

Pleiotrope effecten van Linagliptin monotherapie op arteriële stijfheid bij vroege diabetes

Gepubliceerd: 17-05-2013 Laatst bijgewerkt: 24-04-2024

1. Beoordelen of linagliptin in vergelijking met placebo de arteriële stijfheid verbetert bij niet eerder behandelde patiënten met type 2 diabetes. 2. Beoordelen of linagliptin in vergelijking met placebo de bloeddruk parameters, ontstekings-en...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON40278

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

RELEASE

Aandoening

- Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)

Synoniemen aandoening

diabetes mellitus type 2, suikerziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: bedrijven (Boehringer Ingelheim GmbH)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: diabetes, Dipeptidyl peptidase (DPP)-4, linagliptin, pols golf snelheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Verschil in gemiddelde Pulse Wave Velocity (PWV) na 26 weken tussen de Linagliptin en placebo behandelde groep.

Secundaire uitkomstmaten

- Centraal Bloeddruk (CBP) en Augmentation Index (AI), verkregen uit pulse wave analyse, met behulp van Sphygmocor
- Carotis-(links) radiale arteriële PWV, met behulp van Sphygmocor
- Body Mass Index (BMI) en middel-heup omtrek
- 24-uurs ambulante bloeddrukmeting (24-ABPM)
- Urine albumine / creatinine ratio (gemiddelde van 2 aparte ochtend porties (ACR)
- Plasma markers van ontsteking (C-reactief proteïne (hs-CRP), interleukine-6, TNF- α , serum amyloid-A (SAA), myeloperoxidase (MPO))
- Plasma markers van endotheeldisfunctie (ie vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1), oplosbaar intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1), oplosbare E-selectine, von Willebrand factor, weefsel-type plasminogeen activator), in vitro gestimuleerde cytokine productie door zgn peripheral blood mononuclear cells (PBMC)
- Glycemische indices: nuchtere glucose (FPG) en 2-uur na OGTT glucose (OGTT), HbA1c, nuchtere insuline, en afgeleide indices (HOMA- β (als een surrogaat marker voor β -cel functie) en HOMA-IR (insulineresistentie), Matsuda-index (de

gevoeligheid voor insuline)

- AGE depositie in de huid gemeten als huidautofluorescentie m.b.v. AGE reader

en plasma AGEs (N (*) - (carboxymethyl) lysine (CML), N (*) - (carboxyethyl)

lysine (CEL)

- energie inname, eetgedrag en lichamelijke activiteit

- Target-to-background ratios (TBRs) (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission

tomography computed tomography coregistration (FDG PET-CT)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Patiënten met type 2 diabetes mellitus (T2DM) hebben een verhoogd risico voor het ontwikkelen van vroegtijdige macrovasculaire complicaties. Het proces van onomkeerbare schade aan de bloedvaten begint al tijdens de jaren voorgaand aan de diagnose. Bij diagnose blijken patiënten met T2DM reeds tekenen van subklinische vaatschade te hebben. Recente studies hebben aangetoond dat er eigenlijk geen voordeel van glucose verlagende therapie meer is wanneer deze later in de loop van de ziekte wordt gestart. Dit impliceert dat vroegtijdige interventie effectief zou kunnen zijn in het voorkomen macrovasculaire complicaties. Dipeptidyl peptidase (DPP) -4 remmers zijn orale antidiabetica die de werking van de natuurlijke darm hormoon glucagon-achtige peptide-1 (GLP-1) verlengen waardoor postprandiale insulinesecretie wordt verbeterd, zonder hypoglycemieën of gewichtstoename. DPP-4-remmers verbeteren beta-cel functie en insuline resistentie. Nog belangrijker zijn de zogenaamde off-target effecten op vetweefsel ontsteking, lever vervetting en atherosclerotische plaques, wat uitvoerig is gedocumenteerd in dierstudies. Bovendien verbeterden DPP4 remmers het cardiovasculaire risicoprofiel in kleine klinische studies. Op basis van deze overwegingen veronderstellen wij dat vroege behandeling met de DPP-4-remmer linagliptin bij patiënten met type 2 diabetes zal leiden tot gunstige effecten op arteriële stijfheid, bloeddruk, inflammatoire markers en inflammatie van de vaten, onafhankelijk van de effecten op de glycemische controle.

Doel van het onderzoek

1. Beoordelen of linagliptin in vergelijking met placebo de arteriële stijfheid verbetert bij niet eerder behandelde patiënten met type 2 diabetes.

2. Beoordelen of linagliptin in vergelijking met placebo de bloeddruk parameters, ontstekings-en endotheelfunctie markers en albuminurie bij behandelingsnaïeve patiënten met type 2 diabetes verbetert.
3. Bepalen of de off-target effecten op arteriële stijfheid, bloeddruk parameters, inflammatoire en endotheelfunctie markers en inflammatie van de vaten concordant zijn met veranderingen in glucose parameters, waaronder HbA1c nuchtere plasma glucose en beta-cel en insulinegevoeligheid indices.

Onderzoeksopzet

Single center, prospectieve, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde dubbelblinde trial

Onderzoeksproduct en/of interventie

De deelnemers zullen worden behandeld met: - Linagliptin 5 mg / dag + levensstijl advies, OF
- placebo + levensstijl advies

Inschatting van belasting en risico

Belasting en risico: De werkzaamheid en veiligheid van linagliptin bij patiënten met T2DM is aangetoond in verschillende studies. De risico's voor hypoglycemie zijn minder met DPP-4-remmers in vergelijking met metformine of sulfonyleureum derivaten. DPP-4-remmers veroorzaken geen gewichtstoename, in tegenstelling tot sulfonyleureum derivaten. Alleen personen met een HbA1c die in de klinische praktijk zouden worden behandeld met leefstijladviezen en waarbij niet direct medicamenteuze behandeling nodig is zullen worden geïncludeerd, zodat de richtlijnen voor de behandeling van type 2 diabetes worden gevolgd. Patiënten bezoeken de polikliniek 6 keer en bij elk bezoek wordt de bloeddruk gemeten en 30 ml van bloed wordt geprikt. Verder zal er een FDG PET-CT scan worden verricht. Hierbij wordt intraveneus 18F-FDG toegediend en scan verricht waarbij de deelnemer per scan aan 4,2 mSv stralingsbelasting wordt blootgesteld. Dit is een matig risico (categorie III, ICRP 62).

Voordelen: We verwachten dat linagliptin PWV verbetert en dat een gunstig effect op de vaatwand bij patiënten met onbehandelde diabetes kan hebben. Verder kunnen er met behulp van de FDG PET-CT scan afwijkingen worden opgespoord (zoals maligniteiten in een vroeger stadium) die anders niet waren ontdekt en zo mogelijk eerder worden behandeld.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713GZ
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713GZ
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)

- Mannen en vrouwen, leeftijd 30 tot 70 jaar, EN
- Behandelings naïeve type 2 diabetes, gedefinieerd als de aanwezigheid van een van de volgende:
 - Nuchter plasma glucose $\geq 7,0$ mmol / l, of
 - Random plasma glucose $\geq 11,1$ mmol / l, of
 - HbA1c $\geq 6,5\%$
- getekend toestemmingsformulier

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Huidige of eerder gebruik van de glykemische controle medicijnen
- Type 1 diabetes
- Zwangerschapsdiabetes
- Andere specifieke vormen van diabetes door andere oorzaken
- Ongecontroleerde hypertensie, gedefinieerd als systolische bloeddruk > 160 of een diastolische bloeddruk > 100 mmHg bij screeningsbezoek
- Ernstige dyslipidemie, gedefinieerd als de totale cholesterol > 8 mmol / l, tryglicerides > 10 mmol / l HDL-cholesterol < 0,6 mmol / l
- Het huidige gebruik van medicatie voor gewichtsverlies of bariatrische chirurgie in verleden
- Een voorgeschiedenis van ernstige gastro-intestinale aandoeningen
- Klinische contra-indicaties voor DPP-4-remmers
- hart-en vaatziekten, gedefinieerd als een stabiele coronaire hartziekte of acuut coronair syndroom, beroerte of TIA, perifeer arterieel vaatlijden
- Symptomatisch hartfalen, New York Heart Association (NYHA) klasse II-IV
- Vrouwen die momenteel zwanger zijn, zwanger willen worden, vrouwen die borstvoeding geven, of vrouwen in de vruchtbare leeftijd zonder adequate anticonceptieve maatregelen
- Klinisch significante leverziekte of leverfunctie groter dan 3 maal de bovengrens van normaal
- Bekende verminderde nierfunctie of GFR < 30 ml/min/1.73m²
- Patiënten die wilsonbekwaam zijn en geen toestemming kunnen verlenen
- Huidige actieve maligniteit of in de afgelopen 6 maanden
- Gedocumenteerde HIV-infectie
- Het gebruik van rifampicine
- Bekende of vermoede allergie tegen ¹⁸F-FDG of bestanddelen

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 18-02-2014
Aantal proefpersonen: 40
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Linagliptine
Generieke naam: Trajenta
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-05-2013
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 23-10-2013
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 30-12-2013
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-04-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-11-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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	EUCTR2012-005220-15-NL
CCMO	NL43473.042.13

Resultaten

Einddatum onderzoek:	08-03-2016
Totaal aantal deelnemers:	45