

# De perifere effecten van prednisolon op glucose metabolisme, metabole hormonen, insuline gevoeligheid en insuline secretie in jonge, gezonde mannen, en mannen met het metabool syndroom\* twee gerandomiseerde, placebo gecontroleerde, dubbel blinde, dosis-response, parallel groep interventie studies.

Gepubliceerd: 22-08-2007 Laatste bijgewerkt: 08-05-2024

In deze studies zullen wij de mechanismen van de metabole bijwerkingen van een twee weken durende behandeling met prednisolon bestuderen. Het doel van de studie is om de primaire mechanismen van deze dysmetabole effecten van prednisolon in de mens...

|                             |                       |
|-----------------------------|-----------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO       |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt       |
| <b>Type aandoening</b>      | Overige aandoening    |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON31204

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

PANTHEON studies

### Aandoening

- Overige aandoening

- Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)
- Therapeutische en niet-therapeutische effecten (excl. toxiciteit)

### **Synoniemen aandoening**

metabole effecten van prednisolon; glucocorticoid-geïnduceerde insuline resistentie

### **Aandoening**

Metabole effecten van behandeling met prednisolon

### **Betreft onderzoek met**

Mensen

## **Ondersteuning**

**Primaire sponsor:** Vrije Universiteit Medisch Centrum

**Overige ondersteuning:** Het onderzoek wordt gefinancierd vanuit 'Top Instituut Pharma (TIP)'. Zowel Top Instituut Pharma; als NV Organon als het VUmc zijn bij dit onderzoek als sponsor betrokken; en delen de kosten. (Voor meer informatie zie: [www.tipharma.com](http://www.tipharma.com)).

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

**Trefwoord:** Beta-cel functie, Diabetogene bijwerkingen, Glucocorticoiden, Insuline gevoeligheid

## **Uitkomstmaten**

### **Primaire uitkomstmaten**

Primaire uitkomsten van PANTHEON-I betreffen de effecten van bovengenoemde interventie met prednisolon op:

1. beta-cel functie, gemeten als verandering in glucose-geïnduceerde eerste fase insuline secretie, gecorrigeerd voor insuline gevoeligheid, gedurende de hyperglycemische clamp en maaltijd tolerantie test (op dag 13 en dag 14).
2. whole-body insuline gevoeligheid, gemeten als 'insulin sensitivity index' gemeten gedurende een euglycemische-hyperinsulinemische clamp (dag 14)

Primaire uitkomsten van PANTHEON-II betreffen de effecten van bovengenoemde

interventie met prednisolon op:

1. Metabole fluxen van glucose-, vet- en eiwit metabolisme, gemeten dmv stabiele isotopen testen (Dag 14)
2. hepatische- en perifere insuline gevoeligheid ('insulin sensitivity index' gemeten gedurende een 2-stap during a two-step euglycemische-hyperinsulinemische clamp) (dag 14)

### **Secundaire uitkomstmaten**

Secundaire uitkomsten van PANTHEON-I betreffen de effecten van bovengenoemde interventie met prednisolon op:

1. Circulerende biomarkers (plasma)
2. (Insuline-gestimuleerde) microvasculaire functie
3. Bloeddruk en een aantal hemodynamische parameters
4. Moleculaire mechanismen van prednisolone geïnduceerde bijwerkingen, gemeten in geïsoleerde leucocyten, skeletspier- en vetbiopten

Secundaire uitkomsten van PANTHEON-II betreffen de effecten van bovengenoemde interventie met prednisolon op:

1. Circulerende biomarkers (plasma)
2. Lichaamssamenstelling, gemeten dmv DEXA-scan
3. Bloeddruk en een aantal hemodynamische parameters
4. Vetverdeling, gemeten dmv MRI-scan
5. Moleculaire mechanismen van prednisolone geïnduceerde bijwerkingen, gemeten

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Glucocorticoiden, zoals prednisolon, zijn de meest voorgeschreven anti-inflammatoire en immunosuppressieve geneesmiddelen. Hoewel deze medicijnen een zeer goede doelmatigheid hebben op een breed spectrum van (auto-immun) ziekten, wordt de therapeutische waarde beperkt door het bijwerkingenprofiel. Belangrijke bijwerkingen die geassocieerd zijn met behandeling met glucocorticoiden, zijn veranderingen in glucose, vet en eiwit metabolisme, leidend o.a. tot insuline resistentie, glucose intolerantie, (skelet)spieraafbraak en dyslipidemie. Thans is een hernieuwde interesse ontstaan in de mechanismen van deze nog grotendeels onbegrepen diabetogene bijwerkingen van glucocorticoiden. Enerzijds door de recent ontdekte rol van cortisol metabolisme in de ontwikkeling van het metabool syndroom en type 2 diabetes mellitus, anderzijds door de ontwikkeling van 'gedissocieerde glucocorticoid receptor activatoren'. Deze nieuwe groep van geneesmiddelen-in-ontwikkeling heeft net als de huidige glucocorticoiden een ontstekingsremmend effect, maar lijkt bovengenoemde metabole bijwerkingen niet te induceren. De eerste resultaten (in proefdieren) zijn veelbelovend, echter additioneel onderzoek naar de mechanismen van de diabetogene bijwerkingen van glucocorticoiden in de mens is noodzakelijk om deze middelen verder te kunnen ontwikkelen.

In deze Top Institute Pharma (TIP) studiegroep is naast uitgebreide samenwerking tussen klinische en pre-klinische groepen, ook NV Organon betrokken, die op het moment gedissocieerde glucocorticoid receptor activatoren in een vergeand stadium van ontwikkeling heeft.

De uitkomsten van dit onderzoek zullen bijdragen aan de verdere ontwikkeling van gedissocieerde glucocorticoid receptor activatoren, een groep van compounds die in de toekomst zeer belangrijk kunnen worden voor de miljoenen mensen wereldwijd die momenteel therapie met glucocorticoiden nodig hebben, en dagelijks met bovengenoemde bijwerkingen worden geconfronteerd.

### Doel van het onderzoek

In deze studies zullen wij de mechanismen van de metabole bijwerkingen van een twee weken durende behandeling met prednisolon bestuderen.

Het doel van de studie is om de primaire mechanismen van deze dysmetabole effecten van prednisolon in de mens te identificeren en om biomarkers te vinden die deze bijwerkingen van therapie met prednisolon reflecteren en welke gevolgd kunnen worden tijdens prednisolon behandeling.

Deze biomarkers spelen een cruciale rol in de toekomstige trials waarbij

'gedissocieerde glucocorticoid receptor activatoren' zullen worden vergeleken met prednisolon.

## **Onderzoeksopzet**

De PANTHEON studies zijn gerandomiseerde, placebo gecontroleerde, dubbel blinde, dosis-respons, parallelgroep interventie studies. Het betreft een monocenter studie (VUmc) en er zullen in totaal 124 deelnemers worden geïnccludeerd.

32 Gezonde mannen in PANTHEON-I  
32 Mannen met het Metabool Syndroom in PANTHEON-I  
30 Gezonde mannen in PANTHEON-II  
30 Mannen met het Metabool Syndroom in PANTHEON-II

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Deelnemers zullen worden gerandomiseerd naar een van de volgende drie groepen: placebo, prednisolon 7.5 mg/dag of prednisolon 30 mg /dag. De behandeling zal 14 dagen duren. Twee weken na afloop van de studie zullen de deelnemers nog op een visite worden teruggezien.

## **Inschatting van belasting en risico**

Wij beseffen dat er een aanzienlijke belasting voor de deelnemers is. In totaal zullen zij 7 keer naar het onderzoekscentrum komen, waarbij de totale duur van de visites voor PANTHEON-I neerkomt op 39 uur, en voor PANTHEON-II op 30 uur. In totaal wordt in beide studies bijna 500 mL bloed afgenomen. De maximale bloedafname in één visite bedraagt 150 ml. Diverse voorzorgsmaatregelen worden getroffen om de belasting van de deelnemers zo veel mogelijk te beperken. Zo zullen de deelnemers tijdens de langdurige onderzoeken een semi-liggende houding aannemen, waarbij er mogelijkheden worden geboden om te lezen en/of TV/video te bekijken. Na afloop van lange testdagen wordt een maaltijd aangeboden. Bij het magnetic resonance imaging (MRI) onderzoek worden mensen met claustrofobie en/of metalen implantaten geëxcludeerd. Bij het MRI onderzoek is er geen sprake van stralenbelasting. De stralenbelasting tijdens de DEXA scan is 1/10 van een standaard foto van de borstkas en vergelijkbaar met dagelijkse achtergrondstraling. De biopsieplaatsen van het vet- en spierbiopsi zullen dmv lidocaine worden verdoofd. Verder worden diverse maatregelen genomen om het ontstaan van hematomen te beperken. Uit eerdere onderzoeken hebben we ervaren dat het ongemak dat gepaard met de biopsien als zeer beperkt wordt ervaren door deelnemers en dat de kleine incisies van het spierbiopsi snel genezen. De medicatie die in deze studie wordt gebruikt, prednisolon, wordt al sinds tientallen jaren voorgeschreven door artsen. Prednisolon heeft een ongunstig bijwerkingenprofiel, echter bijna alle bijwerkingen treden op bij chronisch gebruik of bij hoge doseringen. In deze korte interventie met een

lage (7.5 mg) en medium (30 mg) doseringen prednisolon verwachten wij geen andere bijwerkingen te vinden dan het optreden van een tijdelijke reductie van insuline gevoeligheid en metabole veranderingen die hier het gevolg van zijn (onze studie doelen). In een eerdere studie met exact dezelfde interventie bleek dat de glucosewaarden gedurende de studie onveranderd bleven en de verhoogde waarden van (pro-) insuline en C-peptide na 1 week na het staken van de medicatie weer naar baseline waren teruggekeerd (zie grafieken in het studieprotocol op pagina 20). Verder hadden er zich geen serious adverse events voorgedaan tijdens de studie (Organon NV, ongepubliceerde data).

## Contactpersonen

### Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117  
1081 HV Amsterdam  
NL

### Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117  
1081 HV Amsterdam  
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)**

Voor alle deelnemers:

1. ondertekend informed consent
2. caucasische man
3. normaal dag- en nachtritme

Voor gezonde mannen:

1. Goede gezondheid (uit anamnese, lichamelijk onderzoek, screenend lab)
2. nuchter glucose < 5.6 mmol/L
3.  $20 < \text{BMI} < 25$ .
4.  $20 < \text{leeftijd} < 55$  jaar.

Voor mannen met het metabool syndroom:

1. metabool syndroom (volgens IDF criteria). Middelomtrek > 93 cm en minstens 3 van de volgende criteria:
  - triglyceriden > 1.7 mmol/L
  - HDL cholesterol < 1.03 mmol/L
  - bloeddruk > 130/85 mmHg
  - gestoorde glucose tolerantie (gedefinieerd als: nuchter glucose tussen 5.6 en 6.1 mmol/L en 2 uur plasma glucose na orale glucose tolerantie test < 11.0 mmol/L).

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

Voor alle deelnemers:

1. allergie voor prednisolon
2. een andere contra-indicatie voor prednisolon gebruik.
3. gebruik van glucocorticoiden afgelopen 3 maanden
4. Recente deelname aan wetenschappelijk onderzoek
5. Bloeddonatie in de afgelopen 3 maanden
6. (geschiedenis van) alcohol of drugs misbruik.
7. Niet bereid of in staat zijn tot het tekenen van informed consent of niet in staat zijn de studie informatie volledig te begrijpen.
8. roken (Pantheon-I)

Voor gezonde mannen:

1. elke actieve aandoening
2. elk medicatie gebruik, behoudens incidenteel pijnstilling gebruik
3. 1ste graads familielid met Type 2 diabetes
4. het uitoefenen van intensieve lichamelijk activiteit > 2x/week.

Voor mannen met het metabool syndroom:

1. ernstige (long, lever, nier) aandoeningen
2. voorgeschiedenis van hart- of vaatziekten (zoals hartinfarct of CVA)
3. psychiatrische aandoening
4. depressie

5. elke aandoening die interfereert met HPA as
6. maligniteit
7. andere ziekte of gebruik van medicatie die interfereert met studie eindpunten of hypothese. Dit zal per potentiële deelnemer worden beoordeeld door de studiearts en internist.

## Onderzoeksopzet

### Opzet

|                  |                       |
|------------------|-----------------------|
| Type:            | Interventie onderzoek |
| Onderzoeksmodel: | Parallel              |
| Toewijzing:      | Gerandomiseerd        |
| Blinding:        | Dubbelblind           |
| Controle:        | Placebo               |
| Doel:            | Anders                |

### Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestopt       |
| (Verwachte) startdatum: | 01-11-2007            |
| Aantal proefpersonen:   | 124                   |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

### In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                                                  |
|-----------------|--------------------------------------------------|
| Soort:          | Geneesmiddel                                     |
| Merknaam:       | Prednisolon                                      |
| Generieke naam: | Prednisolon                                      |
| Registratie:    | Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering |

## Ethische beoordeling

|                 |                  |
|-----------------|------------------|
| Goedgekeurd WMO |                  |
| Datum:          | 22-08-2007       |
| Soort:          | Eerste indiening |

## 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        | EUCTR2007-002597-57-NL                                      |
| Ander register | ISRCTN78149983 (PANTHEON-I) en ISRCTN83991850 (PANTHEON-II) |
| CCMO           | NL17711.029.07                                              |