

Dietaire natrium inname heeft effect op ertugliflozine-geïnduceerde veranderingen in GFR, renale oxygenatie, en systemische hemodynamiek: de DESIGN studie, een gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, cross-over studie met ertugliflozine in mensen met type 2 diabetes.

Gepubliceerd: 28-06-2023 Laatste bijgewerkt: 09-11-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-510257-42-01 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. SGLT2-remmers zoals Ertugliflozine hebben bewezen risico op cardiorenaal achteruitgang te verminderen en de bloeddruk te...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON53765

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DESIGN

Aandoening

- Diabetescomplicaties
- Nefropathieën
- Vasculaire hypertensieaandoeningen

Synoniemen aandoening

Diabetes type 2, suikerziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Merck,MSD (NB VUMC is verrichter;want het gaat om een investigator-initiated study)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Diabetische nierziekte, Hemodynamica, SGLT2-inhibitie, Zout-inname

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Om het modificerende effect van de WHO-aanbevolen hoeveelheid zout inname (90mmol per dag) versus een hoge zout inname (250 mmol per dag) op het effect van eenmaal daags Ertugliflozine 15mg versus een placebo te onderzoeken op de 24uurs bloeddruk in volwassenen met overgewicht of obesitas en type 2 diabetes.

Secundaire uitkomstmaten

Om het effect van ertugliflozine 15mg eenmaal daags versus placebo op het hypertensieve effect van een hoog-zout dieet (250 mmol per dag) versus de bloeddruk tijdens het normale dieet van de participant (170 mmol per dag) te onderzoeken gemeten bij de screening visit, in volwassenen met overgewicht of obesitas en type 2 diabetes.

Toelichting onderzoek**Achtergrond van het onderzoek**

Diabetische nierziekte (DKD) is de belangrijkste oorzaak van chronische nierziekte (CKD) en dialyse, en een belangrijke oorzaak van vroegtijdige sterfte. Natrium-glucose-cotransporter 2-remmers (SGLT2) bieden cardiovasculaire en renale bescherming en een verlaging van de bloeddruk bij veel maar niet alle mensen met type 2-diabetes (T2D). De mechanismen onderliggend aan de cardiorenale bescherming zijn tot op heden onvolledig begrepen en worden slechts ten dele verklaard door de bescheiden verbeteringen in glykemische controle, lichaamsgewicht, of serumurinezuur. Een belangrijke hypothese is dat verandering in zout handeling door de nieren een rol speelt bij het cardiovasculaire voordeel, en zou kunnen worden gemoduleerd door zoutintake. Een beter begrip van het mechanisme van cardio-renale bescherming als reactie op SGLT2-remming is daarom nodig om te bepalen welke patiënten het grootste voordeel van deze geneesmiddelenklasse kunnen ondervinden en hoe de gunstige effecten kunnen worden versterkt met aanvullende medicijnen en/of veranderingen in levensstijl, zoals veranderingen in de natriuminname via de voeding.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-510257-42-01 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

SGLT2-remmers zoals Ertugliflozine hebben bewezen risico op cardiorenaal achteruitgang te verminderen en de bloeddruk te verlagen bij mensen met type 2 diabetes. Het beschermde effect is echter bij de meeste mensen onvolledig, alwat mogelijk veroorzaakt wordt door o.a. voedingsfactoren zoals natrium inname. Door middel van deze mechanistische studie kunnen de interactie tussen SGLT2-inhibitie en zout inname beter te begrijpen en mogelijk een behandelrespons maximaliseren. Bovendien hebben we met deze studie de mogelijkheid om te onderzoeken of verschillen in voedselgewoontes een verklaring kunnen bieden voor de waargenomen verschillen in protectieve functie van SGLT2 remmers bij verschillende ethniciteiten.

Onderzoeksopzet

De studie is een bi-center gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, crossover interventie studie. Het totale aantal participanten is 34, welke allen 4 condities in gerandomiseerde volgorde. De randomisatie zal plaats vinden middels computer en gesuperviseerd worden door de farmacie waarbij de onderzoeker geblindeerd blijft. Voor de deelnemers is de behandeling (ertugliflozine versus placebo) geblindeerd en het zout-dieet open label.

De vier condities zijn:

- 1) laag-natrium dieet; placebo
- 2) laag-natrium dieet; ertugliflozine 15mg eenmaal per dag
- 3) hoog-natrium dieet; placebo

4) hoog-natrium dieet; ertugliflozine 15mg eenmaal per dag

Voor de start van de vier condities wordt een 24uurs bloeddruk gemeten en een 24uurs natrium excretie. Vervolgens heeft elke conditie heeft een 10 dagen run-in tijd voor het dieet, gevolgd door een 10 daagse interventie periode. Na deze 20 dagen volgt de testdag. Tussen de condities is er een wash-out van vier weken.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De studie bestaat uit twee interventies zijnde een laag-zout versus een hoog-zout dieet en een placebo versus Ertugliflozine 15mg eenmaal daags.

Inschatting van belasting en risico

Risico's

Alle participanten in de studie zullen Ertugliflozine ontvangen. Dit is een SGLT-2 remmer welke goedgekeurd is voor het verlagen van de bloedsuiker in mensen met type 2 diabetes en gebaseerd op de bestaande data een veilig medicijn is. De meest voorkomende bijwerkingen van dit medicijn, zijn: genitale schimmelinfectie, een urineweginfectie, jeuk, polydipsie, polyurie, en nycturie. Participanten kunnen het studiepersoneel 24 uur per dag contacteren met klachten. Met betrekking tot de testagenten heeft ons onderzoekscentrum veel ervaring en >500 iohexol and PAH clearances in de afgelopen 5 jaar voltooid zonder bijwerkingen of problemen.

Voordelen

SGLT-2 remmer lijken voordelige effecten te hebben bovenop een goede bloedsuiker regulatie, inclusief een verlaging van de bloeddruk en het lichaamsgewicht, en het verminderen van een achteruitgang van de nierfunctie en hospitalisatie voor hartfalen.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081HV
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081HV
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)

- Volwassenen met type 2 diabetes gediagnosticeerd volgens de criteria van de American Diabetes Association (ADA) criteria
- HbA1c 6.5-10%
- Leeftijd 18-80 jaar
- BMI: $>25 \text{ kg/m}^2$
- Alle rassen/ethniciteiten
- Beide sekse (vrouwen indien post-menopauzaal i.e.geen menses >1 jaar; en in geval van twijfel wordt het Follicle-Stimulating Hormone (FSH) bepaald met een cut-off score van $>31 \text{ U/L}$)
- Bekwaamheid om het toestemmingsformulier te tekenen voor de start van de studie procedures
- eGFR $60\text{-}90 \text{ ml/min/1.73m}^2$ volgens CKD-EPI , gelijkend aan de eGFR van de deelnemers van de VERTIS-CV studie.
- Natrium inname op baseline van $< 200 \text{ mmol/day}$
- UACR $< 30 \text{ mg/mmol}$
- Indien de deelnemer hypertensie heeft, moet de deelnemer een stabiele dosering van een RAAS blokker gebruiken. Indien de deelnemer RAAS blokkers niet verdraagt moet diegene een ander antihypertensivum gebruiken.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Geschiedenis van onstabiele of snel vorderende nierziekte
- EGFR <60 mL/min/1.73m² of > 90 mL/min/1.73m² volgens CKD-EPI
- UACR > 30 mg/mmol
- huidig/chronisch gebruik van de volgende medicatie: SGLT2 remmers, TZD, GLP-1RA, glucocorticoiden, immune suppressiva, antimicrobiele agenten, chemotherapeutica. Indien stabiele dosering zijn antipsychotica, tricyclic antidepressiva (TCAs) en monoamine oxidase inhibitors (MAOIs) toegestaan. Deelnemers die diuretica gebruiken worden enkel geexcludeerd wanneer deze medicatie niet gestopt of vervangen kan worden.
- Chronisch gebruik van non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) wordt niet toegestaan, tenzij het incidentele medicatie betreft (1-2 tabletten) voor een niet-chronische aandoening (i.e. sportblessure, hoofdpijn, of rugpijn). Echter, NSAIDs mogen niet genomen worden binnen een tijdsbestek van 2 weken voorafgaand aan de renale testen
- Geschiedenis van diabetische ketoacidose welke medische interventie nodig heeft gehad (e.g. bezoek aan spoedeisende hulp en/of hospitalisatie) binnen 1 maand van de Screenings visit.
- Huidige blaasontsteking of actieve nefritis
- Recente (<6 maanden) geschiedenis van cardiovasculaire ziekte, inclusief:
 - o Acuut coronair syndroom
 - o Chronisch hartfalen (New York Heart Association grade II-IV)
 - o Beroerte of TIA
- Ernstige hepatische insufficiëntie en/of significant abnormale leverfunctie gedefinieerd als aspartate aminotransferase (AST) >3x boven de bovengrens of normale (ULN) en/of alanine aminotransferase (ALT) >3x ULN
- Actieve maligniteit. Voorgeschiedenis van een maligniteit is toegestaan indien patiënt geen actieve behandeling ondergaat behoudens hormonale therapie.
- Geschiedenis van of huidige ernstige mentale aandoening
- Middelen misbruik (bij alcohol: >4 eenheden/dag)
- Allergie voor 1 van de testagenten
- Individuen behorende tot studiepersoneel of die een directe affiliatie hebben met de studie of studiepersoneel (partner, kind)
- Onvermogen om het studieprotocol te begrijpen of om informed consent te geven

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:

4

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	25-07-2023
Aantal proefpersonen:	22
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Ertugliflozin
Generieke naam:	Steglatro
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-06-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-08-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-08-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum: 05-09-2024
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	CTIS2023-510257-42-01
EudraCT	EUCTR2021-005474-25-NL
CCMO	NL80772.029.22