

Een multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie om de werkzaamheid en veiligheid van metformine op korte en lange termijn te evalueren bij kinderen en adolescenten met obesitas en insulineresistentie.

Gepubliceerd: 07-07-2011 Laatste bijgewerkt: 27-04-2024

Het primaire doel van de studie is de effectiviteit van metformine versus placebo in combinatie met levensstijl-interventie bij obese kinderen en adolescenten met insuline resistentie te bepalen. Het secundaire doel van de studie is de veiligheid en...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON39499

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Metformine bij obese kinderen en adolescenten

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

Obesitas, vetzucht

Aandoening

Bariatrie (Obesitas)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Sint Antonius Ziekenhuis

Overige ondersteuning: ZonMW

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: adolescenten, kinderen, metformine, obesitas

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is de afname van de BMI, welke berekend aan de hand van anthropometrische metingen.

Andere primaire eindpunten zijn afname van insuline resistentie, berekend met de HOMA-IR, percentage van het lichaamsvet, gemeten mbv bio-impedantie, HbA1C, beta-cel functie, insulinogenic index, oral disposition index, lichamelijke fitheid bepaald mbv gevalideerde fitness testen, basaal metabolisme gemeten met indirecte calorimetrie en kwaliteit van leven gemeten dmv gevalideerde vragenlijsten.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire uitkomst parameter voor het bepalen van de veiligheid en verdraagzaamheid van metformine zijn lever en nierfunctie en het aantal bijwerkingen in relatie tot de bereikte dosis.

De tertiaire uitkomstmaten zijn de pharmacokinetische parameters voor metformine bij obese kinderen en adolescenten. Deze parameters worden geschat met gebruikmaking van populatie PK-PD technieken waarin een alomvattende co-variate analyse verricht zal worden die het mogelijk maakt om rekening te houden met de variatie in PK parameters op basis van individuele karakteristieken zoals leeftijd, gewicht, BMI, vetpercentage, geslacht, Tanner stadia en genetische variatie.

De quaternaire uitkomstmaten voor de lange term effectiviteit en lange termijn veiligheid en verdraagzaamheid van metformine zijn BMI, afname van insuline resistentie, percentage van het lichaamsvet, gemeten mbv bio-impedantie, HbA1C, beta-cel functie, insulinogenic index, oral disposition index, lichamelijke fitheid bepaald mbv gevalideerde fitness testen en kwaliteit van leven gemeten dmv gevalideerde vragenlijsten, het percentage patiënten die een verstoorde nuchtere plasma glucose, verstoorde glucose tolerantie (2-uurs plasma glucose tijdens een OGTT), T2DM en de ontwikkeling van microvasculaire complicaties gediagnosticeerd aan de hand van microalbuminurie en macrovasculaire complicaties gediagnosticeerd mbv pulse wave velocity en de augmentation index.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het aantal kinderen en adolescenten met obesitas neemt snel toe en is geassocieerd aan belangrijke medische en psycho-sociale consequenties die vaak

aanhouden bij de overgang naar volwassenheid.

Obesitas kan leiden tot metabole complicaties zoals insuline resistentie, wat uiteindelijk via 'impaired fasted glucose' en 'impaired glucose tolerantie' kan leiden tot type 2 diabetes mellitus (T2DM) en de ontwikkeling van micro- en macro vasculaire complicaties.

Metformin, een oraal antidiabeticum, geregistreerd voor T2DM bij volwassenen en kinderen vanaf 10 jaar wordt off-label gebruikt bij obese kinderen en adolescenten met insuline resistentie, ondanks dat specifieke effecten bij deze groep nog goed zijn onderzocht, met name op de lange termijn.

Deze studie is gebaseerd op de hypothese dat metformin de BMI, insuline resistentie en vetpercentage bij obese kinderen en adolescenten vermindert. Verder wordt verondersteld dat metformine de progressie wat betreft het ontwikkelingen van Diabetes Type 2 en daarbij de micro- en macro-vasculaire complicaties in obese kinderen en adolescenten met insuline resistentie zou kunnen tegen gaan.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van de studie is de effectiviteit van metformine versus placebo in combinatie met levensstijl-interventie bij obese kinderen en adolescenten met insuline resistentie te bepalen.

Het secundaire doel van de studie is de veiligheid en verdraagbaarheid van metformine versus placebo in combinatie met levensstijl-interventie bij obese kinderen en adolescenten met insuline resistentie te bepalen.

Het tertiaire doel van de studie is het bestuderen van de polulatie farmacokinetiek van metformine in obese kinderen en adolescenten.

Het quaternaire doel van de studie is het bepalen wat de lange termijn effecten, veiligheid en verdraagbaarheid van metformine bij obese kinderen en adolescenten met insuline resistentie.

Andere doelen van de studie zijn het vergelijken van metingen van lichaamsvet gemeten met de bio-impedantie en de DEXA scan en vergelijken van de insuline sensitiviteit gemeten met WBISI en de HOMA-IR.

Onderzoeksopzet

Multicentrum onderzoek verdeeld in 2 fases: een dubbelblind gerandomiseerde placebo gecontroleerde studie van 18 maanden en een open follow up studie, waarin metformine aan alle patiënten wordt aangeboden bij wie dit nog geïndiceerd is.

Onderzoeksproduct en/of interventie

In de initiële studie krijgen de deelnemers placebo of metformine, naast een leefstijlprogramma. De startdosis is 500mg eenmaal daags, en zal wekelijks met 500mg worden verhoogd tot 2000mg per dag, tenzij de dosering niet goed wordt verdragen. In de follow up studie wordt metformine aangeboden aan alle deelnemers bij wie er nog een indicatie (BMI-SDS > 2.3 en HOMA-IR >= 3.4) voor is, in dezelfde dosering als in de initiële studie.

Inschatting van belasting en risico

Initiële studie:

Verwachte bijwerkingen zijn met name gastro-intestinale klachten zoals diarree, misselijkheid en braken.

Deelnemers zullen gedurende het onderzoek 9x het ziekenhuis bezoeken voor onder andere lichamelijk onderzoek en bloedafnames (totaal geschat volume 125ml gedurende 18 maanden). Dit is 3x extra ten opzichte van de behandeling met off-label voorgeschreven metformine.

Deelnemers moeten gedurende de studie 3 keer een fitnessstest van 30 minuten uitvoeren tijdens de fitnesstrainingen, een kwaliteit van leven-vragenlijst (27 items) en een eetdagboekje (3 dagen, circa 30 minuten tijdsinvestering) invullen.

Twee keer per week zullen deelnemers een uur fitnessstraining krijgen onder supervisie van de fysiotherapeut.

Follow-up studie:

Er zijn 3 ziekenhuisbezoeken, waarbij lichamelijk onderzoek en bloedonderzoek plaatsvindt. De deelnemers die metformine gebruiken zullen ook nog 3 bezoeken hebben aan het ziekenhuis waarbij geen bloedonderzoek plaatsvindt. Dit zijn geen extra handelingen ten opzichte van de behandeling met off-label voorgeschreven metformine.

Deelnemers moeten aan het eind van de follow-up studie 1 keer een fitnessstest van 30 minuten uitvoeren, een kwaliteit van leven-vragenlijst (27 items) en een eetdagboekje (3 dagen, circa 30 minuten tijdsinvestering) invullen.

Contactpersonen

Publiek

Sint Antonius Ziekenhuis

Koekoekslaan 1
Nieuwegein 3435 CM
NL

Wetenschappelijk

Sint Antonius Ziekenhuis

Koekoekslaan 1
Nieuwegein 3435 CM
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Leeftijd ≥ 10 en ≤ 16 jr bij start studie deelname
Kaukasische afkomst
Obesitas gedefinieerd als BMI SDS > 2.3
Insuline resistent (HOMA-IR ≥ 3.4)
Getekend Informed Consent door kind en/of ouders

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Aanwezigheid van type II diabetes volgens de American Diabetes Association Criteria
Aanwezigheid van endocriene afwijkingen waarvoor behandeling met steroïde noodzakelijk is, verdenking PCOS, lengte van minder dan -1.3 op de standaard deviatie

Psychiatrische aandoening en specifiek die van eetstoornissen
gebruik van anti-hyperglycaemie medicatie
Zwangerschap
alcoholmisbruik (of in de voorgeschiedenis)
nier- en/of leverafwijkingen (gedefinieerd als GFR < 80 ml/min en ALAT ≥ 150% van de normale waarde behorend bij die leeftijd)
Gebruik van Ritonavir
Gebruik van ACE-inhibitors
Onvoldoende beheersing van de Nederlandse taal

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	25-08-2011
Aantal proefpersonen:	144
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Metformine
Generieke naam:	Metformine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-07-2011

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-08-2011

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-03-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-03-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-05-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-09-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-03-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum:	16-04-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-11-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-06-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

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	EUCTR2010-023980-17-NL
CCMO	NL34811.100.11