

Dasatinib en quercetine, een combinatie van senolytica om fibrotische non-alcoholische levervetting te behandelen

Gepubliceerd: 17-02-2023 Laatste bijgewerkt: 09-11-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-517593-21-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het onderzoeken van het effect van oraal dasatinib plus quercetine op leverfibrose zoals beoordeeld door histologie bij personen...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON53809

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Truth studie

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

Leververvetting met fibrose, Non-Alcoholic Fatty Liver Disease met fibrose

Aandoening

NAFLD met leverfibrose

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: vasculaire geneeskunde

Overige ondersteuning: ZONMW

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Dasatinib, NAFLD, Quercetine, senesce cellen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire doel is het onderzoeken van het effect van dasatinib plus quercetine op leverfibrose zoals histologisch beoordeeld bij personen met biopsie-bewezen NAFLD met fibrose door het uitvoeren van een dubbelblind gerandomiseerd gecontroleerd proof-of-principle onderzoek. Het primaire eindpunt is de binaire uitkomst verbetering van fibrose met ten minste 1 punt zonder verslechtering van fibrose en NAFLD-score op basis van histologie na 21 weken (ja/nee).

Secundaire uitkomstmaten

1. Het onderzoeken van het effect van dasatinib plus quercetine op levergerelateerde histologische parameters en hoge
 - gemiddeld aantal senescente cellen baseline vs einde van de behandeling (week 21).
 - percentage patiënten met omkering van NAFLD en geen verslechtering van fibrose (week 21).
 - verschillen in hepatische genexpressie (bepaald door RNA seq) baseline vs. einde van de behandeling (week 21).

- verschillen in NAFLD-activiteitsscore (NAS) baseline vs. einde van de behandeling (week 21).
- activiteitscomponent van NAFLD met behulp van de steatose-activiteit-fibrose (SAF) score baseline vs einde van de behandeling (week 21).
- Verschil in Epos score op basis van histologie baseline vs einde van de behandeling (week 21)

2. Het onderzoeken van het effect van dasatinib plus quercetine op biomarkers van NAFLD aan de hand van de:

- Fibrose-4 score (Fib-4 score) en NAFLD Fibrosis Score (NFS) baseline vs einde van de behandeling (week 21).
- circulerende leverenzymen en synthesefunctie (bv. ALT, AST en γ GT, albumine, INR) baseline vs. einde van de behandeling (week 21).
- leverstijfheid en leversteatose (met gecontroleerde verzwakkingsparameter) met behulp van Fibroscan baseline vs einde van de behandeling (week 21).

3. Het onderzoeken van het effect van dasatinib plus quercetine op glucosemetabolisme gerelateerde parameters door de:

- geglycosyleerd hemoglobine type A1c (HbA1c), nuchtere plasmaglucose (FPG), nuchtere insuline en glucagon baseline vs einde behandeling (week 21).
- Homeostatic model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) baseline vs einde van de behandeling (week 21).
- glucose dagcurve (Freestyle libre)

4. Het onderzoeken van het effect van dasatinib plus quercetine op door patiënten gerapporteerde uitkomsten, onder andere door:

- RAND-36 en EQ-5D-5L: fysieke en mentale component samenvatting scores en scores op de individuele subdomeinen: Fysiek functioneren, dagelijks functioneren, lichamelijke pijn, algemene gezondheid, vitaliteit, sociaal functioneren en rol emotionele en mentale gezondheid, baseline vs einde behandeling (week 21).

5. Het onderzoeken van de veiligheid van dasatinib plus quercetine zoals beoordeeld door:

- Aantal treatment-emergent adverse events tijdens de studie, tijdens de studie.
- Aantal behandelingsemergente myelosuppressie, tijdens het onderzoek.
- Aantal door de behandeling veroorzaakte infecties tijdens het onderzoek.
- Aantal patiënten dat de behandeling stopzette wegens gastro-intestinale bijwerkingen tijdens het onderzoek.

6. Het onderzoeken van het effect van dasatinib plus quercetine op:

- Pols, bloeddruk en ECG, baseline vs einde van de behandeling (week 21).
- Lichamelijk onderzoek, baseline vs einde van de behandeling (week 21).
- Hematologie (hemoglobine, trombocyten, erytrocyten, leukocyten, differentieel aantal), tijdens de proef.
- Biochemie (creatinine, creatininefosfokinase, ureum, bilirubine (totaal),

alkalische fosfatase, ferritine, natrium, kalium, calcium), tijdens het onderzoek

- Compositie fecale microbiom (ochtendontlasting en galzouten)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Niet-alcoholische vetleverziekte (NAFLD) treft naar schatting ongeveer 25-30% van de bevolking in westerse landen en is nu wereldwijd de belangrijkste oorzaak van chronische leverziekten. NAFLD is een progressieve leverziekte en ongeveer 30% van de mensen ontwikkelt zich van eenvoudige steatose tot niet-alcoholische steatohepatitis (NASH), die zich verder kan ontwikkelen tot cirrose en hepatocellulair carcinoom. In Nederland hebben naar schatting 2,5 miljoen mensen NAFLD. Men denkt dat dit aantal de komende 10 jaar met 50% zal toenemen. Dit is vooral te wijten aan de toenemende prevalentie van obesitas en diabetes type 2, en aan de vergrijzing van de bevolking, die de belangrijkste oorzaken van NAFLD zijn. Onafhankelijk van andere cardiometabole ziekten zijn hart- en vaatziekten de belangrijkste doodsoorzaak bij personen met NAFLD, gevolgd door extrahepatische maligniteiten en levergerelateerde complicaties. NAFLD leidt tot hoge kosten voor de gezondheidszorg en economische verliezen, en een verminderde gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit.

Het wordt nu algemeen aanvaard dat leverfibrose een gevolg is van leverschade ten gevolge van NAFLD en een belangrijke voorspeller is van lever gerelateerde en algemene mortaliteit bij personen met NAFLD. Het proces van fibroseprogressie wordt niet volledig begrepen, en kan per individu sterk verschillen. Er zijn verschillende risicofactoren voor fibroseprogressie vastgesteld, waaronder leeftijd, hypertensie, zwaarlijvigheid en diabetes type 2. Tot op heden is er geen behandeling beschikbaar die succesvol is gebleken tegen leverfibrose. De enige therapeutische opties die momenteel beschikbaar zijn, zijn daarom veranderingen in dieet en levensstijl en beheersing van bijkomende metabole ziekten. Helaas leidt dit onvermijdelijk tot polyfarmacie, waardoor de therapietrouw afneemt en het risico op bijwerkingen en interacties met andere geneesmiddelen toeneemt.

Recentelijk is celveroudering naar voren geschoven als een oorzakelijke factor bij de ontwikkeling en progressie van NAFLD en NAFLD-gerelateerde leverfibrose. Cellulaire senescence is een van de kenmerken van veroudering en wordt gedefinieerd als een stabiele stopzetting van de celcyclus gekoppeld aan specifieke fenotypische veranderingen. Senescente cellen scheiden een verzameling eiwitten af die het senescence-associated secretory phenotype

(SASP) wordt genoemd. Dit pro-inflammatoire secretoom stimuleert leeftijdsgebonden weefseldisfunctie. Interessant is dat metabole disregulatie cellulaire senescentie in de hand werkt in verschillende weefsels die betrokken zijn bij de pathogenese van NAFLD, zoals de lever, de pancreas en het vetweefsel, waardoor de metabole disregulatie verder wordt bestendigd. Van belang is dat cellulaire senescence kan worden aangepakt met senolytica. De combinatie van dasatinib, een door het EMA goedgekeurde tyrosinekinaseremmer, en het antioxidant quercetine, een flavonol dat in veel groenten en fruit voorkomt, ruimt met succes senescente cellen op. Recent onderzoek bij mensen en knaagdieren heeft aangetoond dat de weefselfunctie, inclusief het levermetabolisme, kan worden hersteld door senescente cellen op te ruimen met senolytica.

Gezien de rol van senescence in NAFLD-gerelateerde fibrose, zou dasatinib plus quercetine een interessante therapeutische interventie kunnen zijn om te voldoen aan de grote on vervulde klinische behoefte voor NAFLD. Belangrijk is dat dasatinib en quercetine een sterk veiligheidsprofiel op lange termijn hebben. Daarom willen we een dubbelblinde, gerandomiseerde en gecontroleerde proof-of-principle studie uitvoeren waarin patiënten met NAFLD-gerelateerde leverfibrose zullen worden behandeld met dasatinib plus quercetine. De behandeling zal intermitterend zijn (drie dagen per week gedurende drie weken), gevolgd door een medicatievrije periode van vier weken. Deze behandelingscyclus zal driemaal worden herhaald.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-517593-21-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het onderzoeken van het effect van oraal dasatinib plus quercetine op leverfibrose zoals beoordeeld door histologie bij personen met biopsie-bewezen NAFLD met fibrose door het uitvoeren van een dubbelblinde gerandomiseerde gecontroleerde proof-of-principle studie. Het primaire eindpunt is de binaire uitkomst verbetering van fibrose met ten minste 1 punt zonder verslechtering van fibrose en NAFLD-score op basis van histologie na 21 weken (ja/nee).

Onderzoeksopzet

Dubbelblinde gerandomiseerde placebo gecontroleerde proof-of-principle studie waarin 30 patiënten met fibrotische NAFLD drie dagen per week met tussenpozen dasatinib plus quercetine zullen gebruiken gedurende drie weken, gevolgd door een medicatievrije periode van vier weken. Deze behandelingscyclus zal driemaal worden herhaald en dus in totaal 21 weken duren.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Intermitterende orale toediening van een combinatie van Quercetine en Dasatinib danwel placebo. Toedieningsschema (totaal 21 weken): 3 weken lang: 3 dagen per week een dagelijkse dosering van 1000 mg Quercetine +100 mg Dasatinib, danwel een placebo. Dit wordt gevolgd door een medicatievrije periode van 4 weken Deze cyclus zal 3 maal herhaald worden.

Inschatting van belasting en risico

Met de hulp van de Nederlandse Leverpatienten Vereniging (NLV, directeur drs J. Willemse) hebben wij geschat dat de totale studielast in evenwicht is met de potentiële risico's en voordelen van deelname voor patiënten met een leverziekte aan deze studie. Niettemin kan de studie als uitgebreid en invasief voor de deelnemers worden beschouwd vanwege de volgende procedures:

1. Leverbiopsie: Deelnemers aan de studie zullen een leverbiopsie ondergaan aan het eind van de studie (of op de basislijn als er binnen zes maanden voor de start geen biopsie op de basislijn is verricht), omdat een Fibroscan, MRI of echografie, hoewel niet-invasief, inferieur zijn voor de nauwkeurige diagnose en daarom niet worden gebruikt in klinische studies voor primaire eindpunten¹ Hoewel een leverbiopsie een invasieve procedure is, blijft het de gouden standaard voor de diagnose van NAFLD en is daarom vereist voor de interpretatie van de resultaten.

Aangezien de personen worden gerekruteerd via onze polikliniek voor NAFLD, is er vaak al een leverbiopsie uitgevoerd. Daarom is voor dit onderzoek slechts één extra biopsie nodig. Leverbiopsieën worden uitgevoerd na geïnformeerde toestemming, via de afdeling interventieradiologie of gastro-enterologie van het AMC voor een echogeleide leverbiopsie om de histologie van NAFLD/NASH te beoordelen. Aangezien een ervaren hepatoloog of interventieradioloog de leverbiopsie zal uitvoeren, zal het risico op complicaties zeer laag zijn (<0,1%) en bestaat het voornamelijk uit bloedingen op de biopsieplekken (zie METC 2017_311, 2019_61 en 2022_236). Bloedingsstoornissen zijn daarom een exclusie criterium.

2. Veiligheid en verdraagbaarheid: Een mogelijke valkuil is de veiligheid en verdraagbaarheid van het senolytische geneesmiddel. Intermitterende behandeling met dasatinib plus quercetine heeft echter een uitzonderlijk goed veiligheidsprofiel. Wereldwijd zijn honderden mensen ingeschreven in klinische studies met dasatinib plus quercetine (Tabel 2, pagina 25-26) voor een verscheidenheid aan aandoeningen, zonder dat er tot nu toe sprake is geweest van ernstige of ernstige bijwerkingen. Dasatinib alleen is in de EU goedgekeurd als receptgeneesmiddel voor verschillende vormen van kanker en voor fibrotische ziekten (sclerodermie, progressieve systemische sclerose), meestal in doses van 100 mg/dag voor het leven. In tegenstelling tot andere tyrosinekinaseremmers gaat het gebruik van dasatinib niet gepaard met een verhoogd risico op hepatotoxiciteit. Onlangs werd de suggestie dat dasatinib in verband wordt gebracht met een verbeterd glucosemetabolisme en een verminderde behoefte aan

glucoseverlagende medicatie verder onderbouwd. Bijwerkingen van dasatinib zijn onder meer buikpijn, braken, diarree, pijn aan het bewegingsapparaat, vermoeidheid en myelosuppressie. Een andere bijwerking, die kan optreden na maandenlang continu gebruik, zijn perifeer oedeem en pleurale effusies. Belangrijk is dat een tweemaal daags dasatinib-regime, evenals een voorgeschiedenis van hart- of auto-immuunziekten, als predisponerende factoren worden vermoed. Om dergelijke risico's te minimaliseren zijn deze predisponerende factoren exclusiecriteria in de huidige RCT. Bovendien wordt pleurale effusie veroorzaakt door een mechanisme dat afhankelijk is van reactieve zuurstofsoorten (ROS). Belangrijk is dat deze neveneffecten omkeerbaar zijn. Bovendien heeft een recente studie aangetoond dat de verhoogde endotheliale permeabiliteit, die de bijwerkingen veroorzaakt, kan worden tegengegaan met antioxidanten zoals quercetine. Quercetine is dus niet alleen op zichzelf een senolytisch middel, maar de combinatie van dasatinib plus quercetine lijkt een zeer effectieve en veilige geneesmiddelencombinatie om leeftijdsgebonden ziekten selectief aan te pakken via een intermitterende behandelingsstrategie.

3. therapietrouw: In de afgelopen decennia heeft uitgebreid onderzoek belangrijk inzicht gegeven in de vele complexe factoren die bepalen hoe en waarom personen voorgeschreven geneesmiddelen innemen. De nadruk lag op de consumentenfactoren die verband houden met niet-naleving. Er is echter ook een groeiend besef dat factoren waarover de consument geen controle heeft, de therapietrouw kunnen beïnvloeden. Het wordt nu algemeen aanvaard dat communicatie in haar geheel van cruciaal belang is, en het wordt steeds meer aanvaard dat interventies om de therapietrouw te verbeteren zich meer in het algemeen moeten richten op de context van de patiënt en het gezondheidszorgsysteem. Patiëntgerichte zorg en gedeelde besluitvorming, samen met meer aandacht voor belemmeringen die doelwitten voor interventies kunnen zijn, staan centraal.

Met de inbreng van de NLV (Nederlandse Leverpatiënten Vereniging) creëerden wij een fundamentele basis om onze intermitterende behandelingsstrategie aantrekkelijk te maken en de therapietrouw te verhogen, vergelijkbaar met de behandelingsstrategie van eenmaal per week GLP-1 injecties of vitamine D suppletie. In dit verband was de NLV nauw betrokken bij de thans verworven ZONMW GGG subsidie (nummer 10140262110036) die financiering verschafte voor de uitvoering van deze TRUTH trial. De NLV vermeldde dat in de studie regelmatig contact met patiënten moet worden opgenomen om de personen eraan te herinneren hun medicatie in te nemen om de therapietrouw te vergroten. Als een persoon niet therapietrouw blijkt te zijn, zal de onderzoeker hem herinneren aan het belang van het opvolgen van de behandelingsinstructies. De therapietrouw van de proefproducten zal worden beoordeeld door personen te vragen naar gemiste doses en door het bijhouden van doseringsdagboeken. Informatie over therapietrouw en gemiste doses zal in het medisch dossier van de betrokkene worden opgenomen.

Al met al is de voorgestelde proef belangrijk omdat er momenteel geen

geregistreerde behandeling voor NAFLD bestaat. Bovendien hebben patiënten met NAFLD/NASH vaak cardiometabole comorbiditeit, wat kan leiden tot polyfarmacie met bijbehorende gezondheidsrisico's en niet-naleving. Senolytica kunnen met tussenpozen oraal worden toegediend, wat het risico van bijwerkingen en geneesmiddeleninteracties vermindert. Gezien het verlopen octrooi op dasatinib, zou het aanpakken van senescentie een veilige en innovatieve manier kunnen zijn om generieke en veilige medicatie te gebruiken om de progressieve stadia van NAFLD/NASH te keren.

Contactpersonen

Publiek

Selecteer

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105AZ
NL

Wetenschappelijk

Selecteer

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105AZ
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)

- Volwassen personen, leeftijd > 18 jaar
- NAFLD met fibrosisscore >2 volgens de Steatosis Activity and Fibrosis score, maar geen histologische diagnose van cirrose volgens de SAF fibrosisscore op een leverbiopsie die < 6 maanden voor de screening in de studie is uitgevoerd en tijdens de screeningsperiode door centrale lezing is bevestigd.
- Personen stemmen ermee in om na de behandeling een leverbiopsie te laten uitvoeren
- Gecompenseerde leverziekte met de volgende hematologische en biochemische criteria bij aanvang van de studie:
 - o ALAT <10x ULN
 - o Hemoglobine > 11 g/dL voor vrouwen en 12 g/dL voor mannen
 - o Witte bloedcellen (WBC) > 2,5 K/ μ L
 - o aantal neutrofielen > 1,5 K μ L
 - o Bloedplaatjes > 100 K/ μ L
 - o Totaal bilirubine <35 μ mol/L
 - o albumine >30 g/L
 - o TP >80% of INR <1,4
 - o serumcreatinine <1,3 mg/dL (mannen) of <1,1 mg/dL (vrouwen) of geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) > 60mL/min/1,73m²
- Een stabiel gewicht hebben sinds de leverbiopsie werd uitgevoerd, gedefinieerd als niet meer dan 5% verlies van het oorspronkelijke lichaamsgewicht.
- Proefpersonen moeten geïnformeerde toestemming kunnen geven

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Bewijs van een andere vorm van leverziekte
- Geschiedenis van aanhoudend overmatig alcoholgebruik: dagelijkse consumptie >30 g/dag (3 drankjes per dag) voor mannen en >20 g/dag (2 drankjes per dag) voor vrouwen
- Instabiele metabolische toestand: gewichtsverandering > 5 kg in de afgelopen drie maanden, diabetes met instabiele glykemische controle, invoering van een antidiabetisch of obesitasmedicijn; malabsorptieve of restrictieve bariatrische (gewichtsverlies) chirurgie in de afgelopen 6 maanden voorafgaand aan de screening.
- Bariatrische chirurgie
- Inname van geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij leversteatose veroorzaken, waaronder corticosteroiden, hoge doses oestrogenen, methotrexaat, tetracycline of amiodaron in de voorafgaande 6 maanden
- Significante systemische of ernstige ziekten anders dan leverziekten,

waaronder congestief hartfalen (klasse C en D van de AHA), onstabiele coronaire hartziekte, cerebrovasculaire ziekte, longziekte, nierfalen, orgaantransplantatie, ernstige psychiatrische ziekte, actieve maligniteit, gecompromitteerde immuniteit

- Zwangerschap/lactatie of het onvermogen zich te houden aan adequate anticonceptie bij vrouwen die zwanger kunnen worden.
- Body mass index (BMI) $>45 \text{ kg/m}^2$
- Type 1 diabetes
- Hemostasestoornissen of huidige behandeling met anticoagulantia
- Contra-indicatie voor leverbiopsie
- Voorgeschiedenis van en/of huidige hartritmestoornissen en/of een voorgeschiedenis van cardiovasculaire voorvallen, waaronder myocardinfarct, met uitzondering van patiënten met alleen goed gecontroleerde hypertensie
- QTc $>450 \text{ msec}$ op ECG
- Gebruik van voorgeschreven geneesmiddelen die afhankelijk zijn van CYP3A4 met een smal therapeutisch venster en sterke inductoren of remmers van CYP3A4
- Gebruik van H2-antagonisten en/of protonpompremmers

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	05-07-2023
Aantal proefpersonen:	33
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Sprycel
Generieke naam:	Dasatinib
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-02-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-05-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-08-2024
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	CTIS2024-517593-21-00
EudraCT	EUCTR2021-005859-37-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05506488
CCMO	NL82729.018.22