapporten, preklinische gegevens, epidemiologische onderzoeken en literatuurrapporten, om niet-herkende veiligheidsrisico's of veranderingen in de risico's die momenteel worden verwacht te identificeren en te karakteriseren. Geneesmiddelreacties. Alle informatie die het baten-risicoprofiel van dapagliflozine kan beïnvloeden, wordt onmiddellijk meegedeeld aan de relevante gezondheidsautoriteiten en indien nodig zullen passende maatregelen worden genomen met betrekking tot het klinische programma. Tijdens de gehele duur van dit onderzoek zal dus real-time actieve veiligheidssurveillance worden uitgevoerd. Bovendien zijn alle dapagliflozine-onderzoeken onderworpen aan een zorgvuldig opgezet patiëntenrisicobeheerplan dat de tijdelijke en indien nodig permanente stopzetting van het onderzoeksproduct omvat bij individuele patiënten bij wie een potentieel gezondheidsrisico of een laboratoriumafwijking van klinische zorg is vastgesteld.

Vanwege een mogelijk risico op allergische reacties dient het gebruik van indocyaninegroen onder toezicht van een arts te worden uitgevoerd. Symptomen die verband houden met een allergische reactie kunnen zijn: onrust, gevoel van warmte, jeuk, urticaria, versnelling van de hartslag, bloeddrukdaling, kortademigheid, bronchospasme, blozen, hartstilstand, laryngospasme, gezichtsoedeem en misselijkheid.

Patiënten met een bekende overgevoeligheid voor indocyaninegroen, natriumjodide of jodium, of patiënten die indocyaninegroen in het verleden slecht verdragen hebben, mogen indocyaninegroen niet meer gebruiken (zie rubriek 9 Uitsluitingscriteria). Bovendien worden patiënten met hyperthyreoïdie of met autonome schildklieradenomen uitgesloten (zie SPC [21]). Sommige geneesmiddelen en stoffen kunnen de absorptie van indocyaninegroen verminderen of verhogen en moeten daarom worden vermeden (zie rubriek 9, Uitsluitingscriteria). Vanwege het risico op allergische reacties, waaronder anafylactische reacties, moet er noodapparatuur beschikbaar zijn om indien nodig onmiddellijk met de behandeling van een allergische reactie te beginnen. Voor de metingen van bio-impedantiespectroscopie mogen patiënten niet zwanger zijn, een pacemaker hebben of andere geïmplanteerde elektronische apparaten (zie sectie 9, Uitsluitingscriteria).

Potentiële voordelen voor patiënten

In deze studie werd de dosis dapagliflozine 10 mg gekozen op basis van eerdere klinische ervaring. Deze mechanistische studie is niet-therapeutisch; daarom heeft het beperkte of geen direct klinisch voordeel voor de proefpersonen. In studies van langere duur wordt verwacht dat dapagliflozine bij patiënten die

zijn gerandomiseerd naar een actief geneesmiddel de progressie van nierfalen vermindert en de cardiovasculaire mortaliteit vermindert. Van dapagliflozine is bekend dat het het lichaamsgewicht verlaagt (of gewichtstoename voorkomt) en de bloeddruk verlaagt. Patiënten zullen naar verwachting ook enig voordeel ontvangen in de vorm van meer medische zorg / aandacht bij deelname aan studieprocedures.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713GZ
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713GZ
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)

De studiepopulatie zal bestaan **uit patiënten met T2DM met een eGFR (CKD-EPI) tussen ≥ 25 en ≤ 50 ml / min / 1,73 m² tijdens het screeningbezoek

Opnamecriteria bij screeningbezoek (bezoek 1)

1. Verstrekking van ondertekende en gedateerde, schriftelijke geïnformeerde toestemming voorafgaand aan studiespecifieke procedures.
2. Vrouw en / of man tussen 18 jaar en ≤ 80 jaar.
3. T2DM met HbA1c $\geq 6,5\%$ (≥ 48 mmol/mol) en $\leq 12\%$ (≤ 97 mmol/mol), bij gebruik van insuline of sulfonylureumderivaat (voor die patiënten die geen insuline of sulfonylureumderivaat gebruiken is er geen ondergrens voor HbA1c).
T2DM-patiënten die insuline of sulfonylureumderivaten gebruiken en die niet voldoen aan de HbA1c-vereiste, kunnen hun medicatie laten aanpassen naar het oordeel van de onderzoeker en na 3 maanden opnieuw worden gescreend op een nieuwe dosis; en eGFR (CKD-EPI) tussen ≥ 25 en ≤ 50 ml/min/1,73m²
4. Patiëntspecifieke optimale antihypertensieve dosis van een ACEi of ARB (naar oordeel van de onderzoeker) gedurende ten minste 6 weken voorafgaand aan bezoek 4 (dag 1).
5. Een stabiele insulinedosering (intermediaire, langwerkende, voorgemengde insuline, basale bolusinsuline) gedurende de laatste 12 weken voorafgaand aan bezoek 4 (dag 1), zoals beoordeeld door de onderzoeker. Metformine, sulfonylureum, DPP4-remmers, GLP1 receptor agonisten of combinaties van deze middelen met of zonder insuline worden geaccepteerd, maar is niet verplicht. Indien gebruikt, is een stabiele dosis metformine-, sulfonylureum- of DPP4-remmers of hun combinatie als antidiabetische behandeling gedurende de laatste 12 weken voorafgaand aan de start van de behandeling met dapagliflozine vereist (naar het oordeel van de onderzoeker).
6. Geschikte aderen voor canulatie of herhaalde aderpunctie
7. Vrouwelijke patiënten moeten 1 jaar postmenopauzaal zijn, operatief steriel zijn of een aanvaardbare anticonceptiemethode gebruiken (een acceptabele anticonceptiemethode wordt gedefinieerd als een barrièremethode in combinatie met een zaaddodend middel) voor de duur van het onderzoek (vanaf het moment ze ondertekenen toestemming) en gedurende 3 maanden na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel om zwangerschap te voorkomen. Daarnaast zijn orale anticonceptiva, goedgekeurd anticonceptie-implantaat, langdurige injecteerbare anticonceptie, intra-uteriene apparaat of tubaligatie toegestaan. Alleen orale anticonceptie is niet acceptabel; er moeten aanvullende barrièremethoden in combinatie met zaaddodend middel worden gebruikt.

4.1.2 Opnamecriteria aan het einde van de inlooperperiode (bezoek 3)

Patiënten moeten aan de volgende criteria voldoen om hun deelname aan het onderzoek te kunnen voortzetten.

8. Patiëntspecifieke optimale antihypertensieve dosis van een ACEi of ARB (naar oordeel van de onderzoeker) gedurende ten minste 6 weken voorafgaand aan bezoek 4 (dag 1) (naar het oordeel van de onderzoeker).

9. Een stabiele insulinedosering (middelmatige, langwerkende, voorgemengde insuline, basale bolusinsuline) gedurende de laatste 12 weken voorafgaand aan Bezoek 4 (dag 1), zoals beoordeeld door de onderzoeker. Metformine, sulfonylureumderivaat, DPP4-remmers GLP1-receptoragonisten of elke combinatie van deze middelen met of zonder insuline worden geaccepteerd, maar zijn niet verplicht. Indien gebruikt, is een stabiele dosis metformine, sulfonylureumderivaat, DPP4-remmers of GLP 1-agonisten of hun combinatie als antidiabetische therapie gedurende de laatste 12 weken voorafgaand aan de start van de behandeling met dapagliflozine vereist (naar het oordeel van de onderzoeker).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

4.1.3 Uitsluitingscriteria bij screeningbezoek (bezoek 1)

Patiënten zullen niet aan dit onderzoek deelnemen als ze aan een van de volgende criteria voldoen:

Studiegerelateerd:

1. Eerdere inschrijving in de huidige studie of deelname aan een andere klinische studie met een onderzoeksproduct gedurende de laatste 30 dagen voorafgaand aan het screeningbezoek (bezoek 1).
2. Betrokkenheid bij de planning en uitvoering van het onderzoek (geldt voor zowel UMCG-medewerkers als medewerkers van derde leverancier of op onderzoeklocaties).
3. Overgevoeligheid voor dapagliflozine, indocyaninegroen, natriumjodide of jodium, of patiënten die indocyaninegroen in het verleden slecht verdragen hebben.

4. Zwangerschap of borstvoeding.

Algemene gezondheids gerelateerd:

5. Bekende klinisch significante ziekte of aandoening; of klinisch relevante abnormale bevindingen bij lichamelijk onderzoek, klinische chemie, hematologie en urineonderzoek; of onstabiele of snel voortschrijdende nierziekte; andere dieetbeperkingen die het voor de proefpersoon moeilijk zouden maken om het protocol vereiste dieetplan of enige andere aandoening of lichte medische klacht te volgen, die, volgens de onderzoeker, de patiënt in gevaar kan brengen vanwege deelname aan het onderzoek, of de resultaten beïnvloeden, of het vermogen van de patiënt om deel te nemen aan het onderzoek en te voldoen aan de onderzoeksprocedures, beperkingen en vereisten.
6. Diagnose van T1DM.
7. Hyperthyreoïdie of autonome schildklieradenomen.
8. 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.
9. Elk van de volgende hart- en vaatziekten binnen 3 maanden voorafgaand aan de

ondertekening van de toestemming bij bezoek 1, zoals beoordeeld door de onderzoeker: myocardinfarct, hartchirurgie of revascularisatie (coronaire bypass-transplantaat [CABG] / percutane transluminale coronaire angioplastiek [PTCA]), instabiele angina, instabiel hartfalen, hartfalen New York Heart Association Klasse IV, voorbijgaande ischemische aanval of significante cerebrovasculaire ziekte, onstabiele of niet eerder gediagnosticeerde aritmie.

10. Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh C).

11. Voortgaand dieet voor gewichtsverlies (hypocalorisch dieet) of gebruik van middelen voor gewichtsverlies, tenzij het dieet of de behandeling ten minste 3 maanden voor de screening is gestopt, zodat patiënten met een stabiel lichaamsgewicht zonder geverifieerde lichaamsgewichtvariabiliteit van > 3 kg gedurende de 3 maanden voor het screeningsbezoek.

Nierfalen gerelateerd:

12. Symptomen / klachten die wijzen op een vastgestelde neurogene blaas en / of een onvolledige lediging van de blaas.

13. Geschiedenis van blaaskanker.

14. Niet-diabetische nierziekte.

15. UACR > 2200 mg / g per dag tijdens het screeningsbezoek op basis van spoturinemonster (kwantitatieve beoordeling).

Gelijktijdige medicatie en / of studiebehandelingsgerelateerd:

16. Huidig **/ chronisch gebruik van de volgende medicatie: glucagon-achtige peptidereceptoragonisten of thiazolidinedionen, orale glucocorticoïden (indien de dosis minstens 4 weken stabiel is wel toegestaan), niet-steroïde ontstekingsremmende geneesmiddelen (NSAID's), immuunonderdrukkers, chemotherapeutica, antipsychotica, tricyclische antidepressiva (TCA's) en monoamineoxidaseremmers (volgens het oordeel van de onderzoeker).

17. Het ontvangen van immunosuppressieve of andere immunotherapie voor primaire of secundaire nierziekte binnen 6 maanden voorafgaand aan het screeningsbezoek (bezoek 1).

18. Behandeling in de laatste 2 weken voorafgaand aan het Screeningbezoek (Bezoek 1) met mineralocorticoïde antagogen (indien de dosis stabiel is dan toegestaan; lus- of thiazidediuretica zijn toegestaan **zolang ze in een stabiele dosis worden gebruikt gedurende ten minste 4 weken voorafgaand aan screening).

19. Een metforminedosis die buiten het gespecificeerde dosisbereik ligt voor nierinsufficiëntie volgens lokale richtlijnen en / of het oordeel van de onderzoeker.

20. Geneesmiddelen en stoffen die de absorptie van indocyaninegroen kunnen verminderen of verhogen

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	31-01-2022
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Forxiga
Generieke naam:	Dapagliflozine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-09-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-03-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	27-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-05-2022
Soort:	Amendement
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	EUCTR2020-001247-12-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03152084
CCMO	NL74706.029.20