

Een studie naar de effecten van de SGLT2 remmer dapagliflozin op de nierfunctie in niet-diabetische patiënten met proteïnurie: een gerandomiseerde dubbelblind cross-over studie van 6 weken

Gepubliceerd: 27-07-2017 Laatste bijgewerkt: 13-04-2024

Belangrijkste studiedoel:- Onderzoeken of behandeling met dapagliflozine gedurende 6 weken leidt tot een verandering in 24-uurs proteïnurie vanaf baseline, vergeleken met behandeling met placebo voor 6 weken, in een groep patiënten met niet-...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Nefropathieën
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON47662

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Effecten van dapagliflozine in patiënten met chronische nierziekte

Aandoening

- Nefropathieën

Synoniemen aandoening

Chronische nierziekte, Nierfunctie verlies

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Astra Zeneca

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Chronische nierschade, Dapagliflozine, Diabetes Mellitus, Natrium-glucose-cotransporter 2-remmers

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Verandering in 24-uurs proteïnurie vanaf baseline tot het einde van een 6-weeks durende behandelperiode.

Secundaire uitkomstmaten

- Verandering in GFR, gemeten d.m.v. iohexol
- Verandering in systolische- en diastolische bloeddruk
- Verandering in neurohormonen en biomarkers
- Verandering in RAAS-hormonen
- Verandering in natriuretische peptiden
- Verandering in urine adenosine
- Verandering in Co-peptide
- Verandering in immunoglobuline G
- Aantal episoden van hypoglycemie
- Aantal en soort ernstige bijwerkingen
- Aantal en soort medicijngerelateerde bijwerkingen, bepaald door de onderzoeksarts

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Progressief verlies van de nierfunctie, geassocieerd met een toename van albuminurie, bij niet-diabetische patiënten met een nierziekte is een groot probleem, wat ondanks behandeling met RAAS-remmers optreedt. Om deze reden is onderzoek naar nieuwe behandelingen om albuminurie en nierfunctieverlies te beperken noodzakelijk.

Dapagliflozine is een natrium-glucose-cotransporter 2-remmer (SGLT2 inhibitor) die de reabsorptie van glucose en natrium in de proximale tubulus remt. Dit zorgt onder andere voor een toename van natriurese. Deze toename van natriurese resulteert in de normalisatie van het tubuloglomerulaire feedback mechanisme, met als gevolg een afname van de intra-glomerulaire druk, wat wordt weerspiegeld door een acute daling in eGFR en albuminurie na enkele weken therapie.

Het is bekend dat intra-glomerulaire hypertensie een rol speelt bij het ontstaan en/of de progressie van verschillende niet-diabetische nefropathieën, zoals Focale segmentale glomerulosclerose (FSGS) en Obesitas-gerelateerde nierziekte. Om die reden verwachten wij dat ook bij niet-diabetische patiënten met proteïnurie, die een verhoogd risico hebben op progressief nierfunctieverlies, een acute daling in eGFR en albuminurie optreedt na het starten van dapagliflozine, als gevolg van glucose-onafhankelijke hemodynamische veranderingen.

Doel van het onderzoek

Belangrijkste studiedoel:

- Onderzoeken of behandeling met dapagliflozine gedurende 6 weken leidt tot een verandering in 24-uurs proteïnurie vanaf baseline, vergeleken met behandeling met placebo voor 6 weken, in een groep patiënten met niet-diabetische nierziekte en proteïnurie > 500 mg/dag die een stabiele dosis ACE-remmers of Angiotensine-receptor-antagonisten innemen.

Overige studiedoelen:

- Onderzoeken wat de effecten zijn van dapagliflozine 10 mg/dag vergeleken met placebo op GFR, gemeten d.m.v. iohexol-klaring
- Onderzoeken wat de effecten zijn van dapagliflozine 10 mg/dag vergeleken met placebo op de systolische- en diastolische bloeddruk
- Onderzoeken wat de effecten zijn van dapagliflozine 10 mg/dag vergeleken met placebo op het gewicht
- Onderzoeken wat de effecten zijn van dapagliflozine 10 mg/dag vergeleken met placebo met betrekking tot bepaalde geselecteerde biomarkers/neurohormonen:
 - o Hormonen in plasma en urine die betrekking hebben op het RAAS-systeem
 - o Verschillende natriuretische peptiden (ANP, BNP)

- o Adenosine (urine)
- o Co-peptine
- o Immunoglobuline G (uit plasma en urine)
- Het onderzoeken van de veiligheid van dapagliflozine therapie vergeleken met placebo bij deze doelgroep, door o.a. te kijken naar het aantal hypoglycemische epidosen en door de serieuze bijwerkingen in beeld te brengen.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, dubbelblinde cross-over trial, waarbij deelnemers die voldoen aan de studiecriteria willekeurig worden toegewezen aan één van de twee volgende behandeltrajecten: placebo-dapagliflozine of dapagliflozine-placebo. Elke behandelperiode duurt 6 weken gevolgd door een wash-out periode van 6 weken, om cross-over effecten te voorkomen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Dapagliflozine éénmaal daags 10mg/dag versus placebo éénmaal daags. De tablet moet in de ochtend worden ingenomen.

Inschatting van belasting en risico

Deelnemende patiënten dienen, naast hun normale bezoek aan de specialist, ongeveer acht maal (in een studieperiode van 24-29 weken) naar de polikliniek te komen voor studiegerelateerde zaken, zoals een klinische beoordeling. Patiënten zijn nuchter als ze komen voor een venapunctie, waarbij steeds ca. 20ml bloed wordt afgenomen voor routine bloedtesten (9x venapunctie, totaal ca. 180ml). Vijf maal, aan het begin en het einde van een behandelperiode en aan het eind van de wash-out periode, wordt de nierfunctie gemeten met niet-radioactieve iohexol injecties, waarbij ongeveer 24ml bloed per keer wordt afgenomen plus 20ml bloed voor het o.a. het meten van de hormonen. Daarnaast worden aan het eind van de studieperiode 9 bloedsamples genomen (van 1ml) voor de dapagliflozine PK-analyse.

Patiënten dienen vóór bezoek aan het ziekenhuis 24-uurs urine te verzamelen.

Patiënten krijgen hun vervoerskosten vergoed. Deelname is vrijwillig, er zijn geen directe voordelen voor de patiënt om deel te nemen aan de studie.

Patiënten krijgen geen voorrang voor de behandeling van andere aandoeningen in het ziekenhuis gedurende de studie.

Er zijn minimale risico's voor de patiënt om deel te nemen aan de studie, zoals het risico op het ontwikkelen van een urineweginfectie.

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
- Proteïnurie van > 500mg/g en * 3500 mg/g in 24-uurs urine
- eGFR * 25 mL/min/1.73m²
- Stabiele dosering van een ACE-remmer of Angiotensine receptor antagonist voor ten minste 4 weken vóór start van de randomisatie
- Mensen die het informed consent willen tekenen
- Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten een geaccepteerde anti-conceptie methode gebruiken, om het risico op het ontstaan van een zwangerschap te minimaliseren gedurende

de studie tot 4 weken na de inname van het laatste studiegerelateerd medicijn.

- Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen een negatieve zwangerschapstest te hebben (negatieve serum- of urine test) 0 tot 72 uur vóór de toediening van een studiegerelateerd medicijn.
- Vrouwen mogen geen borstvoeding geven

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Mensen met type 1 of type 2 diabetes mellitus
- Een urine-eiwit excretie van > 3500 mg/dag
- Perifere vasculaire ziekten
- Gediagnosticeerd met: een autosomaal dominante polycysteuze nierziekte of een autosomaal recessieve polycysteuze nierziekte, lupus nefritis, of ANCA-geassocieerde vasculitis
- Indicatie voor behandeling met immunosuppressiva, volgens het oordeel van de behandelend arts
- Deelnemers die in de 6 maanden voorafgaand aan de studie nog voor primaire of secundaire nierziekten zijn behandeld met cytotoxische middelen, immunosuppressieve therapie, of andere vormen van immunotherapie
- Een actieve maligniteit, afgezien van een behandeld plaveiselcelcarcinoom of basaalceldcarcinoom van de huid
- Het hebben van een aandoening of ziekte, of het gebruiken van een medicijn, wat invloed kan hebben op de absorptie, distributie, het metabolisme, of de excretie van een van de studiegerelateerde medicijnen, waaronder (maar niet gelimiteerd tot) het volgende:
 - o Een actieve inflammatoire darmziekte in de laatste 6 maanden
 - o Een grote operatieve ingreep betreffende het maag-darmstelsel, zoals een maagresectie, een gastro-enterostomie of een darmresectie.
 - o Een ulcus van de maag of het duodenum, of rectaal bloedverlies in de laatste 6 maanden
 - o Pancreatitis of pancreasletsel in de laatste 6 maanden
 - o Aanwijzingen voor een leverfunctiestoornis, zoals één van de volgende afwijkingen: ALT of AST-waarden 3x boven de normaalwaarden op het moment van screening, een hepatische encefalopathie, oesofagus varices, of een portocavale shunt in de voorgeschiedenis.
 - o Een mogelijke obstructie van de urinewegen of moeite met urineren op het moment van screening.
- Contra-indicaties voor dapagliflozine of een overgevoeligheid voor dapagliflozine
- Contra-indicaties voor jodium houdend contrastvloeistof of overgevoeligheid hiervoor
- Een verhoogd risico op dehydratie of hypovolumie wat invloed kan hebben op de beoordeling van de effectiviteit of de veiligheid
- Deelname aan een klinisch onderzoek in de 3 maanden voorafgaand aan de eerste gift van het studiegerelateerde medicijn
- 400ml of meer bloedverlies in de 8 weken voorafgaand aan de eerste gift van het studiegerelateerde medicijn.
- Een voorgeschiedenis van drugs- of alcoholmisbruik in de 12 maanden voorafgaand aan de eerste gift van het studiegerelateerde medicijn, of tijdens de screening vergaarde

aanvullende diagnostiek wijzend op dergelijk misbruik.

- Mensen die moeite hebben met therapietrouw of die het studie protocol niet willen naleven.
- Het hebben van een medische aandoening of ziekte waardoor deelname aan de studie kan leiden tot een verhoogd risico, of waardoor het voldoen aan de studie-eisen of het afmaken van de studie bemoeilijkt wordt.
- Zwangerschap of het geven van borstvoeding
- Vrouwen in de vruchtbare levensfase die een kinderwens hebben of geen anti-conceptiemiddelen willen gebruiken gedurende de studieperiode tot aan 4 weken na de laatste gift van een studiegerelateerd medicijn

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	22-11-2017
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Farxiga
Generieke naam:	Dapagliflozine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-07-2017

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-09-2017

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-12-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-03-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-06-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-10-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-02-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-03-2019

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	EUCTR2017-001090-16-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03190694
CCMO	NL61865.042.17