

Een Gerandomiseerde Dubbelblinde Cross-Over-Studie Om De Effecten Van De Endothelinereceptorantagonist Zibotentan En De SglT2-Remmer Dapagliflozine Te Beoordelen Bij Patiënten Met Verhoogde Albuminurie

Gepubliceerd: 15-06-2021 Laatste bijgewerkt: 19-04-2025

In deze studie wordt onderzocht hoe goed de combinatie van de twee geneesmiddelen, zibotentan en dapagliflozine, werkt voor de behandeling van chronische nierziekte bij patiënten. We vergelijken het effect van zibotentan en dapagliflozine met het...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54022

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ZODIAC

Aandoening

- Diabetescomplicaties
- Nefropathieën

Synoniemen aandoening

diabetische nefropathie, nierfalen door suikerziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Astra Zeneca, Industry: Astra Zeneca funds the study and delivers the study drugs

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: chronisch nierfalen, endotheel receptor antagonist, proteinuria, sodium glucose co transporter inhibitor

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Om de verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in albuminurie te beoordelen na 4 weken gecombineerde behandeling met zibotentan en dapagliflozine versus vier weken behandeling met zibotentan alleen bij patiënten met albumine: creatinineverhouding tussen 100 en 3500 mg / g op stabiele ACEi of ARB behandeling.

Secundaire uitkomstmaten

- Om het effect van een gecombineerde zibotentan / dapagliflozin -behandeling versus zibotentan alleen te beoordelen op:
 - Extracellulaire vloeistof gemeten met bio-impedantiespectroscopie
 - Lichaamsgewicht
 - NT-proBNP en BNP
 - Glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) en extracellulair volume (ECV) met behulp van iohexolklaringstechnieken.
 - Hematocriet
 - Systolische en diastolische bloeddruk

- Om het effect van zibotentan / dapagliflozin versus zibotentan op

geselecteerde neurohormonen / biomarkers te beoordelen:

- Renine-angiotensine-aldosteronsysteemmarkers (plasma en urine)
- Copeptin (surrogaat van vasopressine)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Dapagliflozine is een geneesmiddel dat het zout- en suikerverlies in de urine verhoogt. Dapagliflozine vermindert het eiwitgehalte in de urine en er is aangetoond dat het de hart- en nierfunctie beschermt bij patiënten met chronische nierziekte. Albuminuria vormt een belangrijke aanwijzing voor nierschade. Een verlaging van albuminuria houdt verband met bescherming van de nieren.

Zibotentan is een nieuw onderzoeksmiddel dat de bloeddruk verlaagt en, vergelijkbaar met dapagliflozine, albuminuria bij patiënten verlaagt.

Zibotentan kan vochtophoping en hartfalen veroorzaken. Dapagliflozine zou de vochtretenie als gevolg van zibotentan kunnen verminderen, terwijl de combinatie van zowel zibotentan als dapagliflozine het eiwitgehalte in de urine meer kan verminderen, en daardoor mogelijk de nieren beter kan beschermen, dan zibotentan of dapagliflozine alleen.

Doel van het onderzoek

In deze studie wordt onderzocht hoe goed de combinatie van de twee geneesmiddelen, zibotentan en dapagliflozine, werkt voor de behandeling van chronische nierziekte bij patiënten. We vergelijken het effect van zibotentan en dapagliflozine met het effect van een placebo. Het belangrijkste doel van het onderzoek is om te onderzoeken of een combinatie van zibotentan en dapagliflozine mogelijk gunstige effecten heeft op reductie van albuminuria in vergelijking met zibotentan alleen. Het tweede doel is om te onderzoeken of de combinatie van zibotentan en dapagliflozine een effect heeft op vochtretenie in vergelijking met zibotentan alleen.

Onderzoekopzet

Dit onderzoek heeft een cross-over opzet, wat betekent dat patienten, afhankelijk van het randomisatieschema, achtereenvolgens dapagliflozine, zibotentan, een combinatie van dapagliflozine en zibotentan of placebo krijgen. Dapagliflozine wordt voorgeschreven in een dosis van 10 mg/dag. Zibotentan

wordt voorgeschreven in een dosis van 1.5 mg/dag.

Het onderzoek bestaat uit een screeningsbezoek, een inlooperperiode van 4 weken (tot maximaal 16 weken) voor proefpersonen die geen stabiele ACEi/ARB-behandeling krijgen, 2 opeenvolgende dubbel blinde behandelingsperiodes van 4 weken ieder gescheiden door een wash-outperiode van 4 weken. De derde behandelperiode duurt 6 weken.

Patienten worden willekeurig toegewezen aan twee strata waarbij de volgorde van de medicatie in periode 1 en 2 binnen elk stratum door randomisatie wordt bepaald:

Stratum 1: periode 1: zibotentan , periode 2: placebo , periode 3: dapagliflozine/placebo en tenslotte de combinatie van zibotentan en dapagliflozine

Stratum 2: periode 1: dapagliflozine, periode 2: zibotentan, periode 3: dapagliflozine/placebo en tenslotte de combinatie van zibotentan en dapagliflozine

Bovenstaande houdt in dat er in totaal 8 verschillende randomisatie mogelijkheden zijn: de eerste twee behandelperiodes in elke stratum zijn willekeurig, wat betekent dat een patient kan beginnen met zibotentan of placebo in stratum 1 en met dapagliflozine of zibotentan in stratum 2. De derde behandelingsperiode begint met een behandeling van 2 weken met ofwel dapagliflozine ofwel placebo, waarbij eveneens door randomisatie wordt bepaald of de patient in de dapagliflozine- of placebogroep wordt geplaatst. Gedurende de resterende 4 weken van de derde periode krijgen alle patienten de combinatie van zowel zibotentan als dapagliflozine (open-label).

Alle patiënten komen 10 keer in 6 maanden naar het ziekenhuis. Een bezoek duurt ongeveer 4.5 uur. Daarnaast wordt iedere patient 6 keer gebeld door de onderzoeker, tweemaal tijdens iedere behandelperiode. De patient krijgt dan vragen over het gebruik van de medicatie en adverse events. Deze telefoongesprekken duren ongeveer 15 minuten.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Toevoeging van dapagliflozine, zibotentan of een combinatie van beide vergeleken met placebo als aanvulling op stabiele achtergrondtherapie gedurende ten minste 4 weken met een ACEi of ARB volgens de huidige richtlijnen.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten lopen risico op bijwerkingen als gevolg van de onderzoeksgeneesmiddelen dapagliflozine en zibotentan.

De meest relevante potentiële risico's als gevolg van dapagliflozine zijn: urineweginfecties, genitale infecties, hypovolemie, elektrolytstoornissen en

ketoacidose. Zibotentan kan vochtretentie, oedeem, hartfalen (bij gevoelige patiënten), misselijkheid, braken en verdunningsanemie veroorzaken. Zoals bij alle bloedafnames, bestaat er een risico op lichte pijn, plaatselijke irritatie, bloeding of blauwe plekken op de prikplaats. Er is een kleine kans op een licht gevoel in het hoofd en / of flauwvallen.

Het is mogelijk dat een allergische reactie ontstaat in reactie op de lohexol-nierfunctietest, waaronder netelroos en ernstigere allergische reacties.

Het is niet te verwachten dat de patiënten een behandelingsvoordeel ondervinden van deelname aan deze mechanistische studie.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9700 RB
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9700 RB
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)

Leeftijd ≥ 18 en ≤ 75 jaar

Urine Albumine:Creatinineverhouding > 100 mg / g en ≤ 3500 mg / g in een eerste ochtend urine

eGFR ≥ 30 ml / min / 1,73 m²

Op een stabiele dosis van een ACEi of ARB gedurende ten minste 4 weken voorafgaand aan randomisatie

Bereid om informed consent te ondertekenen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Diagnose van diabetes type 1

Ziekte met minimale verandering, onstabiele snel voortschrijdende nierziekte en/of nierziekte die significante immunosuppressie vereist, autosomaal dominante of autosomaal recessieve polycystische nierziekte

HbA1c $> 12,5\%$

Eiwituitscheiding via de urine > 3500 mg / dag

Hartfalen NYHA Klasse III of IV

NT-proBNP > 600 pg / ml

Acuut coronair syndroom in de afgelopen 6 maanden

Ernstig perifeer oedeem na mening van de onderzoekers

Vrouwen die zwanger kunnen worden (WOCBP). WOCBP wordt gedefinieerd als vrouwen die menarche hebben doorgemaakt en die geen succesvolle chirurgische sterilisatie hebben ondergaan (hysterectomie, bilaterale tubaligatie of bilaterale ovariëctomie) of die niet postmenopauzaal zijn.

Zwangerschap of borstvoeding

Indicatie voor immunosuppressiva volgens het oordeel van de behandelende arts.

Actieve maligniteit afgezien van behandeld plaveiselcel- of basaalcelcarcinoom van de huid in de afgelopen 5 jaar.

Gebruik van de co-interventionele behandelingen binnen 6 weken na screening is niet toegestaan.

Elke medicatie, chirurgische of medische aandoening die de absorptie, distributie, metabolisme of uitscheiding van medicatie aanzienlijk zou kunnen veranderen, inclusief maar niet beperkt tot een van de volgende:

Geschiedenis van actieve inflammatoire darmziekte in de afgelopen zes maanden;
Grote chirurgie van het maagdarmkanaal zoals gastrectomie, gastro-enterostomie of darmresectie;

Gastro-intestinale ulcera en / of gastro-intestinale of rectale bloeding in de afgelopen zes maanden;

Pancreasletsel of pancreatitis in de afgelopen zes maanden;

Bewijs van leverziekte zoals bepaald door een van de volgende: ALT- of

AST-waarden die 3x ULN overschrijden bij het screeningbezoek, een voorgeschiedenis van hepatische encefalopathie, een voorgeschiedenis van slokdarmvarices of een voorgeschiedenis van portocaval-shunt;
 Bewijs van urinewegobstructie of problemen met plassen bij screening
 Ernstige leverfunctiestoornis
 Voorgeschiedenis van epilepsiesyndroom
 Voorgeschiedenis van ernstige overgevoeligheid of contra-indicaties voor dapagliflozine
 Voorgeschiedenis van overgevoeligheid of contra-indicaties voor jodiumhoudende contrastmiddelen
 Onderwerp die, naar de beoordeling van de onderzoeker, mogelijk risico loopt op uitdroging of volumedepletie die de interpretatie van werkzaamheids- of veiligheidsgegevens kan beïnvloeden
 Deelname aan een klinisch onderzoek binnen 3 maanden voorafgaand aan de eerste dosering.
 Donatie of verlies van 400 ml of meer bloed binnen 8 weken voorafgaand aan de eerste dosering.
 Geschiedenis van drugs- of alcoholmisbruik binnen de 12 maanden voorafgaand aan de dosering, of bewijs van dergelijk misbruik zoals aangegeven door de laboratoriumtesten die zijn uitgevoerd tijdens de screening of volgens de beoordeling van de onderzoeker.
 Geschiedenis van niet-naleving van medische regimes of onwil om te voldoen aan het studieprotocol.
 Elke chirurgische of medische aandoening die naar de mening van de onderzoeker de patiënt een hoger risico kan opleveren vanwege zijn / haar deelname aan het onderzoek, of die waarschijnlijk verhindert dat de patiënt voldoet aan de vereisten van het onderzoek of het onderzoek voltooit.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestart
(Verwachte) startdatum: 06-10-2022
Aantal proefpersonen: 12
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Forxiga
Generieke naam: dapagliflozine
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: zibotentan
Generieke naam: zibotentan

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 15-06-2021
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 30-09-2021
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-05-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-09-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum:	08-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-10-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-10-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-12-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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	EUCTR2021-001324-18-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05570305

Register

CCMO

ID

NL77104.042.21