

Preoperatieve sodium glucose transporter-2 inhibitoren voor het voorkomen van postoperatief acuut nierfalen in hartchirurgie patiënten - een gerandomiseerde placebo-gecontroleerde, multi-center fase IV klinische studie

Gepubliceerd: 14-02-2023 Laatste bijgewerkt: 05-10-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-515260-31-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Onderzoeken of perioperatieve behandeling met de SGLT2 inhibitor dapagliflozine (10 mg eenmaal daags) acuut nierfalen (gemeten...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Nieraandoeningen (excl. nefropathieën)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53593

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

De MERCURI-2 studie

Aandoening

- Nieraandoeningen (excl. nefropathieën)

Synoniemen aandoening

cardiochirurgie geassocieerde nierinsufficiëntie; Nierschade optredend na hartoperaties

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: ZonMw through Programme "Goed gebruik geneesmiddelen"

Project number: 10140022010003

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Acut Nierfalen (AKI), Cardiale Chirurgie, Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors (SGLT2i)

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Incidentie van AKI binnen 7 dagen na operatie, volgens KDIGO-criteria

(gedefinieerd als: stijging in plasma creatinine van 0.3 mg/dl (26.5 mmol/l)

binnen 48 uur; stijging plasma creatinine >1.5 keer de baseline, binnen 7

dagen; urine productie <0.5 ml/kg/u voor 6 uur.

Secundaire uitkomstmaten

1. Stadium 3 AKI volgens KDIGO criteria 2. Postoperatieve verandering van eGFR

in vergelijking met uitgangs eGFR, dagelijks gemeten tot 7 dagen postoperatief

3. De novo atriale fibrillatie, geregistreerd op een 12 afleidingen ECG 4.

Opnameduur op de IC, gemeten in dagen 5. Opnameduur in het ziekenhuis, gemeten

in dagen 6. MAKE: Major Adverse Kidney Events, binnen 30 dagen postoperatief.

Gecombineerd eindpunt van overlijden, nieuwe dialyse en verslechterde

nierfunctie. 1 7. MACE: Major Adverse Cardiovascular Events, binnen 30 dagen

postoperatief. Gecombineerd eindpunt van cardiovasculair overlijden,

niet-fataal myocardinfarct, niet-fatale ischeamische beroerte en

ziekenhuisopname voor hartfalen. 8. Patient gerapporteerde kwaliteit van

herstel gemeten op 30 dagen postoperatief, volgens de volgende enquêtes: o DAH30: Days at Home in eerste 30 dagen² o WHO-DAS 2.0: World Health Organisation Disability Assessment Schedule 2.0³ o EQ5D5L: 5 level EuroQol 5D enquête: een gestandaardiseerde maat voor gezondheid status ontwikkeld door de EuroQol Group voor een simpele generische maat van gezondheid voor klinische en economische evaluatie.⁴

9. Veiligheidsuitkomsten: genitale schimmelinfecties, urine weg infecties, en ketoacidose, naast incidentie van postoperatieve complicaties en Serious Adverse Events (SAEs). 10. Zorg en productiviteit kosten zullen worden geobjectiveerd voor evaluatie van kosteneffectiviteit met de volgende twee meetinstrumenten: o IPCQ: IMTA (Institute for Medical Technology Assessment) Productivity Cost Questionnaire. o IMCQ: IMTA (Institute for Medical Technology Assessment) Medical Consumption Questionnaire. 11. Perioperatieve glucose metingen tot dag 3 postoperatief (routinematig gemeten in klinische setting): gemiddeld dagelijks glucose, incidentie van hypoglycaemie (glucose < 4 mmol/l) en hyperglycaemie (glucose > 10 mmol/l) 12. Perioperatieve hemodynamica op dag van operatie en tijdens IC opname (routinematig gemeten in klinische setting) 13. Postoperatieve cardiale functie (echocardiografie en cardiale biomarkers) routinematig gemeten voor klinische zorg. In de AMC subpopulatie: 14. Urine oxygenatie per- en postoperatief.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Acuut nierfalen is een van de meest voorkomende complicaties na hartchirurgie. De nieuwe glucose verlagende therapie, natrium-glucose transport 2 inhibitoren

(SGLT2i) bezitten nierbeschermende eigenschappen in mensen met chronische nierziekte met of zonder diabetes type 2. Grote cardiovasculaire uitkomst studies in patiënten met diabetes zagen een lagere incidentie van acuut nierfalen in patiënten met SGLT2i. Er zijn echter geen studies met AKI als specifiek eindpunt noch in de populatie van cardiochirurgie welke een hoog risico op AKI heeft.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-515260-31-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Onderzoeken of perioperatieve behandeling met de SGLT2 inhibitor dapagliflozine (10 mg eenmaal daags) acuut nierfalen (gemeten volgens de KDIGO-criteria) kan voorkomen in patiënten die hartchirurgie met cardiopulmonale bypass ondergaan.

Onderzoeksopzet

Multicenter, triple-geblindeerd (patiënten, behandelaars en onderzoekers), parallel-groep, gebalanceerd (1:1), gestratificeerd (man-vrouw: 50-50%), gerandomiseerd, placebo gecontroleerd, fase IV klinische studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deelnemers krijgen 10 mg dapagliflozine eenmaal daags of gelijkend placebo gestart vanaf 1 dag voor operatie en doorgegeven tot 2 dagen postoperatief (totaal 4 doses).

Inschatting van belasting en risico

Algemene studie gerelateerde belasting:

We nemen extra 4.5 ml bloed op dag -1 en dag 1 voor analyse van plasma biomarkers. Deze meetpunten vallen samen met bepalingen voor klinische zorg, dus geen extra prikmoment is vereist.

Verdere belasting is in de vorm van tijd voor informed consent procedure en postoperatieve contact momenten voor uitkomst beoordeling, inclusief patiënten enquêtes.

Interventie groep gerelateerde belasting:

Alle patiënten zullen standard perioperatieve zorg krijgen. Deelnemers krijgen daarbij 1 tablet van 10 mg dapagliflozine eenmaal daags van 7 dagen voor de operatie tot 2 dagen daarna, of placebo. Patiënten in de interventiegroep hebben een risico op bijwerkingen gerelateerd aan de studiemedicatie. Deze zijn zeldzaam voor korte behandelduur. Beoogde deelnemers zullen over de volgende bijwerkingen worden geïnformeerd:

1. Geslacht schimmelinfecties: deze treden normaal gezien enkel op na langdurige behandeling met SGLT2 inhibitoren. In deze studie, patiënten krijgen slechts maximaal 10 dagen medicatie. Bovendien is de behandeling van deze

bijwerking eenvoudig met antifungale medicatie.

2. Hypoglycaemie: enkel in patiënten met diabetes mellitus die sulfonylureas of insuline gebruiken lopen risico. Deze patiënten krijgen een geïndividualiseerde aanpassing van hun glucose verlagende regime door de onderzoekers. Bovendien, glucose zal worden gemonitord in alle patiënten volgens standard perioperatief protocol voor cardiale chirurgische zorg.

3. Euglycaemische ketoacidose: een verlaging van de Ph in het bloed door opbouwen van ketonen. Deze bijwerking is vooral beschreven in patiënten met diabetes type 1 (exclusie criterium). Patiënten die geen insuline gebruiken lopen geen risico. We zullen perioperatief glucose en pH monitoren in alle patiënten. Bovendien, alle patiënten met insuline krijgen perioperatief een glucose/insuline infusie volgens standaard zorg. Deze behandeling onderdrukt de productie van ketonen.

Risico-baten afweging:

We hebben solide bewijs dat SGLT2 inhibitoren een nierbeschermende werking hebben. Acut nierfalen is een veelvoorkomende complicatie na een hartoperatie. Onze hypothese is daarom dat patiënten in de interventie groep een nierbeschermende zullen krijgen. Bovendien kunnen de resultaten van deze studie leiden tot verbetering van zorg voor patiënten die hartoperaties ondergaan. Het bijwerkingen-profiel van dapagliflozine is mild en deelnemers zullen intensief gemonitord worden in deze studie. Daarom schatten wij dat de voordelen groter zijn dan de nadelen voor deelname aan deze studie.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
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. >18 jaar 2. Electieve cardio-chirurgie. 3. Afgegeven informed consent

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Huidige behandeling met SGLT2 remmers 2. Verminderde nierfunctie met eGFR<20 ml/min op moment van inclusie 3. Type 1 Diabetes Mellitus 4. Eerdere diabetische keto-acidose 5. BMI<25 voor mensen met type 2 diabetes die meer dan eenmaaldaags insuline gebruiken 6. Systolische bloeddruk <100 mmHg op moment van inclusie 7. Spoedoperatie gedefinieerd als operatie genoodzaakt voor medische redenen binnen 7 dagen. ("S1-4" spoedclassificatie binnen het Amsterdam UMC) 8. Potentieel vruchtbare vrouwen die mogelijks zwanger zijn, borstvoeding geven of van plan zijn zwanger te worden of geen voorbehoedsmiddelen gebruiken 9. Bekende of vermoedde allergie voor een het studiemiddelen of voor een binnen dezelfde medicijnklasse

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 4

Type: Interventie onderzoek

Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	09-06-2023
Aantal proefpersonen:	784
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:	14-02-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)
	Kamer G4-214
	Postbus 22660
	1100 DD Amsterdam
	020 566 7389
	mecamc@amsterdamumc.nl

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-03-2023

Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)
Kamer G4-214
Postbus 22660
1100 DD Amsterdam
020 566 7389
mecamc@amsterdamumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-08-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO
Datum: 09-08-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO
Datum: 06-02-2024
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
CTIS	CTIS2024-515260-31-00
EudraCT	EUCTR2022-002453-25-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05590143
CCMO	NL81190.018.22