



VEEL ANIMO VOOR DE RENAL LIFECYCLE TRIAL NAAR SGLT2-REMMERS

Recent zijn in het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG) de eerste patiënten gestart in de Renal Lifecycle Trial. Deze studie moet aantonen of de SGLT2-remmer dapagliflozine net zo goed werkt bij mensen met ernstige nierschade als bij nierpatiënten met een betere nierfunctie.

TEKST Marlies Noordzij



DRS. H.H. (HELEEN) NIJMEIJER

trialcoördinator, UMCG, Groningen



PROF. DR. R.T. (RON) GANSEVOORT

internist-nefroloog, UMCG, Groningen

Tot nu toe zijn SGLT2-remmers (zie kader) alleen geregistreerd voor gebruik bij een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) van 25 ml/min of hoger. Prof. dr. Ron Gansevoort – internist-nefroloog in het UMCG

en een van de projectleiders van het nieuwe project – legt uit dat dat komt omdat de geneesmiddelen zoals gebruikelijk alleen nog maar onderzocht zijn bij patiënten met een relatief goede nierfunctie. ‘En dat is heel jammer, want de hoogste sterfte en de hoogste ziektelast liggen juist bij patiënten met ernstige nierschade, onder wie dialyse- en niertransplantatiepatiënten. Een heel belangrijke klinische vraag is dan ook of SGLT2-remmers óók werken bij deze patiëntengroepen.’

‘Er is reden om daaraan te twijfelen’, vervolgt Gansevoort. ‘Lang is aangenomen dat het werkingsmechanisme van SGLT2-remmers via de nieren loopt; de middelen werken op de proximale tubuli. Als er bijna geen nierfunctie meer is en er dus maar weinig proximale tubuli zijn, werken deze middelen dan nog wel? Er zijn ondertussen aanwijzingen uit de literatuur dat SGLT2-remmers ook wel wat doen bij een slechte nierfunctie, bijvoorbeeld omdat de

medicatie ook rechtstreeks effect heeft op hart- en bloedvaten.¹⁻⁴ Om uit te zoeken of er echt een gunstig effect is bij ernstige nierschade hebben we de Renal Lifecycle Trial opgezet.’

COÖRDINATIE

De Renal Lifecycle trial is een zogeheten investigator initiated studie die gefinancierd wordt door de Nierstichting en waarbij de farmaceutische industrie studiemedicatie ter beschikking stelt. Het projectmanagement voor de studie ligt in handen van drs. Heleen Nijmeijer. Zij deed na haar studie Medisch Farmaceutische Wetenschappen bijna vier jaar ervaring op met een Contract Research Organisation (CRO) voor fase I-onderzoek in de farmaceutische industrie. Als trialcoördinator voor de Renal Lifecycle Trial regelt ze alle praktische zaken rondom het onderzoek, van METC-aanvragen tot de contacten met deelnemende centra (zie kader). Alleen de inhoud laat ze over aan de principal investigators; Gansevoort leidt de studie samen met de UMCG-hoogleraren Hiddo Lambers-Heerspink (klinisch farmacoloog) en Stefan Berger (internist-nefroloog) en een Steering Committee.

SGLT2-remmers

SGLT2-remmers blokkeren de natrium-glucose-cotransporter 2 (SGLT2) in het tubulussysteem van de nieren. Hierdoor wordt de renale glucosereabsorptie geremd, wat leidt tot uitscheiding van glucose met de urine. Ook de uitscheiding van natrium met de urine neemt toe.

SGLT2-remmers werden oorspronkelijk ontwikkeld voor de behandeling van diabetes type 2. Pas in 2015 werd onverwacht ontdekt dat SGLT2-remmers ook de kans om te overlijden aan hart- en vaatziekten en nierfalen verlagen. Ondertussen zijn er vier typen SGLT2-remmers op de markt: dapagliflozine, canagliflozine, empagliflozine en ertugliflozine. De middelen hebben de volgende gunstige effecten:⁵

- Verlaging van de bloedglucoseconcentratie
- Daling van de bloeddruk (2-4 mmHg)
- Gewichtsverlies (2-4 kg)
- Lagere pre- en afterload van het hart, waardoor de linkerventrielfunctie verbetert (dapagliflozine en empagliflozine)
- Vertraging van de progressie van chronische nierschade (dapagliflozine)

Volgens de productinformatie kan dapagliflozine worden gestart bij een verminderde nierfunctie met een GFR > 25 ml/min, canagliflozine en empagliflozine bij een GFR > 30 ml/min en ertugliflozine alleen bij een GFR > 45 ml/min.

VEEL ANIMO

Nijmeijer vertelt dat de studiemedicatie net beschikbaar is gekomen en dat eerste 20-30 studiedeelnemers nu gestart zijn in het UMCG. ‘Op korte termijn zullen er in 8 andere centra ook deelnemers starten en zo zullen er tot de zomer elke maand steeds groepjes centra opstarten. Op die manier hopen we zo snel mogelijk ongeveer 60 ziekenhuizen – zowel academisch als niet-academisch – en dialysecentra in Nederland opgestart te hebben. Dat lijkt goed haalbaar, want op dit moment hebben al ongeveer 35 centra hun deelname toegezegd en we zijn nog met veel andere centra in gesprek’, aldus Nijmeijer.

Het valt haar op dat er bij deze studie ook bij patiënten veel animo is om deel te nemen. ‘Dat was voor mij een behoorlijke verrassing. Bij veel studies moet je hard je best doen om deelnemers te werven, maar nu ontvang ik via het algemene mailadres regelmatig reacties van individuele patiënten die mee willen doen. Er wordt door patiënten gesproken over dit onderzoek, blijkbaar vinden ze de vraagstelling relevant. Overigens is individueel deelnemen niet mogelijk; ik verwijs deze patiënten naar onze website, waar ze kunnen opzoeken of hun eigen centrum meedoet en welke nefroloog daar contactpersoon is.’

PRAGMATISCH

Verder benadrukt Nijmeijer dat het onderzoek heel pragmatisch is ingericht. ‘Alleen helemaal aan het begin van de studiedeelname zijn wat extra visites nodig, maar daarna moeten de studiemeetpunten gelijk gaan lopen met de gebruikelijke controles in het ziekenhuis, elke zes

maanden. Bovendien verzamelen we voor de studie zo veel mogelijk gegevens die toch al verzameld worden in het kader van de standaardzorg, bijvoorbeeld metingen van vitale functies en bloedafnames. Dat is zowel voor de zorgverleners als de deelnemers een pluspunt.'

INTERNATIONALE UITBREIDING

Niet alleen binnen Nederland wordt er enthousiast gereageerd op de studie. Gansevoort: 'Ondertussen hebben centra uit België, Duitsland en Australië zichzelf aangeboden om mee te doen en ook vanuit India, Israël en de Verenigde Staten hebben centra aangegeven dat ze geïnteresseerd zijn in deelname. Dat is natuurlijk heel mooi en in principe is buitenlandse deelname zeer gewenst. We moeten alleen bedenken of we deze studie echt wereldwijd willen uitbreiden. De gezondheidszorg in sommige landen is immers heel anders dan hier in West-Europa en we weten dan niet of een eventueel gunstig overall resultaat vertaald kan worden naar Nederland.'

SAMENWERKING MET AUSTRALIË

De samenwerking met Australië is tot stand gekomen doordat mede-PI Lambers-Heerspink ook een aanstelling heeft bij het George Institute in Sidney. 'Zij hoorden van de studie en wilden graag meedoen. Wat bijzonder is, is dat ze een subsidieaanvraag hebben geschreven, die de Australische overheid heeft toegekend om deelname aan

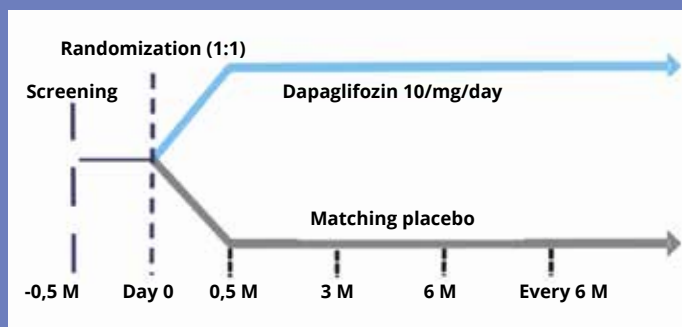


Design Renal Lifecycle Trial

De Renal Lifecycle Trial is een gerandomiseerd, dubbelblind, parallel onderzoek (zie figuur). De multicenter studie zal niet alleen worden uitgevoerd in centra binnen Nederland, maar ook daarbuiten om de resultaten breed toepasbaar te maken. Centra in België, Australië en Duitsland hebben spontaan toegezegd om mee te doen.

In de wervingsfase van 18 maanden zullen in totaal zo'n 1.500 patiënten met ernstige nierschade worden geïnccludeerd, in 3 ongeveer even grote subgroepen:

- Patiënten met een eGFR < 25 ml/min/1,73 m²
- Dialysepatiënten met een restdiurese van > 500 ml/24-uur (hemodialyse en peritoneale dialyse)
- Patiënten die een niertransplantatie hebben ondergaan en een eGFR < 45 ml/min/1,73 m² hebben.



In alle 3 de subgroepen krijgen de patiënten na randomisatie 1 dd 10 mg dapagliflozine of placebo in de ochtend. Ze worden vanaf dat moment gevolgd totdat een van de klinische eindpunten – mortaliteit (ongeacht oorzaak), nierfalen en ziekenhuisopnamen gerelateerd aan hartfalen – optreedt. Na het behalen van een eindpunt mogen deelnemers in het onderzoek blijven, zo kan iemand bijvoorbeeld van de groep met een lage eGFR naar de groep op dialyse gaan wanneer nierfalen optreedt. De follow-up duurt 30 maanden na inschrijving van de laatste patiënt, waardoor de totale studieduur uitkomt rond de 48 maanden. Dit kan ook wat korter of langer zijn; omdat de trial eindpuntgestuurd is, zal deze worden beëindigd wanneer 468 eindpunten zijn opgetreden.⁶

de trial mogelijk te maken. Daarom voeren de Australische onderzoekers een extra, landspecifieke deelstudie uit waarin ze een MRI-scan van het hart maken. Zo kunnen ze uitzoeken wat de SGLT2-remmer op de linkerventrikel-functie doet en dat is voor ons ook zeer waardevolle informatie.'



Meer informatie

Vragen? Of wil jouw centrum deelnemen aan de Renal Lifecycle Trial? Kijk voor meer informatie op www.renal-lifecycle.com.

‘Het is in Australië dus een mogelijkheid om subsidie aan te vragen bij de overheid voor deelname aan grote, buitenlandse investigator initiated studies’, legt Gansevoort uit. ‘Ik vind het mooi dat de overheid daar inziet dat dit soort onderzoek alleen succesvol kan zijn met veel deelnemers. Ook in ons kleine Nederland is het niet mogelijk om een echt grote studie op te zetten binnen de nefrologie, daar zijn simpelweg niet genoeg centra voor. Het zou daarom mooi zijn als hier in Nederland ook een programma voor kwam, waardoor we kunnen aanhaken bij buitenlands investigator initiated onderzoek, maar dat is makkelijker gezegd dan gedaan. Misschien kan de Nederlandse overheid (bijvoorbeeld via NWO) hier ooit iets mee doen.’

NOG EVEN GEDULD ...

Gansevoort en Nijmeijer kunnen niet wachten tot de eerste studieresultaten bekend worden. ‘Maar, voordat het

zover is, moeten we eerst nog een paar jaar flink doorwerken’, zegt Gansevoort. ‘Het liefst samen met een arts-onderzoeker die promotieonderzoek op deze studie zal gaan doen, daar hebben we op dit moment een vacature voor. We hopen natuurlijk dat we over vier jaar kunnen zeggen dat de Renal Lifecycle Trial heeft aangetoond dat bij patiënten met ernstig nierfalen dapagliflozine de achteruitgang van de nierfunctie stopt en hartfalen en sterfte voorkomt. Het zou geweldig zijn als dit middel ervoor kan zorgen dat in de toekomst de prognose verbetert bij de mensen die dat het hardst nodig hebben.’ ■

Referenties

1. Uthman L, Homayr A, Juni RP, et al. Empagliflozin and Dapagliflozin Reduce ROS Generation and Restore NO Bioavailability in Tumor Necrosis Factor α -Stimulated Human Coronary Arterial Endothelial Cells. *Cell Physiol Biochem*. 2019;53(5):865-886.
2. Uthman L, Baartscheer A, Schumacher CA, et al. Direct Cardiac Actions of Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors Target Pathogenic Mechanisms Underlying Heart Failure in Diabetic Patients. *Front Physiol*. 2018;9:1575.
3. Uthman L, Li X, Baartscheer A, et al. Empagliflozin reduces oxidative stress through inhibition of the novel inflammation/NHE/Na⁺/ROS-pathway in human endothelial cells. *Biomed Pharmacother*. 2022;146:112515.
4. Iborra-Egea O, Santiago-Vacas E, Yurista SR, et al. Unraveling the molecular mechanism of action of empagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction with or without diabetes. *JACC Basic Transl Sci*. 2019;4(7):831-840.
5. Farmacotherapeutisch Kompas.
6. Website Renal Lifecycle Trial. <https://renal-lifecycle.com>.