

Vergelijking van de bètacel-massa tijdens en kort na de honeymoonfase van type 1 diabetes met behulp van Ga-68-exendin PET

Gepubliceerd: 13-11-2017 Laatste bijgewerkt: 07-02-2025

Het doel van het onderzoek is om de bètacel-massa en -functie te bepalen in proefpersonen met type 1 diabetes tijdens en kort na de honeymoonfase, om te onderzoeken of de verandering in metabole regulatie hoofdzakelijk afhangt van een afname in het...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON47470

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

GLP1-honeymoon

Aandoening

- Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)

Synoniemen aandoening

Diabetes mellitus type 1, suikerziekte type 1

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Radboud Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Diabetesfonds en IMI (EU/EFPIA), EFPIA

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Bètacel-massa, Exendin, Honeymoonfase, Type 1 diabetes

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire doel van de studie is om de bètacel-massa bepalen in proefpersonen met type 1 diabetes tijdens en kort na de honeymoonfase, om onderzoek te doen naar de mogelijke verschillen in bètacel-massa and om een beter begrip te krijgen van de verandering in metabole regulatie na de honeymoonfase.

Secundaire uitkomstmaten

Het secundaire doel is om de bètacel-massa te correleren met de bètacel-functie van de metingen die gedaan zijn tijdens en kort na de honeymoonfase.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De veranderingen van de hoeveelheid bètacel-massa bij diabetes is nog steeds niet volledig duidelijk. Tot voor kort werd nog gedacht dat het ziektebeeld van type 1 diabetes (T1D) verklaard kon worden door de sterfte van de totale hoeveelheid bètacellen als resultaat van de auto-immuun aanval. Recent onderzoek toonde echter aan dat een aanzienlijke hoeveelheid bètacellen de aanval kan overleven. Dit zou kunnen betekenen dat een deel van de bètacellen de aanval overleeft, maar dat er partieel of compleet functieverlies optreedt. Deze resultaten benadrukken het tekort aan kennis met betrekking tot de bètacel-massa, bètacel-functie en de relatie tussen bètacel-massa en bètacel-functie bij diabetes. Meer onderzoek is daarom essentieel om nieuwe inzichten te verkrijgen voor de ontwikkeling van innovatieve therapieën. Tijdens deze studie willen wij ons richten op een specifieke fase van type 1 diabetes, genaamd de 'honeymoonfase'. Dit is een periode die ontstaat nadat de behandeling met insuline is gestart en zich kenmerkt door een verminderde insulinebehoefte, waarbij in sommige gevallen tijdelijk geen insuline meer nodig is. Bij welke patiënten deze fase optreedt en de duur van de honeymoonfase kan afhangen van factoren zoals de leeftijd waarop de T1D ontstaat en de mate waarin de ziekte zich manifesteert. De honeymoonfase is

helaas maar tijdelijk, waarna een (sterke) afname van de metabole regulatie wordt gezien dat leidt tot een stijging van de insulinebehoefte. Om deze verandering in metabole regulatie beter te begrijpen willen wij herhaalde metingen van de bètacel-massa en bètacel-functie gaan uitvoeren, tijdens en kort na de honeymoonfase. Bètacel-massa zal bepaald worden met behulp van Ga-68-exendin PET/CT scans. De opname van de radioactiviteit in het pancreas zal door kwantitatieve analyse van de PET/CT scans bepaald worden en dient als een maat voor de totale hoeveelheid bètacellen die zich in het pancreas bevinden. Tevens zal informatie van de dynamische scan waardevolle informatie opleveren over de tracer kinetiek. De bètacel-functie zal bepaald worden door het afnemen van een maaltijdstimulatietest. Door de metingen van de bètacel-massa en bètacel-functie tijdens en kort na de honeymoonfase met elkaar te vergelijken, evenals het bepalen van hun onderlinge relatie, kan de oorzaak van de verandering in de metabole regulatie na de honeymoonfase onderzocht worden. Hiermee kan bepaald worden of deze verandering voornamelijk afhangt van de totale hoeveelheid bètacellen (bètacel-massa) of van de afname van de functie van de bètacellen.

De uitkomsten van dit onderzoek zullen meer inzicht geven over de veranderende bètacel-massa en residuele bètacel-functie. Meer kennis van deze specifieke fase van T1D kan leiden tot nieuwe inzichten die ten grondslag kunnen liggen aan de ontwikkeling van nieuwe therapeutisch behandelingen voor T1D, denkend aan het behoud en de stimulatie van residuele bètacellen.

Doel van het onderzoek

Het doel van het onderzoek is om de bètacel-massa en -functie te bepalen in proefpersonen met type 1 diabetes tijdens en kort na de honeymoonfase, om te onderzoeken of de verandering in metabole regulatie hoofdzakelijk afhangt van een afname in het totaal aantal bètacellen (bètacel-massa) of van een afname in de functie van de bètacellen.

Onderzoeksopzet

Proefpersonen die zich in de honeymoonfase van T1D bevinden zullen gerekruteerd worden via de diabetes polikliniek van de afdelingen Kindergeneeskunde en Interne Geneeskunde van het Radboudumc in Nijmegen, en via Diabeter in Rotterdam (specialistisch centrum voor kinderen en jongeren met T1D). De proefpersonen zullen eerst door hun behandelend arts gevraagd worden voor eventuele deelname, dit zal minstens 3 weken na de diagnose plaatsvinden. Als een proefpersoon geïnteresseerd is in deelname, zal de onderzoeker deze proefpersoon benaderen om verdere informatie te verstrekken omtrent de studie. Voor dit onderzoek zijn 6 bezoeken nodig, dit in verband met de benodigde herhaalde metingen. Het eerste bezoek vindt plaats op de afdeling Radiologie en Nucleaire Geneeskunde in het Radboudumc in Nijmegen of bij Diabeter in Rotterdam. Tijdens dit eerste bezoek zal de proefpersoon nogmaals geïnformeerd worden over het onderzoek en zal er een glucosesensor subcutaan worden

geplaatst voor continuous glucose monitoring (CGM) voor een periode van 7 dagen. Met deze sensor worden glucoseprofielen verkregen die gedetailleerde informatie opleveren over de metabole regulatie van de proefpersoon in kwestie wat zeer waardevol is voor de studie.

Bij het tweede bezoek wordt er kort lichamelijk onderzoek gedaan door een gekwalificeerde arts, tevens wordt er een maaltijdstimulatietest uitgevoerd waarbij er op een aantal tijdstippen bloed via een infuus wordt afgenomen voor de bepaling van een aantal specifieke labwaarden (C-peptide, insuline, glucose, HbA1c, creatinine, ALAT, ASAT).

Tijdens het derde bezoek, die plaatsvindt op de afdeling Radiologie en Nucleaire Geneeskunde, zal een PET/CT scan gemaakt worden. Na een vastenperiode van 4 uur zal er 0.75 MBq/kg Ga-68-exendin worden toegediend. De dynamische scan start op moment van de tracer injectie.

Na afloop van de honeymoonfase zullen de eerder beschreven metingen herhaald worden.

Tijdens het vierde bezoek zal wederom CGM worden gedaan door het plaatsen van een glucosesensor in het Radboudumc of Diabeter. Het vijfde bezoek zal wederom plaatsvinden op de afdeling Radiologie of Nucleaire Geneeskunde in Nijmegen of bij Diabeter in Rotterdam, waarbij de maaltijdstimulatietest herhaald zal worden. Het zesde en laatste bezoek aan de afdeling Radiologie en Nucleaire Geneeskunde zal nodig zijn om de tweede PET/CT scan uit te voeren.

Analyse van de beelden en statistische analyse zullen op de afdeling Radiologie en Nucleaire Geneeskunde worden uitgevoerd. Analyse van het dynamische aspect zal mogelijk in een ander centrum binnen Europa uitgevoerd worden. Dit om waardevolle informatie over tracer kinetiek te verkrijgen.

Inschatting van belasting en risico

Voor de gehele studie zijn 6 bezoeken nodig. De proefpersonen zullen de afdeling Radiologie en Nucleaire Geneeskunde in het Radboudumc of Diabeter in Rotterdam viermaal bezoeken voor de plaatsing van een glucosesensor en een maaltijdstimulatietest. Voor de PET/CT scans zijn twee additionele bezoeken nodig aan de afdeling Radiologie en Nucleaire Geneeskunde. Tijdens de bezoeken zal bloed intraveneus afgenomen worden met behulp van een infuus, wat het aantal venapuncties zal reduceren. De plaatsing van het infuus kan zorgen voor een kleine kans op kneuzing, pijn en ontsteking op de plaats van het infuus. Voor elke PET/CT scan zal een enkele injectie worden gegeven met 0.75 MBq/kg Ga-68-NODAGA-exendin-4. Dit radiofarmacon kan theoretisch tot misselijkheid en hoofdpijn leiden, zoals aangegeven is bij (veel hogere) doses of Byetta in therapeutische studies. Misselijkheid met éénmalig overgeven is echter maar tweemaal waargenomen bij studies gericht op beeldvorming. In enkele gevallen zijn er een lage bloeddruk en lage glucosewaarden beschreven bij het gebruik van therapeutische of hogere doses van Byetta. Ondanks deze lage glucosewaarden alleen gezien werden bij overdosering van Byetta, zullen de proefpersonen goed gemonitord worden.

Voor een periode van 7 dagen worden de glucosewaarden bepaald door middel van CGM. Voor beide periodes van 7 dagen vindt er een eenmalige plaatsing van een

geblindeerde sensor plaats die veelvuldig gebruikt wordt bij diabetes patiënten, waarbij er een inbrengnaaldje in de subcutis wordt gebracht. Proefpersonen ondervinden verder geen hinder van deze sensor wat betreft douchen, zwemmen, et cetera. De voordelen van CGM zijn een afname in benodigde vingerprikken in vergelijking met 7-puntscurves en de toename van het aantal uitgevoerde glucosemetingen.

Bij de maaltijdstimulatietest wordt er een infuus geplaatst en zal er een mixed-meal worden gedronken in nuchtere toestand, waarna op meerdere tijds punten bloed afgenomen wordt.

Tijdens deze studie dienen we 0.75 MBq/kg Ga-68-NODAGA-exendin-4 toe, waardoor geen (ernstige) ongewenste voorvallen verwacht worden. De verwachte stralingsdosis bij toediening van Ga-68-exendin is 0.023 mSv/MBq en zal er 1.25 tot 2 mSv ontvangen worden door de CT-scan. De totale verwachte stralingsdosis verkregen door toediening van 0.75 MBq Ga-68-exendin en de gemaakte CT-scan zal afhankelijk zijn van de proefpersoon (lichaamsgewicht en leeftijd) en is te vinden in het onderzoeksprotocol (sectie 5.9). De PET/CT scan zal herhaald worden zodat het verschil in bètacel-massa tijdens en kort na de honeymoonfase vergeleken kan worden.

Ondanks deze vereiste stralingsdosis levert deze non-invasieve methode een sensitieve en bètacel-specifieke visualisatie van de bètacellen op en biedt de mogelijkheid tot het kwantificeren van de bètacel-massa in patiënten op een longitudinale manier. Metingen van bètacel-massa in mensen is belangrijk, vooral met het idee dat er een gebrek aan kennis is wat betreft de veranderingen van de bètacel-massa bij diabetes. De toegevoegde klinische waarde van deze studie is verbetering van het begrip van de afname in bètacel-functie na de honeymoonfase, wat kan leiden tot innovatieve inzichten bij diabetes.

De proefpersonen zullen niet direct voordeel hebben van deze studie.

Contactpersonen

Publiek

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein Zuid 10
Nijmegen 6525 GA
NL

Wetenschappelijk

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein Zuid 10

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Inclusiecriteria: honeymoonfase

- Leeftijd ≥ 16 jaar
- Proefpersoon is gediagnosticeerd met type 1 diabetes (T1D)
- Aanwezigheid van anti-GAD (glutamic acid decarboxylase)
- Proefpersoon bevindt zich in de honeymoonfase van T1D: IDAA1c < 9
- $17 \leq \text{BMI} \leq 30 \text{ kg/m}^2$ op moment van het eerste bezoek
- Het vermogen om het toestemmingsformulier te ondertekenen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusiecriteria:

- Eerdere behandeling met synthetisch Exendin (Exenatide, Byetta®) of Dipeptidyl-Peptidase IV inhibitors in de afgelopen 6 maanden
- Leverziekte, gedefinieerd als een asparaat aminotransferase of alanine aminotransferase waarde van meer dan 3 keer de bovengrens van de normaalwaarde
- Nierziekte, gedefinieerd als een MDRD $< 40 \text{ ml/min/1.73 m}^2$
- Zwanger of de wens om zwanger te worden binnen 6 maanden na de studie
- Geven van borstvoeding
- $\text{BMI} < 17 \text{ kg/m}^2$ of $\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$

- Leeftijd <16 jaar
- Wanneer het einde van de honeymoonfase (IDAA1c ≥ 9) niet binnen 11 tot 13 maanden na de inclusie van de proefpersoon wordt waargenomen
- Het onvermogen om schriftelijke toestemming te geven

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	11-10-2019
Aantal proefpersonen:	18
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	68Ga-NODAGA-[K40]-Exendin-4
Generieke naam:	68Ga-NODAGA-[K40]-Exendin-4

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-11-2017
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-10-2018
Soort:	Eerste indiening
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	EUCTR2017-002959-29-NL
CCMO	NL61915.091.17