

Effect van de GLP-1 receptor agonist exenatide op verminderde hypoglykemie symptoomgewaarwording (awareness) bij mensen met type 1 diabetes

Gepubliceerd: 20-09-2016 Laatste bijgewerkt: 17-04-2024

Primair doel: onderzoeken van behandeling met de GLP-1 receptor agonist exenatide op de symptomatologie van en hormonale respons op hypoglykemieën bij patiënten met type 1 diabetes en verminderde hypoglykemie awareness (IAH, impaired awareness of...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON45806

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Exenatide en verminderde hypoglykemie awareness in T1DM

Aandoening

- Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)

Synoniemen aandoening

Diabetes, hypoglykemie symptoomarmoede, suikerziekte; Impaired Awareness of Hypoglycemia

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Radboud Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Astra-Zeneca

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: GLP-1 receptor agonist, hypoglykemie, type 1 diabetes, verminderde hypoglykemie awareness

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Symptoomscore tijdens het hyperinsulinemische hypoglykemische glucose clamp experiment

Secundaire uitkomstmaten

- Respons van de contraregulerende hormonen (adrenaline, glucagon, cortisol en groeihormoon) tijdens het hyperinsulinemische hypoglykemische glucose clamp experiment
- Tijd tot herstel tot normoglykemie na afloop van de hyperinsulinemische hypoglykemische glucose clamp
- Maximale glucosespiegel na afloop van de hyperinsulinemische hypoglykemische glucose clamp
- Tijd tot maximale glucosepiek na afloop van de hyperinsulinemische hypoglykemische glucose clamp
- Totale hyperglykemische belasting vanaf herstel tot normoglykemie
- Mate van hongergevoel tijdens en na herstel van hypoglykemie
- Aantal koolhydraten en totale calorieën geconsumeerd na de hypo
- Aantal ernstige hypoglykemieën tijdens 6 weken behandeling met exenatide of placebo
- Aantal nachtelijke hypoglykemieën tijdens 6 weken behandeling met exenatide

of placebo

- Totaal aantal ernstige en niet-ernstige hypoglykemieën tijdens 6 weken

behandeling met exenatide of placebo

- Aantal hypoglykemieën en tijd in hypoglykemie gemeten met continue glucose

sensor registratie

- Glucosevariabiliteit gemeten met continue glucose sensor registratie

- Vitale kenmerken gemeten tijdens de hyperinsulinemische hypoglykemische

glucose clamp

- Gastrointestinale bijwerkingen tijdens 6 weken behandeling met exenatide of

placebo

- HbA1c na behandeling

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hypoglykemieën zijn de meest frequente acute bijwerking van insulinebehandeling bij patiënten met type 1 diabetes. Deze patiënten rapporteren gemiddeld 2-3 hypoglykemieën per week en jaarlijks één ernstige hypoglykemie, waarvoor hulp van anderen nodig is, vaak vanwege bewustzijnsdaling of insulenen. Herkenning van de typische verschijnselen (symptomen) van hypoglykemieën is essentieel om dergelijke ernstige glucosedalingen te voorkomen. Echter, bij 25-40% van de patiënten met type 1 diabetes treden deze symptomen van een hypoglykemie niet of te laat op, waardoor zij niet tijdig (kunnen) eten om dit te voorkomen. Het niet optreden van hypoglykemiesymptomen wordt aangeduid met de Engelse term 'Impaired Awareness of Hypoglycemia' (IAH) of verminderde hypoglykemie gewaarwording (awareness). IAH ontstaat in de regel door gewenning aan eerdere hypoglykemieën en kan worden behandeld door hypoglykemieën te vermijden. Een belangrijk nadeel van een dergelijke behandeling is dat de glucoseregulatie dan verslechtert; een slechte glucoseregulatie verhoogt immers het risico op hart- en vaatproblemen. Veel patiënten met IAH hebben ook te maken met sterke schommelingen van de glucosespiegel als gevolg van frequente hypoglykemieën. Heel vaak wordt een hypoglykemie namelijk gevolgd door een forse hyperglykemische uitschieter doordat te veel gegeten wordt dan nodig is voor

het herstel van de hypoglykemie. Dit leidt er dan vaak toe dat er met insuline moet worden gecorrigeerd, hetgeen opnieuw een hypoglykemie kan veroorzaken gezien het falen van de beschermende glucose contraregulatie (hormonen die het effect van insuline tegenwerken), zeker als dit te agressief gebeurt. Vermindering van glucosevariabiliteit kan helpen om ook hypoglykemieën te verminderen en daardoor IAH te verbeteren. Enigszins paradoxaal kan een verbeterde 'awareness' echter ook zorgen voor een sterkere hyperglykemische ontregeling na een hypoglykemie, omdat de hongerrespons een onderdeel is van de symptomatologie van hypoglykemieën die kan verbeteren. Glucagon-like peptide (GLP)-1 receptor agonisten, die zijn ontwikkeld voor de behandeling van type 2 diabetes, kunnen glucosevariabiliteit verminderen, omdat zij met name de postprandiale glucosetijging verminderen zonder dat het risico op hypoglykemieën te verhogen. Deze middelen veroorzaken voorts gewichtsdeling, ondermeer door het remmen van de maaglediging en verminderen van het hongergevoel. Bij patiënten met type 1 diabetes leidde experimentele behandeling met GLP-1 receptor agonisten toegevoegd aan insulinetherapie tot betere postprandiale glucoseregulatie, lagere insulinebehoefte en verminderde glucosevariabiliteit. Deze behandeling is echter niet eerder onderzocht bij mensen met type 1 diabetes en IAH, bij wie een dergelijke behandeling door vermindering van glucosevariabiliteit en incidentie van hypoglykemieën zou kunnen leiden tot herstel van de normale symptomatologie van hypoglykemieën. Ervan uitgaande dat behandeling met GLP-1 receptor agonisten ook het hongergevoel na herstel van hypoglykemieën beperkt, zou een dergelijke interventie niet tot verslechtering van de glucoseregulatie hoeven leiden.

Doel van het onderzoek

Primair doel: onderzoeken van behandeling met de GLP-1 receptor agonist exenatide op de symptomatologie van en hormonale respons op hypoglykemieën bij patiënten met type 1 diabetes en verminderde hypoglykemie awareness (IAH, impaired awareness of hypoglycemia).

Secundair doel: onderzoeken van behandeling met de GLP-1 receptor agonist exenatide op het glucoseherstel en de mate van glucosetijging na hypoglykemie bij patiënten met type 1 diabetes en verminderde hypoglykemie awareness (IAH, impaired awareness of hypoglycemia)

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd, cross-over onderzoek
2 perioden van 6 weken behandeling met exenatide of placebo
5 dagen geblindeerde continue glucose sensor monitoring in de laatste week van elke behandelingsperiode
Hyperinsulinemische hypoglykemische glucose clamp aan het eind van elke behandelingsperiode om de symptomatologie van hypoglykemieën te kwantificeren

Onderzoeksproduct en/of interventie

6 weken behandeling met de glucagon-like peptide receptor agonist exenatide of placebo volgens opbouwschema: week 1-2: exenatide 2 maal daags 5 microgram sc week 3-6: exenatide 2 maal daags 10 microgram sc

Inschatting van belasting en risico

De belasting van het onderzoek bestaat uit het volgende:

- Totale onderzoeksduur: 16 weken: 2 maal 6 weken met een 'wash-out' van 4 weken. Voorafgaande aan randomisatie vindt een screeningsonderzoek plaats; tijdens elke behandelingsperiode zijn er 2 telefonische consulten en 1 bezoek voor aanmeting van de glucosesensor.
- Tijdens behandelingsperiodes: 2 maal daags subcutane injecties met studiemedicatie (exenatide of placebo). Deze injecties gebeuren met een speciaal daarvoor ontworpen injectiepen, die vergelijkbaar is met een insulinepen (waarmee de deelnemende patiënten veel ervaring hebben).
- In de laatste week van de behandelingsperiodes: continue glucosesensor registratie gedurende 5 dagen
- Laatste dag van de behandelingsperiodes: onderzoeksdag van 5 uur (08.00-13.00 uur) waarop een hyperinsulinemische hypoglykemische clamp wordt uitgevoerd. Bij dit experiment wordt de glucosespiegel m.b.v. insuline en glucose-20% iv middels titratie stapsgewijs verlaagd tot 2,5 mmol/l. Deze mate van hypoglykemie geeft normaliter typische symptomen, te weten transpireren, hongergevoel, hartkloppingen, trillen en tintelingen. In mindere mate kunnen concentratiestoornissen, moeheid, moeite met praten en visumstoornissen optreden. Ernstige cognitieve dysfunctie, coma of epileptische insulten treden bij een dergelijke glucoseverlaging niet op. De hypoglykemische periode duurt overigens niet langer dan 45 minuten. De patiënten die aan het onderzoek deelnemen hebben er overigens juist 'last' van dat zij verschijnselen tijdens een hypo niet meer hebben, al zal dat na exenatidebehandeling waarschijnlijk meer zijn (volgens de te testen hypothese).

Potentiële bijwerkingen:

1. 6 weken behandeling met exenatide of placebo:
 - Misselijkheid of braken: dit is een bekende bijwerking van GLP-1 receptor agonisten, die bij 20% van de patiënten optreedt, maar minder als gebruik wordt gemaakt van een opbouwschema.
 - Hypoglykemie: om het risico op hypoglykemie als gevolg van toevoeging van exenatide te beperken wordt de insulinedosering bij aanvang met 20% verlaagd en verder op geleide van frequente glucose zelfcontrole aangepast (zoals patiënten gewend zijn).
 - Hyperglykemie: met name gerelateerd aan diabetes, zou kunnen optreden als gevolg van insulineverlaging bij start van placebo.
 - Lokale huidreactie of wondinfectie: door subcutane toediening van GLP-1 receptor analogen; dit risico is laag.

- Zeldzame bijwerkingen: anafylaxie en acute pancreatitis
2. Continue glucosesensor registratie
- Lokale huidreactie of wondinfectie, want wordt subcutaan ingebracht; dit risico is zeer laag.
3. Hyperinsulinemische glucose clamp (2 testdagen)
- Hypoglykemieverschijnselen (zie boven)
 - Hematoom door inbrengen van veneuze infusen
 - Hypoglykemie onder target niveau; minimaal risico vanwege gelijktijdige toediening van glucose intraveneus (titratie)
 - Flebitis (bloedvatontsteking) door glucose 20% infusie
 - Ontregeling glucosespiegel na afloop experiment; om dat te voorkomen wordt de proefpersoon geïnstrueerd extra zelfcontrole te doen.

Voor mensen met type 1 diabetes is het essentieel dat zij hypoglykemieën tijdig kunnen herkennen en behandelen. De deelnemende patiënten kunnen dat niet meer en lopen daardoor een hoog risico op ernstige hypoglykemieën. In dit onderzoek wordt onderzocht of dit probleem kan worden behandeld met exenatide. In dat licht bezien is de belasting van 16 weken behandeling, waarin 2 testdagen van 5 uur met een hypoglykemische clamp elk, ons inziens aanvaardbaar.

Contactpersonen

Publiek

Radboud Universitair Medisch Centrum

Louis Pasteurlaan 5
Zoetermeer 2719 EE
NL

Wetenschappelijk

Radboud Universitair Medisch Centrum

Louis Pasteurlaan 5
Zoetermeer 2719 EE
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)

- * Type 1 diabetes met een duur van tenminste 1 jaar
- * Leeftijd ouder dan 18 jaar en niet ouder dan 75 jaar
- * Insulinebehandeling volgens het zg. basaal-bolus principe met injecties of een subcutane pomp
- * Impaired awareness of hypoglycemia gedefinieerd als tenminste 3 punten (van max. 5) op de in het Nederlands vertaalde IHA-vragenlijst van Clarke
- * HbA1c ≤ 42 mmol/mol (6%) en ≤ 75 mmol/mol (9.0%)
- * Voldoende in staat om informed consent te geven

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Behandeling met zg. op het incretineprincipe gebaseerde medicijnen, te weten DPP-IV remmers of GLP-1 receptor agonisten
- * Bekende intolerantie of allergie voor GLP-1 receptor agonisten
- * Behandeling met medicijnen die invloed hebben op het glucosemetabolisme of immuunsysteem, zoals prednisolon
- * Voorgeschiedenis met cardiovasculaire aandoeningen (o.a. hartinfarct, herseninfarct, hartfalen) of laserbehandeling voor proliferatieve retinopathie in de afgelopen 6 maanden
- * Proliferatieve retinopathie
- * Symptomatische diabetische neuropathie
- * Diabetische nefropathie, weerspiegeld door een albumine-kreatine ratio van >30 mmol/mg en/of een MDRD <60 ml/min/1.73 m²
- * Bekend hartfalen
- * Voorgeschiedenis van pancreatitis (acuut of chronisch) of pancreaskanker
- * Body-mass index <19 of >40 kg/m²
- * Bloeddruk $>160/90$ mmHg
- * Gebruik van voorgemixt insuline of behandeling met alleen langwerkend insuline
- * Totale insulinebehoefte van minder dan 20 eenheden per dag, tenzij behandeld met een

insulinepomp

* Zwangerschap of niet bereid tot het gebruiken van voorbehoedsmiddelen

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	21-02-2017
Aantal proefpersonen:	10
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:	Novorapid
Generieke naam:	Aspart insuline
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-09-2016

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-01-2017

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-11-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	EUCTR2016-000790-21-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02735031
CCMO	NL56979.091.16

Resultaten

Einddatum onderzoek: 01-03-2018

Totaal aantal deelnemers: 13