

Een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, parallel-groep fase 4 studie naar de effecten van 12 weken behandeling met de glucagon-like peptide-1 receptor agonist (GLP-1RA) liraglutide of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor (DPP-4i) sitagliptin op het cardiovasculaire stelsel, de nieren en het gastrointestinale systeem.

Gepubliceerd: 02-11-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

In dit onderzoek hebben we een overkoepelend doel, namelijk het uitdiepen van de (mechanismen die onderliggen aan) de effecten van de GLP-1RA en DPP-4i op het cardiovasculaire, renale en gastrointestinale systeem in patiënten met type 2 diabetes....

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

Samenvatting

ID

NL-OMON41271

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SAFEGUARD: de vele effecten van darmhormoontherapieën

Aandoening

- Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)

Synoniemen aandoening

Diabetes Mellitus Type 2

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: FP7/2007-2013 (EU) en Nederlandse Nierstichting, Novo Nordisk

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Diabetes, DPP-4, GLP-1

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Cardiovasculaire deel: hartslagvariabiliteit in rust.

Renale deel: glomerulaire filtratiesnelheid.

Gastrointestinale deel: fecale elastase-1.

Secundaire uitkomstmaten

Cardiovasculaire deel:

- Bloeddruk
- Hartslag
- Hemodynamische variabelen
- Functie van het cardiale autonome zenuwstelsel
- Microvasculaire functie
- Arteriële stijfheid
- Plasma lipiden spectrum

- Glycemische variabelen
- Lichaamsantropometrie
- Hoeveelheid lichaamsvet.

Renale deel:

- Renale plasma doorstroming
- Renale tubulaire functie
- Markers voor renale schade

Gastrointestinale deel:

- Exocriene pancreas functie/structuur
- Plasma pancreas enzymen
- Galblaasmotiliteit
- Leverenzymen
- Leverfunctie
- Leververvetting
- Maagontledigingssnelheid

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De huidige gegevens over de werking en bijwerkingen van de glucagon like peptide 1 receptor agonisten (GLP-1RA) en dipeptidyl peptidase 4 remmers (DPP-4i) - nieuwe antihyperglycemische middelen - zijn voornamelijk afgeleid uit grote registratie trials in patiënten met type 2 diabetes mellitus. Deze internationale, multi-center, randomized controlled trials focussen op glycemische controle als primaire uitkomstmaat. Echter, in deze fase 3 trials,

en zeker ook tijdens de post-marketing periode, zag men een mogelijke associatie tussen het gebruik van deze middelen en veranderingen in cardiovasculaire parameters (verhoogde hartslag), acuut nierfalen en pancreatitis. De receptoren van GLP-1 zijn aangetoond in de meeste orgaansystemen van het menselijk lichaam en farmacologische interventies die de activiteit van GLP-1 verhogen kunnen daarom, naast het gunstige effect wat deze middelen uitoefenen op de endocriene pancreas, ook andere orgaansystemen beïnvloeden.

Op dit moment worden er meerdere grote onderzoeken uitgevoerd om de lange-termijneffecten van de huidige geregistreerde GLP-1RA en DPP-4i te onderzoeken. Deze trials moeten meer duidelijkheid geven over de causaliteit tussen het gebruik van deze middelen en de eerder genoemde bijwerkingen. Echter, de resultaten van de eerste trial zijn niet beschikbaar voor 2016.

Daarnaast zijn deze grote trials niet gericht op het aantonen van de onderliggende mechanismen. Op dit moment is er weinig literatuur over de effecten van deze middelen op het cardiovasculaire systeem, de nieren en het maag-darmkanaal in mensen, en dus zijn er weinig gegevens over de biologische processen en onderliggende mechanismen die genoemde bijwerkingen kunnen verklaren.

Daarom, als onderdeel van het EU-FP7 programma, ondersteunt de EMA een project (het SAFEGUARD consortium) dat zowel de pharmaco-epidemiologische kanten van deze potentiële bijwerkingen onderzoekt, alsook de onderliggende mechanismen. Het huidige onderzoek is onderdeel van het SAFEGUARD werkpakket 6 'mechanistische studies' (met WP-6 leider: prof. M. Diamant).

Doel van het onderzoek

In dit onderzoek hebben we een overkoepelend doel, namelijk het uitdiepen van de (mechanismen die onderliggen aan) de effecten van de GLP-1RA en DPP-4i op het cardiovasculaire, renale en gastrointestinale systeem in patiënten met type 2 diabetes.

Voor de duidelijkheid hebben we de studiedoelstellingen opgedeeld in 3 onderdelen:

Primaire doelstellingen:

Cardiovasculaire deel: het beoordelen van de acute effecten van GLP-1RA en de lange-termijns effecten van zowel GLP-1RA als DPP-4i op de hartslagvariabiliteit in rust.

Renale deel: het beoordelen van de acute effecten van GLP-1RA en de lange-termijns effecten van zowel GLP-1RA als DPP-4i op glomerulaire filtratiesnelheid.

Gastrointestinale deel: het beoordelen van de lange-termijns effecten van zowel GLP-1RA als DPP-4i op fecale elastase-1.

Secundaire doelstellingen:

Cardiovasculaire deel: het meten van de acute effecten van GLP-1RA en de

lange-termijns effecten van zowel GLP-1RA als DPP-4i op bloeddruk, hartslag, hemodynamische variabelen, functie van het cardiale autonome zenuwstelsel, microvasculaire functie, arteriële stijfheid, plasma lipiden spectrum, glycemische variabelen (alle voorstaande variabelen zullen worden onderzocht in een nuchtere en postprandiale staat), lichaamsantropometrie en hoeveelheid lichaamsvet.

Renale deel: het meten van de acute effecten van GLP-1RA en de lange-termijns effecten van zowel GLP-1RA als DPP-4i op renale plasma doorstroming, renale tubulaire functie en markers voor nierschade.

Gastrointestinale deel: het meten van de acute effecten van GLP-1RA op de exocriene pancreasfunctie, en het meten van de lange-termijns effecten van zowel GLP-1RA als DPP-4i op verschillende aspecten van de functie/structuur van de exocriene pancreas, plasma pancreasenzymen, galblaas motiliteit, leverenzymen, leverfunctie, leververvetting en maagontledigingssnelheid.

Exploratieve doelstellingen:

Het exploreren van de lange-termijns effecten van zowel GLP-1RA als DPP-4i op verschillende relevante biomarkers.

Voorafgaand aan het onderzoek zal een pilot-studie worden uitgevoerd. Het doel hiervan is het testen van de onderzoeksmethoden en de haalbaarheid van de testdagen. Verder zal een non-invasieve methode van het meten van de nierdoorbloeding worden gevalideerd (de 'contrast-enhanced ultrasonography'). Ook zal het effect van inhibitie van nitraatoxide synthase i.c.m. exenatide op de renale hemodynamiek (GFR en ERPF) worden geëvalueerd.

Onderzoeksopzet

Een dubbelblind, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd, 3-armige parallel groep onderzoek om de effecten van 12 weken behandeling met de GLP-1RA liraglutide of de DPP-4i sitagliptine of de bijbehorende placebo's op de functie van het cardiovasculaire, renale en gastrointestinale systeem te beoordelen in 60 patiënten met type 2 diabetes mellitus. Op de eerste testdag voor het vaststellen van de uitgangswaarden voor de lange-termijn interventie, zal een substudie worden uitgevoerd waarin de acute effecten van GLP-1RA worden beoordeeld op het cardiovasculaire en renale systeem (een dubbelblind, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd, 2-armige parallel groep interventie met infusie van de GLP-1RA exenatide of placebo). In een groep van 12 patiënten wordt een acute MRI studie gedaan (dubbelblind, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd, cross-over met infusie van de GLP-1RA exenatide of placebo) tijdens de baseline dagen van de hoofdstudie.

Cardiovasculaire parameters worden beoordeeld door gebruik te maken van een oscillometrisch bloeddruk apparaat (Dinamap®; systolisch, diastolisch, gemiddelde bloeddruk, hartslag), een continu registrerende slag-tot-slag hemodynamische monitor (NexFin®; bloeddruk aan de vinger (systolisch, diastolisch en gemiddeld), hartslag, slagvolume, cardiac

output/-index/-contractiliteit, systemische vasculaire weerstand, hartslagvariabiliteit in rust, functie van het cardiale autonome zenuwstelsel/baroreceptor reflex gevoeligheid), capillaire videomicroscopie en Laser Doppler (microvasculaire functie) en applanatie tonometrie (SphygmoCor®; arteriële stijfheid). Bloed zal worden geanalyseerd op plasma lipiden (triglyceriden, totaal-, HDL- en LDL-cholesterol), glycemische variabelen (glucose, HbA1c) en cardiovasculaire biomarkers (hsCRP, NT-proBNP). De lichaamsantropometrie (gewicht, lengte, body-mass index (BMI) en middelomtrek) en bio-impedantie analyse (hoeveelheid lichaamsvet) zullen worden gemeten. Renale parameters zullen worden beoordeeld door de gouden standaard 'inuline en para-aminohipponzuur (PAH) klarings methode,' om respectievelijk de glomerulaire filtratie snelheid (GFR) en effectieve renale plasma doorstroming (ERPF) te meten. De fractionele excretie van natrium en ureum zullen gemeten worden als maat voor tubulaire functie, en de urine albumine/creatinine-ratio, NGAL en KIM-1 zullen gebruikt worden als markers voor nierschade. Gastrointestinale parameters omvatten de meting van exocriene pancreasfunctie middels gevalideerde laboratoriumtechnieken voor (activiteit van) exocriene enzymen, zoals fecale elastase-1 en plasma lipase/amylase, maar ook middels de 13C-Mixed triglyceriden ademtest en secretine-gestimuleerde Magnetic Resonance CholangioPancreatography (sMRCP). MRI en 1H-MRS zullen worden gebruikt om de structuur van pancreas en lever en de hoeveelheid vet in de lever te meten. Met abdominale echografie zal de galblaasmotiliteit beoordeeld worden. Leverenzymen (ASAT, ALAT, GGT, AF) en lever functie (plasma albumine) zullen worden gemeten in plasma en de paracetamol opnametest zal worden gebruikt om de maagontledigingssnelheid te beoordelen. Deze testen zullen worden verdeeld over meerdere dagdelen, zowel vóór als ná de 12 weken durende interventie.

Voorafgaande aan het onderzoek zullen we een pilot studie uitvoeren om 4 technieken op te zetten in het VU medisch centrum (de inuline/PAH-klaring, de 13C-mixed triglyceriden ademtest, sMRCP en de echografie voor de galblaaslediging). Gezonde jonge mannen ondergaan dezelfde testdagen als in het hoofdonderzoek, waarbij ook de acute infusie studie zal worden uitgevoerd. Tevens zal de 'contrast enhanced ultrasound' worden toegepast tijdens de nier-testdagen om deze te valideren. Een extra testdag die niet voorkomt in het hoofdonderzoek zal worden toegevoegd waarin de interactie tussen de acute infusie met exenatide en de NOS-inhibitor L-NMMA wordt onderzocht. De langetermijnsinterventie zal echter niet worden gedaan in de pilot-studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deelnemers worden gerandomiseerd tot een van de volgende behandel-armen: Behandel-arm 1: liraglutide 1.8mg s.c. eenmaal daags + sitagliptin placebo Behandel-arm 2: sitagliptin 100mg oraal eenmaal daags + liraglutide placebo Behandel-arm 3: liraglutide placebo + sitagliptin placebo Gedurende de eerste dag van de baseline testdagen zal een infuus met exenatide of placebo worden gegeven. Deelnemers van de Acute MRI substudie (12 vrijwilligers van de hoofdstudie) zullen tevens een MRI scan ondergaan met placebo en

exenatide. Deelnemers van de pilotstudie zullen niet worden gerandomiseerd voor de lange-termijn interventie, maar ondergaan wel de acute interventie met exenatide. Op een extra testdag zullen zowel exenatide als L-NMMA worden gegeven.

Inschatting van belasting en risico

We zien goed in dat het huidige onderzoek een mogelijke belasting is voor de deelnemers. Deelnemers in de pilotstudie komen 5 keer naar het VUmc, verspreid over 2 weken. Deelnemers aan het hoofdonderzoek moet in totaal 9 keer komen (deelnemers van de substudie totaal 11x), verspreid over 17 weken. De totale duur per bezoek varieert van een half uur tot (eenmalig) 10 uur. In totaal zal 492.5 mL bloed worden afgenomen in het hoofdonderzoek en 404.5 mL in de pilotstudie. Sommige testen kunnen worden beschouwd als belastend (zoals het nierprotocol, de MRI-scans en het verzamelen van fecesporties). Echter, binnen het diabetescentrum hebben we veel ervaring met gelijkwaardige mechanistische studies in patiënten met T2DM. Hierdoor hebben we verschillende manieren opgebouwd om het de patiënten zo prettig mogelijk te maken, zoals bijvoorbeeld heldere en herhaalde uitleg, frequente contacten en geïntensiveerde (diabetes) zorg. Gedurende de testdagen geven we maaltijden en kunnen de deelnemers lezen of TV/DVD's kijken waar mogelijk.

De studie testen kunnen als veilig worden beschouwd. Er wordt geen straling gebruikt, en er zijn geen invasieve procedures (behoudens het plaatsen van intraveneuze canules). Gedurende de testdagen worden diagnostische middelen toegediend. Inuline, para-aminohipposzuur en ¹³C-MTG zijn inert, en hebben geen bijwerkingen. Bijwerkingen zijn extreem zeldzaam bij paracetamol. Secretine kan voorbijgaande misselijkheid en buikkramp veroorzaken.

Alle onderzoeksmedicatie dat in dit onderzoek wordt gebruikt is door de EMA goedgekeurd en wordt als veilig gezien. Exenatide en liraglutide kunnen milde en voorbijgaande misselijkheid en braken geven. Sitagliptine kan een beeld geven van neusverkoudheid. Deze middelen zijn in eerdere trials in het VUmc gebruikt en er is uitgebreide ervaring. Zoals in alle interventie trials met medicatie zullen de patiënten uitgebreid worden gemonitord bijwerkingen, zowel via telefonische afspraken als via follow-up visits (een, twee en zes weken na de start van de medicatie). Daarnaast zijn de arts-onderzoekers te alle tijden beschikbaar voor vragen e.d.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117

Amsterdam 1081 HV
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HV
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)

- Beide geslachten
- Leeftijd tussen 35 en 75 jaar. Vrouwen moeten postmenopauzaal zijn
- Type 2 diabetes (HbA1c 6.5-9% DCCT of 48-75 mmol/mol IFCC), behandeld met een stabiele dosis van orale antihyperglycemische medicatie (alleen metformine, alleen SU-derivaat of een combinatie van beide) gedurende minimaal 3 maanden voor inclusie.
- BMI 25 - 40 kg/m²
- Caucasisch; Voor de voorafgaande pilot-study (in gezonde vrijwilligers):
- Mannen
- Leeftijd tussen 18 - 50 jaar
- BMI 25 - 40 kg/m²
- Caucasisch

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen

(Exclusiecriteria)

- GFR > 60 mL/min/1.73m²
- Chronisch / huidig gebruik van de volgende medicatie: thiazolidinediones, GLP-1RA, DPP-4i, glucocorticoiden, NSAIDs, insuline, antimicrobiële middelen, chemotherapeutica of immunosuppressiva. Deelnemers die diuretica gebruiken zullen worden uitgesloten als deze middelen niet gestopt kunnen worden gedurende de looptijd van de studie.
- Geschiedenis van of huidige pancreasaandoening of verminderde exocriene pancreasfunctie (gedefinieerd als het gebruik van pancreasenzymen)
- Actieve leverziekten of een 3-voudige verhoging van leverenzymen (ASAT/ALAT) tijdens screening
- Geschiedenis van of huidige maligniteit (behalve basaalcelcarcinoom)
- Huidige urineweginfectie of actieve nefritis
- Recente (< 6 maanden) geschiedenis van cardiovasculaire aandoeningen, zoals acuut coronair syndroom, cerebrovasculair accident, transient ischemic attack of chronisch hartfalen (New York Heart Association graad II-IV)
- Atriumfibrilleren
- Chronische infectie of auto-immuunziekte
- Middelen- en/of alcoholmisbruik, gedefinieerd als >4 eenheden alcohol/dag (wegens risico op pancreatitis)
- Allergie of overgevoeligheid voor: GLP-1RA, DPP-4i, inuline, para-aminohipposzuur, paracetamol, secretine, MRI oraal contrastmiddel of latex (onderdeel van para-aminohipposzuur)
- Klachten passend bij of vastgestelde gastroparese en/of neurogene blaas
- Iedere aandoening die in de SPC van de onderzoeksmiddelen staat vermeld als contra-indicatie
- Geschiedenis van of huidige (ernstige) psychische aandoening
- Slecht begrip van de Nederlandse taal of enige (mentale) stoornis waardoor volledig begrip van het onderzoek, instructie en daardoor participatie niet mogelijk is
- Contra-indicatie voor MRI, zoals claustrofobie of pacemaker; Voor de voorafgaande pilot-study (in gezonde vrijwilligers):
Gelijk aan de exclusiecriteria voor het hoofdonderzoek, maar daarbovenop
- Een nuchter plasma glucose van *5.6 mmol/L, een 2-uur glucose van *7.8 mmol/L na een 75-grams orale glucose tolerantie test, of een HbA1c van *6.5%
- Gebruik van medicatie
- allergie voor zwavelhexafluoride

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:

4

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	10-05-2013
Aantal proefpersonen:	70
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Byetta
Generieke naam:	exenatide
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Inutest
Generieke naam:	sinistrine
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Januvia
Generieke naam:	sitagliptine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	para aminohipposzuur ('PAH')
Generieke naam:	para-aminohipposzuur
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Victoza
Generieke naam:	liraglutide
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-11-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-12-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-03-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-04-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-02-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-03-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-03-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-05-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-05-2014

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-02-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-03-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2012-003256-36-NL
CCMO	NL41701.029.12
Ander register	U1111-1130-8248 / NCT01744236