

Behandeling van microalbuminurie gedurende 24 weken bij patienten met of zonder type 2 diabetes of hypertensie

Gepubliceerd: 01-09-2021 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

Om de albuminurie-verlagende effecten van dapagliflozine te beoordelen bij personen met en zonder diabetes of hypertensie en aanhoudende verhoogde albuminurie.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON50643

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TIMOTHY

Aandoening

- Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)
- Nefropathieën

Synoniemen aandoening

beginnend nierfalen, microalbuminurie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

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

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: albuminurie, chronisch nierfalen, microalbuminurie, sglT2 remmers

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Verandering in albuminurie na 24 weken ten opzichte van de baseline meeting

Secundaire uitkomstmaten

Veranderingen ten opzichte van de baseline meeting in:

- Systolische / diastolische bloeddruk
- Lichaamsgewicht
- HbA1c
- eGFR
- Aantal patiënten met $\geq 30\%$, 40% , 50% reductie in UACR vanaf baseline in week

24

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Gedurende de laatste drie decennia is aangetoond dat verhoogde albuminurie relatief vaak voorkomt in de algemene bevolking (5-9%) en onafhankelijk is geassocieerd met een slechte cardiovasculaire en renale prognose.

Geneesmiddelen waarvan bewezen is dat ze nier- en cardiovasculair beschermen, zoals ACE-remmers en angiotensine-II receptorblokkers (ARB's), verminderen albuminurie. Klinische praktijkrichtlijnen bevelen ACE-remmers en ARB's aan om de bloeddrukcontrole te optimaliseren en albuminurie te verminderen bij patiënten met hypertensie en diabetes. Hoewel ACE-remmers en ARB's albuminurie met ongeveer 30% verminderen, wordt albuminurie niet bij alle personen optimaal onder controle gehouden en blijft hoge albuminurie bestaan **bij een aanzienlijk deel van de personen. Bovendien zijn er bij personen met verhoogde albuminurie maar zonder diabetes of hypertensie (geïsoleerde albuminurie) geen door richtlijnen aanbevolen therapieën beschikbaar om albuminurie te

verminderen, ondanks het feit dat personen met geïsoleerde albuminurie een verhoogd risico lopen op progressief verlies van nier- of cardiovasculaire functie. Om de cardiovasculaire en renale prognose verder te optimaliseren, zijn aanvullende behandelingen die albuminurie verminderen wenselijk voor patiënten met geïsoleerde albuminurie en voor patiënten met diabetes of hypertensie en aanhoudende albuminurie ondanks behandeling met ACEi of ARB.

Sodium Glucose co Transporter 2 (SGLT2) remmers verlagen de bloeddruk, het lichaamsgewicht en albuminurie. Belangrijk is dat deze middelen ook de cardiovasculaire en renale uitkomststrisico's verminderen in grote cardiovasculaire uitkomststudies bij patiënten met type 2 diabetes. Bovendien meldde de DAPA-CKD-studie dat dapagliflozine ook het risico op nierfalen en hartfalen verminderde, evenals op mortaliteit bij patiënten met chronische nierziekte met en zonder type 2-diabetes. In hoeverre SGLT2i ook effect tonen bij een brede groep individuen met en zonder type 2 diabetes of hypertensie in eerdere stadia van nierziekte dan gerekruteerd in de DAPA-CKD-studie is niet bekend. Dit is klinisch belangrijk om op te merken, aangezien is aangetoond dat vroege interventie in het beloop van CKD effectiever is in het uitstellen van de tijd tot dialyse in vergelijking met interventie in gevorderde stadia van de ziekte (Schievink et al. DOM 2016).

Doel van het onderzoek

Om de albuminurie-verlagende effecten van dapagliflozine te beoordelen bij personen met en zonder diabetes of hypertensie en aanhoudende verhoogde albuminurie.

Onderzoeksopzet

Het TIMOTHY-onderzoek bestaat uit een screeningsperiode, een dubbelblinde behandelperiode en een follow-up periode. Potentiële in aanmerking komende deelnemers zullen worden geworven via huisartsen of via een bevolkingsonderzoeksprogramma voor verhoogde albuminurie en risicofactoren voor progressieve chronische nierziekte en hart- en vaatziekten.

Proefpersonen met type 2-diabetes of hypertensie moeten gedurende ten minste 6 weken voorafgaand aan het screeningsbezoek een stabiele dosis (geen veranderingen in dosis of type geneesmiddel) van ACEis of ARB's krijgen om in aanmerking te komen voor het randomisatie bezoek. Deze proefpersonen zullen hun stabiele doses van in de handel verkrijgbare ACEis of ARB's behouden. ACEi of ARB's zijn volgens klinische praktijkrichtlijnen niet vereist voor personen zonder diabetes type 2 of hypertensie.

Het randomisatiebezoek vindt plaats 2 weken na het screeningsbezoek van de proefpersoon. De deelnemers zullen in een verhouding van 1:1 worden toegewezen aan dubbelblinde behandeling met dapagliflozine 10 mg/d of een gematchte

placebo. Tijdens het randomisatiebezoek zullen drie opeenvolgende urinemonsters op de eerste ochtend worden verzameld en bloedmonsters worden genomen voor klinisch-chemische metingen.

Vervolgbezoeken vinden plaats na 2 weken, 8 weken, 16 weken en 24 weken. Bij elk bezoek wordt de deelnemers gevraagd om 2 urinemonsters op de eerste ochtend te verzamelen voor beoordeling van UACR. Vitale functies (d.w.z. bloeddruk en lichaamsgewicht) en bijwerkingen zullen bij elk bezoek worden geregistreerd en er zal een bloedmonster worden genomen voor klinische chemiebeoordeling. Bloed en urine zullen worden opgeslagen voor toekomstige biomarkerstudies.

De studiemedicatie zal in week 24 worden stopgezet en de patiënten zullen doorgaan in een wash-outperiode van 4 weken om de effecten van het geneesmiddel te beoordelen. Deelnemers wordt gevraagd om na 4 weken drie opeenvolgende urinemonsters op de eerste ochtend te verzamelen en de polikliniek te bezoeken waar bloedmonsters zullen worden genomen voor klinisch-chemische metingen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Dapagliflozine 10 mg/dag gedurende 24 weken is de interventie

Inschatting van belasting en risico

Bijwerkingen kunnen optreden als gevolg van de onderzoeksmedicatie. Een allergische reactie kan optreden als gevolg van de onderzoeksmedicatie. Als gevolg van de venapunctie kunnen proefpersonen lichte pijn, lokale irritatie, bloeding of blauwe plekken op de prikplaats ervaren. Er is een kleine kans op een licht gevoel in het hoofd en/of flauwvallen. In zeldzame gevallen kan de prikplaats ook geïnfecteerd raken of kunnen zenuwen beschadigd raken. Van patiënten wordt verwacht dat zij gedurende 28 weken de instructies van de onderzoekers willen opvolgen voor zover nodig vanuit het onderzoek.

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 45 tot 80 jaar
- Persistent urinair albumine:creatinine-ratio (UACR) $\geq 2,5$ mg/mmol (~ 25 mg/g)
- Bereid om informed consent te ondertekenen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Diagnose van type 1 diabetes mellitus
- eGFR < 25 ml/min/1.73m²
- UACR > 3500 mg/g
- Gelijktijdige behandeling met SGLT2-remmer
- Immunosuppressieve therapie krijgen binnen 6 maanden voorafgaand aan deelname
- Geschiedenis van diabetische ketoacidose
- Actieve maligniteit behoudens behandeld plaveiselcel- of basaalcelcarcinoom van de huid.
- Het starten of veranderen van de dosis van interventies in het renine-angiotensine-aldosteronsysteem, diuretica, GLP-1-receptoragonisten

binnen 6 weken na screening is niet toegestaan.

- Elke medicatie, chirurgische of medische aandoening die de absorptie, distributie, metabolisme of uitscheiding van medicijnen significant zou kunnen veranderen, inclusief maar niet beperkt tot een van de volgende:
 - o Geschiedenis van actieve inflammatoire darmziekte in de afgelopen zes maanden;
 - o Grote operaties van het maagdarmkanaal, zoals gastrectomie, gastro-enterostomie of darmresectie;
 - o Gastro-intestinale ulcera en/of gastro-intestinale of rectale bloedingen in de afgelopen zes maanden;
 - o Pancreasletsel of pancreatitis in de afgelopen zes maanden;
 - o Bewijs van leverziekte zoals bepaald door een van de volgende: ALT- of AST-waarden van meer dan 3x ULN bij het screeningsbezoek, een voorgeschiedenis van hepatische encefalopathie, een voorgeschiedenis van slokdarmvarices of een voorgeschiedenis van portocavale shunt;
 - o Bewijs van urinewegobstructie of moeite met plassen bij screening
- Voorgeschiedenis van ernstige overgevoeligheid of contra-indicaties voor dapagliflozine
- Proefpersonen die, naar de beoordeling van de onderzoeker, een risico lopen op uitdroging of volumedepletie die de interpretatie van werkzaamheids- of veiligheidsgegevens kunnen beïnvloeden
- Deelname aan een klinische interventiestudie binnen 3 maanden voorafgaand aan de eerste dosering.
- Geschiedenis van drugs- of alcoholmisbruik binnen de 12 maanden voorafgaand aan dosering, of bewijs van dergelijk misbruik zoals aangegeven door de laboratoriumtests die tijdens de screening zijn uitgevoerd.
- Geschiedenis van niet-naleving van medische regimes of onwil om het onderzoeksprotocol na te leven.
- 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 de patiënt ervan weerhoudt om te voldoen aan de vereisten van het onderzoek of het onderzoek af te ronden .
- Zwangerschap of borstvoeding

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind

Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	15-02-2022
Aantal proefpersonen:	340
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:	01-09-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-01-2022
Soort:	Eerste indiening
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	EUCTR2021-004073-31-NL
CCMO	NL78752.042.21

Resultaten

Einddatum onderzoek: 02-02-2023

Datum resultaten gemeld: 26-07-2024

Datum eerste publicatie onderzoek

26-07-2024