

Een fase 4, monocenter, prospectief, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd, dubbelblind, cross-over, mechanistisch interventie onderzoek naar de effecten van 4 weken Ertugliflozine (SGLT-2 remmer) behandeling op renale (corticale en medullaire) oxygenatie als beoordeeld op BOLD-MRI en renaal (corticaal en medullari) zuurstof verbruik als beoordeeld op PET-CT in patient met type 2 diabetes mellitus ten opzichte van gezonde controles.

Gepubliceerd: 01-11-2019 Laatste bijgewerkt: 09-04-2024

De SGLT-2 remmers zijn relatief nieuwe middelen in de behandeling van type 2 diabetes (T2DM) die de gekoppelde glucose-natrium reabsorptie in de proximale tubulus inhiberen. Deze middelen hebben pleiotrofe effecten die onafhankelijk van hun...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Glucosemetabolistestoornissen (incl. diabetes mellitus)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON55355

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Renaal zuurstof niveau en Consumptie, hemodynamiek, diabetes

Aandoening

- Glucosemetabolestoornissen (incl. diabetes mellitus)
- Nefropathieën
- Arteriosclerose, stenose, vaatinsufficiëntie en necrose

Synoniemen aandoening

Diabetes Mellitus type 2, Ouderdoms suikerziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Industrie, Merck Sharp & Dohme (MSD)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: BOLD-MRI, Diabetes, Renoprotectie, SGLT2

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het effect van 4 weken behandeling met SGLT-2 remmer Ertugliflozine 15mg QD op renale (corticale en medullary) oxygenatie zoals gemeten met BOLD-MRI

Secundaire uitkomstmaten

De belangrijkste secundaire uitkomstvariabelen zijn:

- Renale zuurstofconsumptie zoals gemeten met PET-CT met gebruik van ^{11}C -acetaat (compartment model k2)
- Renale hemodynamiek (GFR en ERPF); gemeten door de gouden standaard middels Iohexol en PAH-klaringstechniek.
- Berekende filtratiefraction (FF) en lokale filtratiefraction als gemeten met 'Dynamic Contrast Enhanced - MRI' (DCE-MRI)

- Geschatte glomerulaire druk (Pglo), weerstand van de afferente arteriole (Ra), en weerstand van de efferente arteriole (Re) (met gebruik van de Gomez formule en Iohexol/PAH verkregen parameters)
- Renale efficiëntie gemeten als natrium reabsorptie (TNa) gedeeld door zuurstof consumptie.
- Corticale bloeddorstroming gemeten door 'contrast-enhanced ultrasound' (CEUS)
- Renale arteriele bloeddorstroming gemeten door MRI (arterial spin labeling) en DCE-MRI
- 24-uurse natrium excretie na 2 dagen (acuut effect) en na 4 weken (chronisch effect)
- Renale tubulaire functie
 - o Iohexol-gecorrigeerde fractionele natrium excretie
 - o Urine osmolaliteit
 - o Urine pH
- Renale schademarkers, gemeten als
 - Urine albumine excretie in 24-uurs urineporties
- Verandering in inflammatoir profiel onderzocht door 'flow cytometry' en 'fluorescence activated cell sorting' (FACS)
- Verandering in plasma erythropoetine (EPO) niveau
- Veranderingen in plasma energie substraten zijnde glucose, vrije vetzuren, keton lichamen, en triglyceriden
- Insuline insuline sensitiviteit (OGIS, Matsuda Index) en beta-celfunctie (HOMA-B) gedurende een orale glucose tolerantie test (OGTT)
- Perifere insuline extractie en totale arteriele insuline extractie

(extractie x doorbloeding)

- Nuchter energie verbruik gemeten als resting energy expenditure (REE)

Exploratorieve Uitkomstmaten

De meest belangrijke exploratorieve uitkomstmaten zijn:

- * Antropometrie (lengte, gewicht, BMI, middel/heup omtrek, bio impedantie analyse)
- * Bloeddruk en pols
- * Markers van inflammatie (hs-CRP)
- * Arteriele stijfheid (pulse wave velocity analyse; SphygmoCor®)
- * Systemische hemodynamiek gemeten middels vinger photoplethysmografie (NexFin®)
- * Autonome zenuwstelsel activiteit gemeten als hartslag variabiliteit
- * Extracellulair volume gemeten middels bioimpedantie spectroscopie (BIS) en continue iohexol infusie
- * RAAS componenten (plasma renine, angiotensine, en aldosterone)
- * Additionele plasma metingen zoals: HbA1c, urinezuur, ureum stikstof, haematocriet, glucagon concentraties, lipide niveau
- * Analyses van additionele markers van inflammatie en schade zijn afhankelijk van wetenschappelijke interesse op moment van data-analyse en beschikbaar budget. Deze bepalingen zouden kunnen bestaan uit: TGF- β , CTGF, Fibronectine, Collagen type IV, Nox4, ROS, 8-OHdG, NF- κ B signaling, ICAM-1, MCP-1, TNF, HIF-1 α , NGAL, KIM-1, nefrine, Klotho, Podocine, Plasma cystatin C, FGF-23, PTH, Calcitriol,

Veiligheidsuitkomstmaten

- Voorvallen van 'adverse events' (zoals gerapporteerd door de patient) vanaf het moment van tekenen van het toestemmingsformulier tot 30 dagen na de laatste administratie van de studie medicatie.
- Vitale parameters (pols, bloeddruk, lichaamstemperatuur)
- Verschillende eindpunt metingen zullen tevens dienen als veiligheidscontrole : blood chemie (natrium, kalium, kreatinine, ureum, lever-enzymen) en hematologie (Hb, Ht, leukocyten, trombocyten).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Diabetic Kidney Diseases (DKD) is een veel voorkomende complicatie van diabetes mellitus (DM), leidende tot aanzienlijke morbiditeit en mortaliteit. DKD is een multifactoriele aandoening waarbij factoren zoals obesitas, systemische en glomerulaire hypertensie, chronische hyperglycemie en geavanceerde glycemische eindproducten, inflammatie, en oxidatieve stress allen een rol spelen. Grote gerandomiseerde klinische trials hebben geïndiceerd dat een strakke regulatie van bloedglucose en bloeddruk (met name door renine-angiotensine-aldosteron-systeem (RAAS) remmers) de progressie van DKD kunnen verminderen. Ondanks regulering van deze risicofactoren door o.a. ACE-remmers, ontwikkeld een aanzienlijk deel van de patienten met diabetes nog steeds DKD wat duidt op een on vervulde behoefte aan renoprotectieve therapieën. De ontwikkeling van medicatie die nierschade voorkomt of afremt is een uitdaging, mede doordat de pathofysiologie van de aandoening complex is en nog niet volledig begrepen.

Toenemende bewijs uit onderzoek laat echter zien dat chronische hypoxie een belangrijke mediator is in de ontwikkeling van DKD. De nieren van patienten met diabetes zijn kwetsbaar voor hypoxie door een afgenomen zuurstof aanbod tegenover een hogere zuurstof consumptie. Zuurstof aanbod is verminderd door de slechtere perfusie als het gevolg van hyperglycemie geassocieerde microvasculaire schade. Zuurstof vraag daarentegen stijgt door een toegenomen werklast door de verhoging van GFR die kenmerkend is voor diabetische nierziekte en door een hogere absolute aanwezigheid en activiteit van de receptoren die glucose reabsorberen uit het gefiltreerde bloed: de

sodium-glucose cotransporter type 2 (SGLT-2). Een chronische disbalans tussen zuurstofaanbod en zuurstofvraag leidt tot een vicieuze cirkel van chronische hypoxie en daaropvolgend toenemende nierschade.

Deze chronische hypoxie hypothese wordt ondersteund door in vitro onderzoek dat een causale rol van hypoxie op celinflammatie en fibrose laat zien, en door dieren onderzoek waarin naar voren komt dat inductie van diabetes gepaard gaat met een toegenomen renale werklast (natrium-reabsorptie) en renale hypoxie.

Doel van het onderzoek

De SGLT-2 remmers zijn relatief nieuwe middelen in de behandeling van type 2 diabetes (T2DM) die de gekoppelde glucose-natrium reabsorptie in de proximale tubulus inhiberen. Deze middelen hebben pleiotrofe effecten die onafhankelijk van hun glucoseverlagend effect zoals zoals het minder voorkomen (van surrogate eindpunten voor) van achteruitgang in nierfunctie. SGLT2 remmers zouden de renale oxygenatie kunnen verbeteren door het verminderen van zuurstof consumptie danwel het verhogen van zuurstof aanbod. Hierover zijn vier theorieën die we in deze studie willen onderzoeken:

- De zuurstof consumptie kan worden verminderd door
 - (1) een verlaging van de werklast door verlaging van GFR
 - (2) een zuurstof-efficiëntere ATP productie middels een toegenomen gebruik van ketonen als energie substraat.
- Anderzijds kan het zuurstof aanbod worden verhoogd door:
 - (3) een verbeterde nierperfusie wegens het gunstige effect van SGLT2 remmers op cardiale functie en hemodynamiek
 - (4) een toename van EPO.

Huidige onderzoek is ontworpen om primair renale oxygenatie te onderzoeken middels BOLD-MRI en zuurstof verbruik middels PET-CT in patiënten met diabetes voor en na SGLT-2 interventie. De resultaten zullen tevens worden vergeleken met gezonde participanten die gematcht zijn op leeftijd en nierfunctie. Secundaire uitkomstmaten zijn een verandering in energiesubstraat (zoals ketonen), renale hemodynamiek, cardiovasculaire functie, EPO-levels, markers van inflammatie en schade, en insulineresistentie.

Onderzoekopzet

Huidig onderzoek in een fase 4, monocenter, prospectief, gerandomizeerde, placebo-gecontroleerde, dubbel-geblindeerde, cross-over mechanistisch interventie onderzoek om de effecten van 4-weeken Ertugliflozine (SGLT-2 inhibitie) op renale (corticaal en medulaire) oxygenatie te onderzoeken zoals gemeten door BOLD-MRI en zuurstof consumptie gemeten door PET-CT met gebruik van ¹¹C-acetaat in patiënten met type 2 diabetes mellitus en in gezonde

controles.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Cross-over condities: (1) 4 weken ertugliflozine 15mg (2) 4 weken gematchte placebo pil

Inschatting van belasting en risico

In de laatste 10 jaar hebben we op de onderzoeksafdeling veel ervaring opgedaan met mechanistische interventie studies met patiënten met diabetes type 2 en veranderingen in renale hemodynamiek (SAFEGUARD 2012.391, RENALIS 2013.459, ELIXIRS 2014.275, RED 2015.421). Gebaseerd op de positieve feedback, de lage uitval (maximaal 5%), en het feit dat een groot deel van de participanten opnieuw deelneemt aan een studie (met eenzelfde belasting), zijn we ervan verzekerd dat de belasting van de participanten niet te hoog is. Om de belasting te verlichten zorgen we daarbij dat we een heldere en frequente communicatie onderhouden, intensieve (diabetes) zorg leveren, medewerkers van het onderzoek 24-uur per dag bereikbaar zijn, dat er een vergoeding is voor de studiedeelname en voor de gemaakte reiskosten, dat de patiënten de nieuwste antihyperglycemische middelen tot hun beschikking hebben (die in de dagelijkse praktijk enkel kunnen worden ontvangen tegen een betaling), en we vervolgzorg aanbieden op de diabetes poli van het VUmc.

We zijn ons er van bewust dat in huidige studie de deelnemers verschillende testen zullen doorlopen, wat een investering in tijd en energie met zich mee brengt. Voor de participanten met T2DM wordt de totale duur van visites geschat op 40 uur. Voor de participanten in de controle groep wordt de totale duur van visites geschat op 12 uur. De renale- en cardiovasculaire testdagen zijn de visite dagen die de meeste belasting met zich meebrengen. Naast verschillende testen wordt er op deze dag o.a. een arteriele lijn geplaatst. Dit wordt gedaan door een anesthesioloog om de belasting en het risico op een bloeding zo klein mogelijk te maken. De cardiovasculaire testen vragen de participant om van houding te veranderen en/of op de hand te blazen (Valsalva manoeuvre), wat gepaard kan gaan met voorbijgaande duizeligheid. Maatregelen worden genomen om het discomfort van de participant te minimaliseren (zoals het gebruik van comfortabele bedden waar de participant in achterover kan leunen).

De studiemedicatie wordt beschouwd als veilig en is goedgekeurd door instanties als de FDA en EMA voor het gebruik van bloedglucose verlaging in type 2 diabetes. De meest voorkomende bijwerking van Ertugliflozine zijn genitale (schimmel)infecties en urineweginfecties, jeuk, polyurie, en nycturie. Met betrekking tot de testagenten worden Iohexol, PAH, ¹¹C-acetaat, Dotarem, en SonoVue micorbubbel beschouwd als veilige middelen. Er worden geen bijwerkingen verwacht in afwezigheid van een allergie voor het gebruikte middel. In de situatie van een anafylactische reactie zullen gepaste maatregelen worden genomen.

Mogelijke voordelen van deelname voor de participant omvatten de gunstige effecten van SGLT-2 remmers op de bloedglucose, de bloeddruk, het en gewicht.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

Boelelaan 1117
Amsterdam 1081HV
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

Boelelaan 1117
Amsterdam 1081HV
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)

Groep 1: Deelnemers met diabetes

* Schriftelijke toestemmingsverklaring verkregen voor aanvang van studieprocedures

- * Kaukasisch*; vrouw of man ≥ 18 jaar en < 80 jaar. Vrouwen moeten post-menopauzaal zijn (uitblijven van menses > 1 jaar, en follicel stimulerend hormoon (FSH) > 31 U/L). *
- * Type 2 diabetes mellitus sinds ten minste 3 jaar met een HbA1c $\geq 6.5\%$ (≥ 57 mmol/mol) en $< 10\%$ (< 94 mmol/mol)
- * Glucose-verlagende behandeling met een passende en stabiele dosering Metformine en/of een sulfonyleureum derivaat voor ten minste 12 weken.
- * Hypertensieve behandeling middels een ARB in een maximaal tolereerbare dosis voor ten minste 6 weken voorafgaand aan de randomisatie
- * eGFR 60-90 ml/min/1.73m²
- * BMI ≥ 25 kg/m²
- * Ter bevoordering van de homogeniteit.

Groep 2: Niet-diabetische controles die gematcht zijn op leeftijd en eGFR

- * Schriftelijke toestemmingsverklaring verkregen voor aanvang van studieprocedures
- * Kaukasisch*; vrouw of man ≥ 18 jaar en < 80 jaar. Vrouwen moeten post-menopauzaal zijn (uitblijven van menses > 1 jaar, en follicel stimulerend hormoon (FSH) > 31 U/L). *
- * Normale glucose tolerantie ten tijde van de screening, bevestigd door een OGTT
- * Hypertensieve behandeling middels een ARB in een maximaal tolereerbare dosis voor ten minste 6 weken voorafgaand aan de randomisatie
- * eGFR 60-90 ml/min/1.73m²
- * BMI ≥ 25 kg/m²
- * Ter bevoordering van de homogeniteit.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Groep 1: participanten met diabetes

- * Betrokkenheid bij de planning of uitvoering van een andere studie
- * Deelname aan een andere klinische studie met een medicamenteuze interventie met een studieproduct in de afgelopen 3 maanden.
- * Diagnose van type 1 diabetes mellitus
- * CKD gedefinieerd als eGFR < 60 ml/min/1.73m² of macro-albuminurie (gedefinieerd als AUCR > 30 mg/mmol)
- * Recente (< 6 maanden) geschiedenis van hart- en vaatziekten zoals beoordeeld door de onderzoeker: myocardinfarct, cardiale of revascularisatie (CABG/PTCA), onstabiele angina, hartfalen, transient ischemic attack (TIA) of significante cerebrovasculaire ziekte, onstabiele of eerder ongediagnosticeerde arrhythmie.
- * Huidig/chronisch gebruik van de volgende medicatie: thiazolidinediones, GLP-1 receptor agonisten, DPP-4 remmers, SGLT-2 remmers, orale glucocorticoiden, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), immunosuppressiva,

chemotherapeutica, antipsychotica, tricyclische antidepressiva (TCAs), diuretica, en monoamine oxidase remmers.

- * Huidige urineweginfectie of actieve nefritis.
- * Geschiedenis van ketoacidose.
- * Geschiedenis van allergie/hypersensitiviteit voor een van de middelen die tijdens deze studie wordt gebruikt.
- * Contra-indicatie voor de MRI
- * Elke andere aandoening die deelname aan de studie niet mogelijk maakt, zoals beoordeelt door de onderzoeker.

Groep 2: participanten zonder diabetes, gematcht op leeftijd en eGFR

- * Betrokkenheid bij de planning of uitvoering van een andere studie
- * Deelname aan een andere klinische studie met een medicamenteuze interventie met een studieproduct in de afgelopen 3 maanden.
- * CKD gedefinieerd als $eGFR < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ of macro-albuminurie (gedefinieerd als $AUCR > 30 \text{ mg/mmol}$)
- * Recente (< 6 maanden) geschiedenis van hart- en vaatziekten zoals beoordeeld door de onderzoeker: myocardinfarct, cardiale of revascularisatie (CABG/PTCA), onstabiele angina, hartfalen, transient ischemic attack (TIA) of significante cerebrovasculaire ziekte, onstabiele of eerder ongediagnosticeerde arrhythmie.
- * Huidig/chronisch gebruik van de volgende medicatie: orale glucocorticoiden, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), immunosuppressiva, chemotherapeutica, antipsychotica, tricyclische antidepressiva (TCAs), diuretica, en monoamine oxidase remmers.
- * Huidige urineweginfectie of actieve nefritis.
- * Geschiedenis van ketoacidose.
- * Geschiedenis van allergie/hypersensitiviteit voor een van de middelen die tijdens deze studie wordt gebruikt.
- * Contra-indicatie voor de MRI
- * Elke andere aandoening die deelname aan de studie niet mogelijk maakt, zoals beoordeelt door de onderzoeker.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 01-10-2019

Aantal proefpersonen: 40

Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Ertugliflozine

Generieke naam: Steglatro

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-11-2019

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-01-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-03-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-03-2020

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-02-2021

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-07-2022
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
EudraCT	EUCTR2019-000730-19-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04027530
CCMO	NL69150.029.19