

De perioperatieve renale en metabole uitkomsten na behandeling met natrium-glucose cotransporter-2 remmers in cardiale chirurgie - een open-label fase IV gerandomiseerde gecontroleerde studie.

Gepubliceerd: 27-09-2021 Laatste bijgewerkt: 05-04-2024

Te onderzoeken of preoperative gestart (7 dagen) en perioperatief gecontinueerd (tot dag 2 na de operatie) empagliflozine 10 mg (dagelijks) de acute nierschade-indicator "neutrophil gelatinase-associated lipocalin" (NGAL) op dag 2 na de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52118

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

De MERCURI studie

Aandoening

- Nieraandoeningen (excl. nefropathieën)

Synoniemen aandoening

acute nier schade, acuut nierfalen, cardio-chirurgie geassocieerde nierinsufficiëntie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Research Executive Agency (REA) namens de Europese Unie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: acute nierinsufficiëntie, cardiochirurgie, SGLT2 remmers

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Neutrophil gelatinase geassocieerd lipocalin (NGAL) concentratie in plasma.

Gemeten in de ochtend van postoperatieve dag 2 tussen 8:00 en 12:00.

Secundaire uitkomstmaten

- Neutrophil gelatinase geassocieerd lipocalin (NGAL) concentratie in plasma.
- Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1) in plasma.
- Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) gebaseerd op creatinine metingen.
- Bloed ketonen concentratie.
- Incidentie van keto-acidose gedefinieerd als combinatie van bloed ketone concentratie $>3\text{mmol/l}$ in combinatie met hoog-anion gap acidose $([\text{Na}^+]-[\text{Cl}^-]-[\text{HCO}_3^-]>12)$
- Piek en gemiddeld bloed glucose concentraties tijdens operatie en in de postoperatieve periode, gemeten als onderdeel van standaard zorg.
- Incidentie van hypoglycemie gedefinieerd als bloed glucose concentratie $<4\text{mmol/l}$

Meetmomenten:

Voor NGAL, KIM-1, ketonen en incidentie keto-acidose:

Dag van de operatie:

- Voor de start van operatie (na plaatsing van arteriële lijn)
- Op moment van start hartlongmachine (+/- 20 min)
- Op moment van einde van hartlongmachine (+/- 20 min)
- Op moment van transport naar ICU (+/- 20 min)

Postoperatief

- Dagelijks gemeten in de ochtend tussen 8:00 en 12:00 dagen tot postoperatieve dag 2.

Voor eGFR (creatinine)

- Dagelijks gemeten in de ochtend tussen 8:00 en 12:00 dagen tot postoperatieve dag 4.

Voor piek en gemiddelde glycemie en incidentie van hypoglycemie

- op elk gemeten moment tussen start van operatie en einde van de studie postoperatieve dag 4, als onderdeel van routine zorg.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Acute nierinsufficiëntie is een van de meest voorkomende complicaties na cardio-chirurgie. The nieuwe antidiabetes therapy, sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) remmers hebben nierbeschermende eigenschappen en hebben aangetoond acute nierinsufficiëntie te kunnen verminderen in grote cardiovasculaire uitkomst studies in patiënten met diabetes mellitus type 2. Deze studie heeft als doel om aan te onderzoeken of SGLT2 remmers ook kunnen

beschermen tegen acute nier schade na cardiochirurgie.

Doel van het onderzoek

Te onderzoeken of preoperative gestart (7 dagen) en perioperatief gecontinueerd (tot dag 2 na de operatie) empagliflozine 10 mg (dagelijks) de acute nierschade-indicator "neutrophil gelatinase-associated lipocalin" (NGAL) op dag 2 na de operatie kan verminderen in patiënten die cardiochirurgie met een hartlong-machine ondergaan.

Onderzoeksopzet

Single-center, open-label, parallel-groep, gestratificeerde (op basis van diabetes mellitus type 2, 50%-50%), gebalanceerde (1:1), gerandomiseerde, gecontroleerde (standaard zorg/geen interventie) fase IV klinische studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten in de interventie groep krijgen dagelijks 1 tablet 10 mg empagliflozine vanaf 7 dagen voor de operatie, zij nemen tevens een tablet op de dag van de operatie en de eerste twee dagen na de operatie. Patiënten in de controle groep wordt krijgen standaard perioperatieve zorg.

Inschatting van belasting en risico

Belasting onderzoek algemeen:

Voor het onderzoek word extra bloed afgenomen voor het bepalen van het effect van de interventie. Alle bloedafnames vallen echter samen met momenten van bloedafname die onderdeel zijn van de standaard perioperatieve zorg. Er vinden zodoende geen extra puncties plaats in kader van het onderzoek. Wel wordt er dus extra bloed afgenomen. Totaal extra bloed dat wordt afgenomen voor studie doeleinden: 28 ml.

Belasting interventie gebonden:

Patiënten in de controle groep krijgen standaard perioperatieve zorg.

Patiënten in de interventie groep krijgen dagelijks 1 tablet 10 mg empagliflozine vanaf 7 dagen voor de operatie, zij nemen tevens een tablet op de dag van de operatie en de eerste twee dagen na de operatie. Proefpersonen in de interventiegroep hebben een risico op bijwerkingen van het middel empagliflozine, echter deze zijn zeldzaam. Potentiële proefpersonen worden geïnformeerd over de volgende bijwerkingen. Urine weg infecties, euglycemische ketoacidose: een verlaging van de pH in het bloed door de aanmaak van ketonen, hypoglycemie in geval van combinatie met andere glucose verlagende middelen. Wat betreft de bijwerkingen voor de interventiegroep:

- urine weg infecties: deze komen doorgaans voor bij langdurige toediening van SGLT2 remmers, in dit onderzoek worden deze middelen slechts maximaal 10 dagen

toegediend. Bovendien zijn deze infectie eenvoudig te behandelen.

- hypoglycemie: patiënten zonder diabetes blijken uit eerder onderzoek geen risico hierop te hebben. Patiënten met diabetes mellitus type 2 krijgen een geïndividualiseerde aanpassing van hun medicatie. Het bloedsuiker wordt in alle deelnemende patiënten gemonitord, conform standaard perioperatieve cardiochirurgische zorg.

- euglycemische ketoacidose: een verlaging van de pH in het bloed door de aanmaak van ketonen. Deze bijwerking is beschreven in patiënten met diabetes mellitus en een (relatief) insuline tekort. De patiënten zonder diabetes blijken uit eerder onderzoek geen risico hierop te hebben. Wij monitoren gedurende het hele onderzoek alle patiënten op zowel glucose als ketonen en het voorkomen van metabole acidose. Mocht deze bijwerking optreden zullen we deze patiënten behandelen met een glucose-insuline infusie, die de aanmaak ketonen remt.

Er zijn goede aanwijzingen dat SGLT2 remmers een nier beschermende werking hebben. Acute nierinsufficiëntie is een veelvoorkomende complicatie van cardio-chirurgie. Onze hypothese is daarom dat de proefpersonen in de interventiegroep beschermd worden tegen deze nierschade. Bovendien zullen de resultaten van dit onderzoek op termijn kunnen leiden tot verbetering van de zorg en bescherming van meer patiënten die cardio-chirurgie ondergaan. Het bijwerkingen profiel van empagliflozine is gunstig en proefpersonen worden goed gemonitord in dit onderzoek. Daarom schatten wij in dat de risico's en belasting van deelname in een gunstige verhouding staan tot de beoogde resultaten.

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)

- 18 tot 90 jaar oud (inclusief)
- Electieve cardio-chirurgie met hartlongmachine.
- Afgegeven informed consent

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Huidige behandeling met SGLT2 remmers.
- Type 1 Diabetes Mellitus
- BMI < 25 voor mensen met type 2 diabetes.
- Verminderde nierfunctie met eGFR < 30 ml/min.
- Systolische bloeddruk < 100 mmHg op moment van inclusie.
- Spoed operatie gedefinieerd als operatie genoodzaakt voor medische redenen binnen 7 dagen. (i.e. *S1-4* spoedclassificatie binnen het Amsterdam UMC.
- Potentieel vruchtbare vrouwen die mogelijks zwanger zijn, borstvoeding geven of van plan zijn zwanger te worden of geen voorbehoedsmiddelen gebruiken.
- Bekende of vermoedde allergie voor het studiemiddel of voor een binnen de zelfde medicijnklasse.

Onderzoekopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	21-03-2022
Aantal proefpersonen:	80
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Jardiance
Generieke naam:	empagliflozine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-09-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-10-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)

Kamer G4-214
Postbus 22660
1100 DD Amsterdam
020 566 7389
mecamc@amsterdamumc.nl

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	EUCTR2021-003172-13-NL
CCMO	NL78156.018.21
Ander register	NL9561