

Effecten van Liraglutide op cardiovasculaire eindpunten bij diabetes mellitus type 2 patienten

Gepubliceerd: 25-01-2013 Laatst bijgewerkt: 24-04-2024

Studie 1:1. Het doel van dit onderzoek is het toetsen van de hypothese dat Liraglutide de cardiovasculaire functie verbetert bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en of er herverdeling plaatsvindt van ectopische vetstapeling in hart, lever en...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON44757

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Effecten van Liraglutide op cardiovasculaire eindpunten bij DM2 patiënten

Aandoening

- Myocardaandoeningen
- Diabetescomplicaties
- Vaatlletsels

Synoniemen aandoening

1. Asymptomatische diabetische cardiomyopathie bij type 2 diabetes mellitus; 2. Vroege vorm van hartfalen bij suikerziekte type 2

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: farmaceutische industrie, Novo Nordisk

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Cardiovasculaire functie, Diabetes mellitus type 2, Liraglutide, MRI

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Studie 1 en 2:

Vergelijking van systolische en diastolische hartfunctie tussen beide groepen middels een MRI-scan in week 0 en week 26:

- Systolische functie: slagvolume, ejectiefractie, cardiac output, cardiac index, piek ejectie snelheid.

- Diastolische functie: vroege piek vullingsfase (E), vroege deceleratie piek, atriale vullingspiek (A), E/A ratio, piek mitralis annulus longitudinale beweging (Ea), MR schatting van linkerventrikel vullingsdruk (E/Ea)

Secundaire uitkomstmaten

Studie 1 en 2:

- Hart dimensies zoals einddiastolisch volume, eindsystolisch volume, linkerventrikelmassa, linkerventrikel index, LVMI/EDVI, percentage littekenweefsel

- Metingen van de aorta en arteria carotis: totale vaatwand oppervlakte, gemiddelde vaatwand dikte, minimale vaatwanddikte en maximale vaatwanddikte, uitzetbaarheid gemeten als "pulse wave velocity"; carotis intima media thickness (IMT) d.m.v echografie.

- Lichaamsvetverdeling: viscerale en subcutane vet-volumemeting ter hoogte van

L4-L5, totale lichaamsvetverdeling, inclusief bruin vetweefsel, epicardiaal vetvolume, Magnetische Resonantie Spectroscopie van hart, lever en nier ter kwantificatie van triglyceriden.

- Glycaemische controle (nuchtere bloedsuiker en HBA1C) op week 0 en 26

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Studie 1:

Patiënten met diabetes mellitus type 2 (DM2) hebben een sterk verhoogd risico op hart - en vaatziekten. Een vroege uiting hiervan is diastolische dysfunctie. Diastolische dysfunctie is een onafhankelijke voorspeller van mortaliteit die verbetert bij patiënten die een laag calorisch dieet volgen. De verbetering van diastolische functie is sterk geassocieerd met een reductie van triglyceriden in de hartspier (myocardiale steatose). Liraglutide (Victoza®) is een relatief nieuw geregistreerd medicament voor DM2 patiënten. Liraglutide is een Glucagon Like Peptide - 1 analoog dat de glucosewaarden verlaagt. Daarnaast zorgt het voor een daling van de bloeddruk en een reductie van het lichaamsgewicht en vetmassa. Naast de reductie van het lichaamsgewicht, hetgeen gunstig is gebleken voor het cardiovasculaire risicoprofiel, zijn er aanwijzingen dat Liraglutide een direct gunstig effect heeft op cardiovasculaire functie. Er zijn echter nog geen systematische onderzoeken geweest die het effect van Liraglutide op cardiovasculaire functie hebben onderzocht. De hypothese die middels dit onderzoek getoetst zal worden is dat Liraglutide geassocieerd is met een verbetering van de cardiovasculaire functie en een reductie van accumulatie van triglyceriden in eindorganen.

Studie 2:

Binnen de Zuid-Aziatische populatie is sprake van een verhoogde prevalentie van DM2 en een relatief verhoogd risico op hart- en vaatziekte, vergeleken met de West-Europese populatie. Er is bij Zuid-Aziatische mensen vaak sprake van een relatief ongunstig metabool fenotype. De verschillen in metabool profiel tussen de Zuid-Aziatische en West-Europese groep zijn tevens belangrijke aangrijpingspunten in het werkingsmechanisme van Liraglutide. Juist vanwege deze verschillen kunnen de studieresultaten op basis van West-Europese DM2 patiënten niet geëxtrapoleerd worden naar de Zuid-Aziatische DM2 patiënten.

Doel van het onderzoek

Studie 1:

1. Het doel van dit onderzoek is het toetsen van de hypothese dat Liraglutide de cardiovasculaire functie verbetert bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en of er herverdeling plaatsvindt van ectopische vetstapeling in hart, lever en nieren.
2. Het toetsen van de hypothese dat Liraglutide bruin vetweefsel activeert in DM2 patiënten.
3. Onderzoek naar de metabole en cardiovasculaire effecten gerelateerd aan DM2.

Studie 2:

1. Het doel van dit onderzoek is het toetsen van de hypothese dat Liraglutide de cardiovasculaire functie meer verbetert bij patiënten met diabetes mellitus type 2 van Hindoestaans-Surinaamse komaf en of er herverdeling plaatsvindt van ectopische vetstapeling in hart, lever en nieren.
2. Het toetsen van de hypothese dat Liraglutide bruin vetweefsel activeert in DM2 patiënten van Hindoestaans-Surinaamse komaf, in sterkere mate van in DM2 patiënten van West-Europese afkomst.
3. Het beschrijven van de metabole en cardiovasculaire effecten gerelateerd aan DM2 bij Hindoestaans-Surinaamse komaf.

Onderzoeksopzet

Studie 1:

Een 26-weeken durende, gerandomiseerde, dubbel-blinde, placebo-gecontroleerde interventie studie.

Studie 2:

Een 26-weeken durende, gerandomiseerde, dubbel-blinde, placebo-gecontroleerde interventie studie.

Studie gezonde vrijwilligers:

Observationeel, met een eenmalige meting op baseline.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Studie 1: Een groep van 25 patiënten injecteert het middel Liraglutide (Victoza®) 1 d.d. subcutaan, de controle - groep van 25 patiënten injecteert 1 d.d. Liraglutide-placebo. Studie 2: Een groep van 25 patiënten injecteert het middel Liraglutide (Victoza®) 1 d.d. subcutaan, de controle - groep van 25 patiënten injecteert 1 d.d. Liraglutide-placebo. Studie gezonde vrijwilligers: Geen interventie.

Inschatting van belasting en risico

Studie 1 en 2:

Risico's:

De patiënten die voldoen aan de in - en exclusiecriteria van dit onderzoek

komen in principe in aanmerking voor een aanvullende behandeling met bloedglucose verlagende middelen. De studiemedicatie is wel officieel geïndiceerd voor onze onderzoekspopulatie, maar is niet de standaardbehandeling volgens de huidige richtlijnen. Desondanks wordt Liraglutide sinds 2010 op grote schaal voorgeschreven door artsen, met name vanwege het gunstige effect op het gewicht ten opzichte van de standaardbehandeling met sulfonylureumderivaten en insuline. Het middel wordt goed verdragen waarbij de voornaamste bijwerkingen hypoglycaëmieën en misselijkheid zijn. Hypoglycaëmien komen bij de combinatie metformine en liraglutide zelden voor, minder dan bij de standaardtherapie met sulfonylureumderivaten en insuline. Bij alle patiënten zal een streef HbA1C van < 7,0% nagestreefd worden conform de geldende richtlijnen. Daarnaast is er een minimaal risico op een anafylactoïde reactie (<1:100.000 gevallen) bij toediening van het contrastmiddel voor de MRI scan.

Belasting:

De belasting voor de proefpersonen van dit onderzoek bestaat uit een totale tijdsbelasting van dertien uur in 26 weken. De studie procedures bestaan uit een beperkt lichamelijk onderzoek bij screening, twee studiedagen en vijf maal een artsbezoek voor een vraaggesprek, opname van gewicht, hartslag en bloeddruk en uitslagen van bloedonderzoek en eventuele aanpassing van het medicamenteuze beleid. Er zijn acht bloedafnames (totaal 300 ml) en een wekelijkse vingerprik voor bepaling van de nuchtere glucosewaarde. Daarnaast dienen proefpersonen zich dagelijks een subcutane injectie toe te dienen welke over het algemeen goed verdragen wordt. Een tweetal MRI scans zal worden gemaakt met een totale scanduur van 4 uur. Op deze scan kan een toevalsbevinding worden waargenomen. Drie/vier maal zal een indirecte calorimetrie plaatsvinden. Tweemaal moet gedurende drie dagen een dagboek worden bijgehouden waarin het dieet en lichamelijke activiteit worden genoteerd. Tot slot zal patiënten gevraagd worden hun dieet en mate van lichamelijke activiteit niet aan te passen gedurende het onderzoek.

Rechtvaardiging:

Bovengenoemde risico's en belasting voor de proefpersonen zijn dusdanig beperkt dat de opbrengst van de kennis die deze studie zal vervaardigen gerechtvaardigd is. Het is namelijk voor de optimalisatie van patiënten met diabetes mellitus type 2 van belang om inzicht te krijgen in het mogelijke voordeel van GLP-1 therapie op de belangrijkste oorzaak van overlijden in deze patientgroep: hart- en vaatziekten.

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333 ZA
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333 ZA
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)

Studie 1

- Geinformeerde toestemming
- Leeftijd tussen 18 en 70 jaar
- Body mass index $> 25 \text{ kg/m}^2$
- DM2 ten minste drie maanden behandeld met metformine, metformine + SU derivaat, metformine + insuline, of metformine + SU derivaat + insuline
- HbA1c $\geq 7\%$ en $\leq 10.0\%$
- eGFR $> 60 \text{ ml/min}$
- Bloeddruk in zittende positie $< 150/85 \text{ mmHg}$ en stabiel gedurende een maand

Studie 2

- Etniciteit: Zuid-Aziatische komaf (d.w.z. Hindoestaans-Surinaams), gebaseerd op zelf-

bevonden etniciteit en zelf-gerapporteerde afkomst van de moeder, vader en voorouders van de moeder en vader. Beide ouders en de voorouders van de moeder en vader dienen van Zuid-Aziatische afkomst te zijn voor inclusie.

- Geinformeerde toestemming
- Leeftijd tussen 18 en 75 jaar
- Body mass index $> 23 \text{ kg/m}^2$
- DM2 ten minste drie maanden behandeld met metformine en/of SU derivaat en/of insuline
- HbA1c $\geq 6.5\%$ en $\leq 11.0\%$
- eGFR $> 30 \text{ ml/min}$; Studie 1 gezonde vrijwilligers
- Geen Hindoestaans-Surinaamse afkomst

Studie 2 gezonde vrijwilligers

- Hindoestaans-Surinaamse afkomst (gebaseerd op zelf-bevonden etniciteit en gebaseerd op zelf-bevonden etniciteit en zelf-gerapporteerde afkomst van de moeder, vader en voorouders van de moeder. Beide ouders en de voorouders van de moeder dienen van Zuid-Aziatische afkomst te zijn voor inclusie)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Studie 1+2:

- Gebruik van insuline, thiazolidinediones, sulfonyleureum derivaten, Glucagon Like Peptide-1 analogen, of dipeptidyl peptidase-IV remmers, fibraten, prednison, cytostatica of antiretrovirale therapie in de 6 maanden voorafgaande aan de studie
- Erfelijke vetstofwisselingsziekte
- Psychiatrische stoornis al dan niet met gebruik van antipsychotica of antidepressiva nu of in het verleden
- Leveraandoening waarbij ASAT of ALAT $> 2 \times$ de referentie waarde is
- Endocriene aandoening anders dan diabetes mellitus type 2
- Elke significante chronische ziekte (zoals b.v. een inflammatoire darmziekte)
- Een afwijkende laboratoriumwaarde van betekenis ten tijde van de screeningsprocedure
- Gastro-intestinale chirurgie (b.v. gastrische bypass)
- Vrouw die zwanger is of borstvoeding geeft,
- Vruchtbare vrouw met een actieve kinderwens of een vruchtbare, sexueel actieve vrouw zonder adequaat gebruik van anticonceptie
- Allergie voor intraveneus contrast
- Allergie of intolerantie voor het studieproduct
- Chronische pancreatitis of acute pancreatitis in de voorgeschiedenis
- Medullair schildkliercarcinoom in de voorgeschiedenis of in de familie-anamnese of multiple endocrine neoplasia type 2 in de voorgeschiedenis
- Claustrofobie
- Metalen implantaten of andere MRI contra-indicaties
- Recente deelname van andere onderzoeksprojecten gedurende de laatste drie maanden of deelname aan twee of meer studies in een jaar; Studie 1:
- Huidige of vroegere cardiovasculaire aandoening; Studie 2:
- Ongecontroleerde hypertensie (met of zonder behandeling) (systolische bloeddruk > 180)

mmHg en/of diastolische bloeddruk > 110 mmHg)

- Acuut coronair of cerebrovasculair event binnen 30 dagen voor aanvang van studie
- Congestief hartfalen NYHA III-IV; Exclusie criteria gezonde vrijwilligers studie 1 en studie 2:
- Bekend met acute of chronische ziekte, op basis van medische voorgeschiedenis (indien van invloed op de primaire en secundaire uitkomstmaten naar beoordeling van de onderzoeker) en lichamelijk onderzoek en standard laboratorium testen (bloedbeeld, nuchtere bloedglucose, lipiden, eGFR, leverenzymen, en electrocardiogram)
- Chronisch medicatiegebruik (indien van invloed op de primaire en secundaire uitkomstmaten, naar beoordeling van de onderzoeker), en gestoorde glucose tolerantie (op basis van een 75-g orale glucose tolerantie test)
- Vrouw die zwanger is of borstvoeding geeft
- Vruchtbare vrouw met een actieve kinderwens of een vruchtbare, sexueel actieve vrouw zonder adequaat gebruik van anticonceptie
- Allergie voor intraveneus contrast
- Allergie of intolerantie voor het studieproduct
- Claustrofobie
- Metalen implantaten of andere MRI contra-indicaties

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	29-11-2013
Aantal proefpersonen:	160
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Victoza
Generieke naam:	Liraglutide
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-01-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
	metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-04-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
	metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-02-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
	metc-ldd@lumc.nl

Afgewezen	
Datum:	27-02-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
	metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-05-2014
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 22-07-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-07-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 28-04-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 02-07-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 15-07-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 12-11-2015
Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-11-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 25-02-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-03-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-08-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-08-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 23-10-2017
Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 01-12-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

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	EUCTR2012-001623-12-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01761318;NCT02660047
CCMO	NL42089.058.13