

Metformine en sitagliptine bij patienten met gestoorde glucose tolerantie en een recente TIA of een lichte beroerte - veiligheid en verdraagzaamheid

Gepubliceerd: 13-02-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

We willen de effectiviteit, uitvoerbaarheid en veiligheid vergelijken van zowel metformine en sitagliptine bij patiënten met een TIA of een klein herseninfarct en gestoorde glucosetolerantie. We willen nagaan of langzamer opbouwen van metformine en...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON44685

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MAAS trial

Aandoening

- Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)
- Centraal zenuwstelsel vaataandoeningen

Synoniemen aandoening

beroerte, gestoorde glucosetolerantie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Antidiabetica, Gestoorde glucose tolerantie, Herseninfarct, TIA

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaten zijn de verdraagbaarheid van metformine en sitagliptine (bepaald door het aantal patiënten die na 6 maanden nog steeds de medicatie gebruiken), de veiligheid van de behandeling met metformine en sitagliptine, en het verschil tussen glucose na belasting na 6 maanden en bij inclusie.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten zijn de verschillen in glucose na belasting na 6 maanden, de nuchter glucose na 6 maanden, body mass index (BMI), middelomtrek en percentage patiënten met een normale glucose tolerantie na 6 maanden tov inclusie in de studie.

Ook het percentage van patienten met diabetes mellitus type II (gedefinieerd als nuchtere glucose hoger dan 7 mmol/L gemeten op 2 verschillende dagen), of serum glucose waardes hoger dan 11.0 mmol/L(gemeten op elk moment van de dag) met klachten van hyperglycemie, of gebruik van orale of parenterale anti-diabetica in 5 jaar.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Gestoorde glucosetolerantie, een voorstadium van diabetes mellitus, is bij meer dan een derde van de patiënten met een transient ischemic attack (TIA) of herseninfarct aanwezig en is geassocieerd met een tweemaal verhoogd risico op een (recidief) herseninfarct. De onderliggende mechanismen van deze associatie zijn niet precies duidelijk, maar zijn o.a. insulinresistentie, endotheeldysfunctie, dyslipidemie, chronische inflammatie en een verhoogde stollingsneiging.

Farmacologische interventies verminderen de progressie naar type 2 diabetes bij 10-60% van de mensen met gestoorde glucosetolerantie. Leefstijl veranderingen lijken minstens net zo effectief te zijn als medicamenteuze behandeling, maar deze zijn vaak moeilijk succesvol vol te houden, en leefstijl advies moet regelmatig worden herhaald.

Het veelgebruikte medicijn metformine is een biguanide dat de insulinegevoeligheid en de perifere opname van glucose verbetert en de hepatische glucose output vermindert.

Een eerder door ons verricht fase II onderzoek liet zien dat behandeling met metformine bij deze patiënten veilig is en de glucosehuishouding verbeterd, maar vaak leidt tot met name gastrointestinale bijwerkingen waardoor 1/4 van de patiënten de behandeling vroegtijdig staakte. Langzamer opbouwen van de medicatie en betere informatie mbt de bijwerkingen verbetert mogelijk de therapietrouw.

Recente studies met nieuwe antidiabetica zoals sitagliptine bij patiënten met een gestoorde glucosetolerantie hebben laten zien dat deze behandeling met minder bijwerkingen gepaard gaat dan metformine. Of dit ook voor onze patientengroep geldt is niet duidelijk.

Doel van het onderzoek

We willen de effectiviteit, uitvoerbaarheid en veiligheid vergelijken van zowel metformine en sitagliptine bij patiënten met een TIA of een klein herseninfarct en gestoorde glucosetolerantie. We willen nagaan of langzamer opbouwen van metformine en betere informatievoorziening leidt tot minder bijwerkingen en een betere therapietrouw en of sitagliptine een goede alternatieve behandeling is voor metformine.

Ook willen we met een follow-up van 5 jaar de incidentie van diabetes mellitus type II en andere cardiovasculaire aandoeningen zoals TIA, beroerte, hartinfarct en perifere vaatziekten onderzoeken in deze groep patiënten.

Onderzoeksopzet

Het is een gerandomiseerde, gecontroleerde, open-label fase II studie, met geblindeerde uitkomstevaluatie in meerdere centra.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten worden gerandomiseerd voor een behandeling met metformine, sitagliptine of >geen metformine> in een 1:1:2 ratio voor 6 maanden. Patiënten gerandomiseerd voor metformine zullen starten met een dosis van 2dd 500mg. Dit zal langzaam worden opgebouwd in 6 weken tijd naar een dagelijkse dosering van 2dd 1000mg (week 1: 2dd 500mg, week 4: 2dd 850mg, week 6: 2dd 1000mg). Als de patiënten hinderlijke bijwerkingen ondervinden bij een hogere dosering, moet de vorige dosis worden ingenomen en na 1 week opnieuw geprobeerd op te hogen. Patiënten gerandomiseerd voor sitagliptine zullen behandeld worden met een dagelijkse dosering van 1dd100mg.

Inschatting van belasting en risico

In het kader van het onderzoek zal de patiënt na de inclusie in de studie en bij 6 maanden op de poli terug komen voor een bloedafname voor nuchter glucose en lipidenprofiel (2x 8ml) en een orale glucose tolerantietest. Daarnaast zal een vragenlijst over therapietrouwheid en bijwerkingen worden ingevuld en een kort lichamelijk onderzoek (bestaande uit een bloeddrukmeting, meten van lengte, gewicht en middelomtrek) worden verricht. Daarnaast nemen we driemaal telefonisch contact met de patiënt op om te achterhalen of er sprake is van bijwerkingen en ter ondersteuning van het opbouwen van de medicatie en/of het volhouden van de behandeling. Bij inclusie en na 6 maanden zullen we extra bloed (3x8ml) afnemen voor het bepalen van biomarkers van inflammatie, hypercoagulabiliteit en endotheeldysfunctie.

Ook zullen de patiënten en/of de huisarts jaarlijks gebeld worden gedurende 5 jaar met de vraag of de patient diabetes mellitus type II of andere hart- en vaatziekten heeft ontwikkeld.

Mogelijke bijwerkingen van metformine zijn:

- Maag-darmklachten zoals misselijkheid, braken of diarree.
- Verminderde eetlust
- Een metaal smaak aan het begin van de behandeling
- Een zeer zeldzame bijwerking is een verhoogde zuurgraad van het bloed (lactatacidose). Deze bijwerkingen treden met name op bij patiënten met ernstige ziekten van de nier, lever, hart of longen of bij patiënten die al eerder een lactatacidose hebben gehad. Om deze reden mogen patiënten met een van deze aandoeningen niet meedoen aan het onderzoek.

Deze klachten komen bij ongeveer 10% van de patiënten voor en gaan meestal binnen 6 weken vanzelf weer over. Om de kans op bijwerkingen te minimaliseren zal de metformine langzaam worden opgehoogd.

Mogelijke bijwerkingen van sitagliptine zijn:

- Hoofdpijn
- Spierpijn
- Griep-achtige klachten
- Ontsteking van de alvleesklier (zeer zeldzaam)
- Allergische reactie (zeer zeldzaam)

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 50-60
Rotterdam 3015 GE
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 50-60
Rotterdam 3015 GE
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)

- ouder dan 18 jaar
- diagnose TIA, amaurosis fugax of mild herseninfarct minder dan 6 maanden geleden
- gestoorde glucose tolerantie (glucose na belasting 7.8-11.0mmol/L)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- diabetes mellitus
- diabetische ketoacidose in de voorgeschiedenis
- symptomen van type 1 diabetes mellitus
- tekenen van gestoorde nierfunctie (creatinine van 135 µmol/L of hoger voor mannen, en 110 µmol/L of hoger voor vrouwen)
- bekende leveraandoening of gestoorde leverfunctietesten (alanine amino transferase, aspartaat amino transferase, alkaline fosfatase, of γ glutamyl transferase meer dan tweemaal zo hoog als de bovengrens van de normaalwaarde)
- lactaatacidose in de voorgeschiedenis
- hartfalen waarvoor medicamenteuze behandeling nodig is
- pancreatitis
- chronische hypoxische longaandoening
- digoxine gebruik
- zwangerschap
- borstvoeding

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	06-06-2014

Aantal proefpersonen: 100
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Januvia
Generieke naam: sitagliptine
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: metformine
Generieke naam: metformine
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 13-02-2012
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 04-07-2012
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-08-2013
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 23-08-2013
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum:	26-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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
Ander register	3196
EudraCT	EUCTR2011-005980-26-NL
CCMO	NL38294.078.12