

Effect van de SGLT-2 remmer dapagliflozine op verminderde hypoglykemie gewaarwording (awareness) bij mensen met type 1 diabetes

Gepubliceerd: 01-08-2018 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Primair doel: onderzoeken van behandeling met de SGLT-2 remmer dapagliflozine 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	Beëindigd
Type aandoening	Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON48616

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Dapagliflozine en verminderde hypoglykemie awareness in T1DM

Aandoening

- Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)

Synoniemen aandoening

Diabetes, suikerziekte; Impaired Awareness of Hypoglycemia, verminderde hypoglycemie gewaarwording

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Radboud Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: hypoglykemie, SGLT-2 remmer, 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
- Verschil in totale dagelijkse insulinedosering
- Verschil in lichaamsgewicht
- 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
- Mate van honger gevoel tijdens en na herstel van hypoglykemie
- Aantal koolhydraten en totale calorieën geconsumeerd na de hypo
- Aantal ernstige hypoglykemieën tijdens 8 weken behandeling met dapagliflozine

of placebo

- Aantal nachtelijke hypoglykemieën tijdens 8 weken behandeling met dapagliflozine of placebo
- Totaal aantal ernstige en niet-ernstige hypoglykemieën tijdens 8 weken behandeling met dapagliflozine 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
- HbA1c na behandeling
- Het inflammatoire/atherogene fenotype van circulerende monocysten

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. Sodium Glucose Cotransporter (SGLT) 2 remmers, die zijn ontwikkeld voor de behandeling van type 2 diabetes, kunnen HbA1c-waarden verbeteren en glucosevariabiliteit verminderen. Daarnaast verminderen zij de dagelijkse insulinebehoefte. Bij patiënten met type 1 diabetes leidde experimentele behandeling met SGLT-2 remmers toegevoegd aan insulinetherapie tot een betere glucoseregulatie (lager HbA1c), 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.

Doel van het onderzoek

Primair doel: onderzoeken van behandeling met de SGLT-2 remmer dapagliflozine 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 SGLT-2 remmer dapagliflozine op het glucoseherstel en de mate van glucosestijging 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 8 weken behandeling met dapagliflozine 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

8 weken behandeling met de SGLT-2 remmer dapagliflozine of placebo 10 mg oraal eenmaal

daags

Inschatting van belasting en risico

De belasting van het onderzoek bestaat uit het volgende:

- Totale onderzoeksduur: 18 weken: 2 maal 8 weken met een 'wash-out' van 2 weken. Voorafgaande aan randomisatie vindt een screeningsonderzoek plaats; tijdens elke behandelingsperiode zijn er 4 telefonische consulten en 1 bezoek voor aanmeting van de glucosesensor.
- Tijdens behandelingsperiodes: eenmaal daags inname capsule met dapagliflozine of placebo.
- In de laatste week van de behandelingsperiodes: continue glucosesensor registratie gedurende 5 dagen
- Laatste dag van de behandelingsperiodes: onderzoeksdag van 6 uur (08.00-14.00 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 dapagliflozine behandeling waarschijnlijk meer zijn (volgens de te testen hypothese).

Potentiële bijwerkingen:

1. 8 weken behandeling met dapagliflozine of placebo:
 - Genitale / urineweg infecties: dit is een bekende bijwerking van SGLT-2 remmers, die bij 1-10% van de patiënten kan optreden.
 - Hypoglykemie: risico op hypoglykemie is mogelijk licht verhoogd bij patiënten met type 1 diabetes die SGLT-2 remmers toevoegen aan insuline; daarom wordt de prandiale insulinedosering bij aanvang met 10% verlaagd en verder op geleide van frequente glucose zelfcontrole aangepast.
 - 1-10%: duizeligheid, huiduitslag, rugpijn, dyslipidemie, verhoogd hematocriet.
 - 0.1-1%: schimmelinfecties, droge mond, dorst, obstipatie, dehydratie, genitale jeuk, hypovolemie, hypotensie, nierfunctiestoornis, nycturie
 - Zeldzame bijwerkingen (<1/10.000): diabetische ketoacidose (ook normoglykemisch)
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 dapagliflozine. In dat licht bezien is de belasting van 18 weken behandeling, waarin 2 testdagen van 6 uur met een hypoglykemische clamp elk, ons inziens aanvaardbaar.

Contactpersonen

Publiek

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein-Zuid 8
Nijmegen 6525 GA
NL

Wetenschappelijk

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein-Zuid 8
Nijmegen 6525 GA
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 jonger dan 75 jaar
- * BMI 19-40 kg/m²
- * 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 IAH-vragenlijst van Clarke
- * HbA1c $\leq$ 75 mmol/mol (9.0%)
- * Voldoende in staat om informed consent te geven

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Behandeling met SGLT-2 remmers
- Bekende intolerantie of allergie voor SGLT-2 remmers
- Behandeling met medicijnen die invloed hebben op het glucosemetabolisme of immuunsysteem, zoals prednisolon
- Behandeling met pioglitazon
- Behandeling met statine
- Voorgeschiedenis met cardiovasculaire aandoeningen (o.a. hartinfarct, herseninfarct, hartfalen), lage bloeddruk, galactose-intolerantie, lactase deficiëntie, glucose-galactose malabsorptie
- Laserbehandeling voor proliferatieve retinopathie in de afgelopen 6 maanden
- Voorgeschiedenis met diabetische ketoacidose waarvoor medische hulp nodig was, opname in het ziekenhuis voor hyperglykemie of hypoglykemie of meerdere episodes van ernstige hypoglykemie gedurende 1 maand voorafgaand aan screening
- Proliferatieve retinopathie
- Diabetische nefropathie, weerspiegeld door een albumine-kreatinine ratio van $\geq$ 30 mmol/mg en/of een MDRD $\leq$ 60 ml/min/1.73m²
- Symptomatische diabetische neuropathie
- Voorgeschiedenis van pancreatitis (acuut of chronisch) of pancreaskanker
- Gebruik van voorgemixte insuline of behandeling met alleen langwerkende 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
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	23-11-2018
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Forxiga
Generieke naam:	Dapagliflozine
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:	01-08-2018
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-08-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-04-2019
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

EudraCT

CCMO

Ander register

ID

EUCTR2018-001569-17-NL

NL65635.091.18

volgt nog

Resultaten

Einddatum onderzoek: 20-12-2019

Datum resultaten gemeld: 25-11-2020

Datum eerste publicatie onderzoek

25-11-2020