

Evaluatie van een interventie met thiazolidinediones en vitamine D. Een multicenter gerandomiseerde dubbel-geblindeerde placebo gecontroleerde studie van een thiazolidinedione (TZD) of placebo en van vitamine D of placebo bij mensen met type 2 diabetes die risico hebben op hart- en vaatziekten.

Gepubliceerd: 16-10-2009 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

Dit onderzoek bepaalt de relatieve incidentie van CV-resultaten vergeleken met placebo voor de TZD-classes als geheel, rosiglitazon (RSG) en pioglitazon (PIO) wanneer toegevoegd aan het therapeutische regime van een persoon met type 2 diabetes, met...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Diabetescomplicaties
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON35554

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TIDE

Aandoening

- Diabetescomplicaties

Synoniemen aandoening

Diabetes type 2

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: GlaxoSmithKline

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Diabetes type 2, Hart- en vaatziekten, Thiazolidinedione (TZD), Vitamine D

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het samengestelde cardiovasculaire primaire resultaat voor de TZD

onderzoeksvragen is het eerste voorkomen van ofwel: a) cardiovasculaire dood;

b) niet-fataal myocardiaal infarct (MI); of c) niet-fatale beroerte.

Het samengestelde primaire resultaat van de vitamine D onderzoeksvraag is dood

of ernstige kanker die ziekenhuisopname, chemotherapie of operatie vereist.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire en andere resultaten die verzameld dienen te worden:

1. mortaliteit door alle oorzaken;
2. componenten van de samengestelde resultaten;
3. een samengesteld microvasculair resultaat bestaande uit retinopathie vereisende lasertherapie, vitrectomie, een afname van 30% in de geschatte glomerulaire filtratieverhouding (GFR), of noodzaak tot nierfunctievervangende therapie;
4. ziekenhuisopname voor hartfalen,
5. ziekenhuisopname voor kortademigheid;

6. ziekenhuisopname voor pneumonie;
7. revascularisatie;
8. ziekenhuisopname voor onstabiele, nieuwe of verslechterende angina;
9. fractuur;
10. kanker;
11. andere ziekenhuisopname;
12. cognitieve verval equivalent aan een verschil van * 1,5 units in de Digit Symbol Substitution Test (DSS) score;
13. erectiestoornis (bijv. Internationale Index van Erectiestoornis);
14. tests leverfunctie;
15. kwaliteit van leven (Quality of Life) (bijv. EuroQol 5D);
16. cognitieve functie [bijv. Montreal Cognitive Assessment (MoCA)].

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is een grote, onafhankelijke risicofactor voor cardiovasculaire (CV) voorvallen en dood. Het wordt gekarakteriseerd door een voorgeschiedenis van hyperglycemie en gereduceerde metabolische werkzaamheid van insuline (d.w.z. insulineresistentie), en personen met T2DM en met verzwakte nuchtere glucose (IFG) en verzwakte glucosetolerantie (IGT) hebben een abnormale vetdistributie, nierfunctie, lipideprofielen, oxiderende stress, bloedlichaampjesfunctie en vele andere veranderingen. Opkomend bewijs lijkt tevens te suggereren dat T2DM verband houdt met lage vitamine-D-niveaus en een toenemende hoeveelheid bewijs verbindt vitamine-D-gebrek met veel van de chronische ziektes die voorkomen bij personen met diabetes. Er lijken tevens bewijzen te zijn dat vitamine D een heilzaam effect heeft op de incidentie van kanker. Deze waarnemingen suggereren dat thiazolidinedionen (TZD's) en/of vitamine-D-therapie het risico op deze ziektes bij personen met hoog risico kunnen reduceren.

Doel van het onderzoek

Dit onderzoek bepaalt de relatieve incidentie van CV-resultaten vergeleken met placebo voor de TZD-klassen als geheel, rosiglitazon (RSG) en pioglitazon (PIO) wanneer toegevoegd aan het therapeutische regime van een persoon met type 2 diabetes, met extra risico van CV-voorvallen. Er zal een mogelijkheid zijn om de superioriteit van de TZD-klasse versus placebo te detecteren alsmede de non-inferioriteit van RSG versus placebo gebaseerd op een marge van 1,3 voor de bovengrens van het betrouwbaarheidsinterval van de risicoverhouding. Niet-inferioriteit van RSG vergeleken met placebo zal bepaald worden na een studieduur van ongeveer 4,5 jaar, waarbij superioriteitsbepalingen van de TZD-klasse ongeveer een jaar later worden uitgevoerd. Het onderzoek zal ook afzonderlijk bepalen of toevoegen van vitamine D bij dergelijke personen superieur is aan toevoegen van placebo met betrekking tot het reduceren van het voorkomen van dood of serieuze kankers die ziekenhuisopname, chemotherapie of operatie nodig maken, vergeleken met placebo. Dit wordt bepaald na 10 jaar van een totale follow-up.

Onderzoeksopzet

Deze studie is een multicentrisch, internationaal, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek van de toevoeging van eenmaal daags TZD of placebo, en eenmaal daags vitamine D of placebo aan de zorg van ongeveer 16.000 deelnemers met T2DM en andere CV-risicofactoren gedurende ten hoogste 5,5 jaar voor TZD's en 10 jaar voor vitamine D. Deze therapieën worden onafhankelijk getest, waarbij gebruikgemaakt wordt van factorieel design en ze worden toegevoegd aan het regime van deelnemers die voor de rest behandeld worden overeenkomstig de beslissing van hun arts en/of onderzoeker. De patiënten worden ingeschreven in een RSG van 3 weken en een vitamine D actieve enkelvoudige blinde aanloop om de verdraagbaarheid te bepalen. Na randomisatie wordt het TZD onderzoeksgeneesmiddel getriteerd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Het wordt gegeven als 1 tablet dagelijks met ten hoogstens 8 mg rosiglitazon of 45 mg pioglitazon (of placebo); deelnemers worden gezet op rosiglitazon, pioglitazon, of placebo in een verhouding van 30:30:40. Vitamine D onderzoeksgeneesmiddel wordt gegeven als één 1000IU tablet dagelijks, of placebo; deelnemers worden gezet op vitamine D of placebo in een verhouding van 50:50.

Inschatting van belasting en risico

Bij het screeningsbezoek (bezoek 1) na 8 uur vasten:

- worden vragen gesteld over de medische voorgeschiedenis (ziekten en verwondingen), andere medicatie die gebruikt wordt en het dieet van de patient;
- worden gewicht, lengte, bloeddruk, hartfrequentie en taille- en heupomvang gemeten;
- wordt het percentage lichaamsvet gemeten (als deze procedure van toepassing

is voor het ziekenhuis);

- wordt er bloed afgenomen en levert de patient urine in;
- wordt er een zwangerschapstest uitgevoerd (bij een vrouw bent die een kind kan krijgen).

Bezoek 3 (randomisatiebezoek)

Bij het randomisatiebezoek zal de arts

- ECG uitvoeren
- u vragen om een eenvoudige oogtest te doen door tekens op een kaart voor te lezen, waarbij u telkens een oog dichtdoet.

Bij het bezoek voor randomisatie, het bezoek na 2 jaar en het afsluitende bezoek zal worden gevraagd om vragenlijsten in te vullen voor het beoordelen van de kwaliteit van leven, de denkprocessen en erectiele functies.

Bezoek 4 t/m 9 (na 1, 2, 6 maanden en daarna elke 6 maanden) en jaarlijkse bezoeken

- zullen bloeddruk, oedeem of plotselinge gewichtstoename, hartfrequentie en gewicht worden gemeten (bij bezoek 5, 6, 7, 9 en bij de jaarlijkse bezoeken na bezoek 9);
- zullen lengte, taille- en heupomvang worden gemeten (na 1 en 2 jaar en aan het eind van het onderzoek);
- zal bloed worden afgenomen.

U zal worden gevraagd om het onderzoeksgeneesmiddel TZD gedurende maximaal ongeveer 5 jaar in te nemen en het onderzoeksgeneesmiddel vitamine D gedurende ongeveer 5 jaar en mogelijk maximaal 10 jaar (als het vitamine-D-onderzoek wordt verlengd).

Bij het bezoek na 2 jaar (bezoek 9) en het afsluitende bezoek

- een ECG
- een eenvoudige oogtest uitvoeren;
- een monster van uw eerste ochtendurine
- bloed afnam (nuchter)

* Mogelijke bijwerkingen, risico's en ongemakken*

Bijwerkingen die zijn gemeld bij gebruik van thiazolidinedionen (rosiglitazon en/of pioglitazon)

- vochtophouding die kan leiden tot zwelling gewichtstoename en in zeldzame gevallen hartfalen en ademhalingsmoeilijkheden;
- zwelling van gezicht, lippen, mond, tong of keel wat kan leiden tot slik- of ademhalingsproblemen (angio-oedeem);
- verminderd gezichtsvermogen of wazig zien vanwege zwelling (of vocht) achter in het oog (macula-oedeem);
- bloedarmoede (lage rode bloedceltelling, wat vermoeidheid kan veroorzaken);
- verhoogde concentratie leverenzymen (wat kan wijzen op leverafwijkingen);
- matig verhoogde cholesterol;

- gewichtstoename;
- lage bloedsuiker (hypoglykemie), wat kan voorkomen als een thiazolidinedion in combinatie met andere diabetesmedicatie wordt gebruikt;
- netelroos of huiduitslag
- botfracturen (met name bij vrouwen en in de hand, bovenarm of voet).

Bij een aantal mensen die pioglitazon gebruikten, zijn ook de volgende bijwerkingen opgetreden:

- niet goed werkende erectie;
- gewrichtspijn;
- flatulentie

Bij een aantal mensen die rosiglitazon gebruikten, zijn ook de volgende bijwerkingen opgetreden:

- verstopping,
- toegenomen eetlust.

Bijwerkingen die zijn gemeld bij gebruik van vitamine D

Bij een aantal mensen die vitamine D gebruikten zijn de volgende bijwerkingen opgetreden:

- een allergische reactie (zwellen van de tong, lippen of keel, netelroos of jeukende huiduitslag);
- obstipatie;
- misselijkheid, overgeven of verminderde eetlust;
- toegenomen dorst en/of urineren;
- spierzwakte;
- verwardheid;
- nierstenen.

Contactpersonen

Publiek

GlaxoSmithKline

New Frontiers Science Park
Harlow Town, CM19 5AW
UNITED KINGDOM

Wetenschappelijk

GlaxoSmithKline

New Frontiers Science Park

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)

1.Mannen of vrouwen met:

a) onlangs ontdekte type 2 diabetes gebaseerd op een nuchtere plasmaglucose $\geq 7,0$ mmol/l (126 mg/dl) of een 2 uur plasmaglucose (FPG) $\geq 11,1$ mmol/l (200 mg/dl) bij een orale glucosetolerantietest, of
b) een voorgeschiedenis van type 2 diabetes;;2.Hemoglobine A1c (A1C) 6,5-9,5% inclusief (voor tests met bovenlimiet normaal van 6%) binnen een maand na screening;;3.A) Leeftijd ≥ 50 jaar en bewijs van vasculaire ziekte gedefinieerd als ≥ 1 van:

a)eerder myocardiaal infarct

b)eerdere beroerte

c)coronaire, carotische of perifere arterierevascularisatie ≥ 4 jaar eerder

d)eerdere gedocumenteerde myocardiale ischemie bij een stresstest of op een hartafbeelding, of eerdere onstabiele angina met ECG-veranderingen of verhoging van hartenzym

OF

B) Leeftijd ≥ 55 jaar en bewijs van vasculaire ziekte gedefinieerd als * 1 van:

a)microalbuminurie of proteïnurie

b)voorgeschiedenis van behandelde of onbehandelde hypertensie met linker ventriculaire hypertrofie volgens elektrocardiogram (ECG) of echocardiogram

c) $> 50\%$ stenose op afbeelding van coronaire, carotische of lagere extremitetenarteriën

d)enkel-/brachiale index $< 0,9$

OF

C) Leeftijd ≥ 60 jaar en tenminste 2 van de volgende risicofactoren van cardiovasculaire ziekte:

a)huidig gebruik van tabak

b) LDL-c $\geq 3,4$ mmol/l (130 mg/dl) of op lipideverlagende medicatie
c) HDL-c $< 1,0$ mmol/l (40 mg/dl) voor mannen en $< 1,3$ mmol/l (50 mg/dl) voor vrouwen of triglyceriden $\geq 2,3$ mmol/l (200 mg/dl)
d) gebruik van bloeddrukverlagende medicatie of onbehandelde SBP ≥ 140 mmHg of DBP ≥ 95 mmHg
e) Verhouding taille tot heup $> 1,0$ voor mannen en $> 0,8$ voor vrouwen; 4. Niet op insuline doch op ≥ 2 anti-diabetes geneesmiddelen waar tenminste een geneesmiddel op of onder de halfmaximale dosis (zoals aangegeven in de MOP) is, met een stabiele dosis gedurende 10 weken vóór screening; 5. Een negatieve zwangerschapstest voor alle vruchtbare vrouwen (d.w.z. ovulatie, preclimacterisch, en niet operatief steriel) en instemming om adequate anticonceptie te gebruiken (volgens lokale regels) gedurende de studie; 6. Adhesie $\geq 80\%$ en verdraagbaarheid voor enkelvoudig blind onderzoeksgeneesmiddel tijdens de aanloophase; 7. Verstrekking van ondertekend en gedagtekend informatie- en toestemmingsformulier voor aanvang van studieprocedures

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Type 1 diabetes; 2. Huidige behoefte aan insulinebehandeling; 3. Symptomatische hyperglycemie die naar het oordeel van de arts onmiddellijke therapie vereist; 4. Acuut cardiovasculair voorval binnen 30 dagen vóór randomisatie; 5. Symptomatisch hartfalen (d.w.z. New York Heart Association klasse II of hoger) of een episode van eerder longoedeem of een bekende ejectiefractie $< 0,4$ of huidig gebruik van lusdiuretica; 6. Een fractuur in het afgelopen jaar; 7. Momenteel geplande coronaire, carotische of perifere arteriëlevascularisatie of een hartklepoperatie; 8. Coronaire, carotische of perifere arteriëlevascularisatie binnen 4 jaar vóór screening bij afwezigheid van angina, MI of beroerte in de tussenliggende periode; 9. Nierziekte in eindstadium die nierfunctievervangende therapie vereist; 10. Ontvangen van geneesmiddeltherapie ter behandeling van leverziekte; 11. Diagnose van kanker (anders dan oppervlakkige squameuze, basale huidcelkanker of een adequaat behandeld cervixcarcinoom in situ) in de afgelopen 3 jaar of huidige behandeling voor de actieve kanker (anders dan profylactisch); 12. Alanine aminotransferase (ALT) of aspartaat aminotransferase (AST) niveau $> 2,5$ maal de bovenlimiet van normaal; 13. Een eerdere harttransplantatie of in afwachting van een harttransplantatie; 14. Eerdere of huidige hypercalciëmie, hyperparathyroidisme, osteomalacie of andere contra-indicatie voor vitamine-D-therapie; 15. Regelmatig gebruik van of indicatie voor meer dan 400 IU vitamine D dagelijks; 16. Klinisch of medisch onstabiel met verwachte overleving < 1 jaar; 17. Niet bereid om centra toe te staan contact op te nemen met hun primaire artsen om informatie te verstrekken over de studie en de gegevens van de deelnemer; 18. Andere factoren die naar alle waarschijnlijkheid de protocolcompliance of rapportering van ongewenste voorvallen zullen beperken; 19. Niet in staat om te stoppen met een TZD (indien gebruikt) volgens de arts/onderzoeker; 20. Contra-indicaties voor, of een voorgeschiedenis van, hypersensitiviteit voor de te onderzoeken producten; 21. Nierstenen in de afgelopen 2 jaar; 22. Deelname aan een ander klinisch onderzoek van een te onderzoeken agens; 23. Eerdere randomisatie voor deze studie

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	06-04-2010
Aantal proefpersonen:	525
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Actos
Generieke naam:	pioglitazon
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Avandia
Generieke naam:	Rosiglitazon
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-10-2009
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-12-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-12-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-02-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-03-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-04-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-05-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-08-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

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	EUCTR2008-005030-73-NL
ClinicalTrials.gov	NCT00879970
CCMO	NL29426.040.09