

(Methyl)prednisolone en diazoxide in recent gediagnosticeerde type 1 diabetes

Gepubliceerd: 18-07-2019 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

Het onderzoeken van de werkzaamheid en veiligheid van de combinatietherapie met corticosteroïden en diazoxide op de progressie van recent gediagnosticeerde type 1 diabetes.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON48794

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PREDIDM1

Aandoening

- Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)
- Auto-immuunziekten
- Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)

Synoniemen aandoening

suikerziekte type 1, Type 1 diabetes

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Sanofi; Tjanka foundation, Sanofi-aventis

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Betacellen, Corticosteroïden, Diazoxide, Type 1 diabetes

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het verschil in 2 uur maaltijdtest gemiddelde C-peptide AUC tussen de interventie en placebogroep.

Secundaire uitkomstmaten

- De proinsuline- en glucoseconcentratie voor en gedurende de maaltijdtest op baseline, 2 weken, 6 weken, 14 weken, 12 maanden en 24 maanden.
- Insulinegebruik (uitgedrukt als het gemiddelde IU/kg/dag gedurende de laatste week) en HbA1c op baseline, 6 weken, 14 weken, 8 maanden, 12 maanden en 24 maanden.
- Tijd doorgebracht met interstitiële glucose in hypoglykemie (<3.9), doelbereik (4.0-10.0) en hyperglykemie (>10.0), standaarddeviatie, variatiecoëfficiënt, mean amplitude of glucose excursions (MAGE), zoals gemeten met een continue glucosemeter (CGM) gedurende de behandelperiode en een geblindeerde CGM op baseline, 12 maanden en 24 maanden.
- Algemene en diabetesspecifieke kwaliteit van leven, diabetes zelfmanagement, hypoglycemische distress and hyperglycemische distress gemeten met vragenlijsten op baseline, 14 weken, 8 maanden, 12 maanden en 24 maanden.
- Optreden van adverse events en severe adverse events (infecties in het bijzonder)
- Pancreasinflammatie gemeten door de FDG-pet scan op baseline en drie maanden na behandeling

- Effect op β -cel autoimmunititeit en β -celstress gemeten door:
 - o Aantal imuuncellen gemeten met een FACS analyse
 - o T-cel responsiviteit op diabetesspecifieke antigenen (waaronder Insulin-defective ribosomol products (DRiPs)) zoals gemeten met LST, vergeleken met andere antigenen
 - o Aantal CD8+ autoreactieve T-cellen gemeten door tetrameer gebruikmaken van de Q-dot assay
 - o Aantal en eigenschappen van betacel autoantilichamen (anti-GAD en IA-2A) gemeten met een commercieel verkrijgbare ELISA.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Type 1 diabetes is een auto-immuunziekte waarbij de betacellen worden vernietigd waardoor er een absolute insulinedeficiëntie ontstaat. De huidige behandeling is insulinetherapie. Ondanks klinische en technologische ontwikkelingen, is de behandeling van type 1 diabetes verre van ideaal. Insulinetherapie is vaak een balans tussen langetermijnscomplicaties en hypoglykemiën. Daarom is de mortaliteit in patiënten met type 1 diabetes verhoogd, zelfs in het geval van optimale glucoseregulatie. Er is echter aangetoond dat endogene insulineafgifte leidt tot betere glucoseregulatie dan mogelijk met insulinetherapie en minder hypoglykemiën. Veel patiënten met type 1 diabetes hebben een behoorlijk betacelreserve aan het begin van de ziekte, wat soms zelfs leidt tot de 'honeymoon fase'. Gedurende deze periode is geen tot weinig insuline nodig. Deze betacelreserve gaat echter snel achteruit over het verloop van de type 1 diabetes. Als echter deze betacelreserve behouden kan blijven, zal dit voor veel langere tijd leiden tot betere glucoseregulatie en minder hypoglykemiën.

De combinatie van anti-inflammatoire (hoge dosis corticosteroïden) en betacelbescherming (diazoxide) bij beginnende type 1 diabetes zou de autoimmunititeit kunnen stoppen of sterk verminderen, waarbij bovendien de betacellen worden beschermd tegen de schadelijke effecten van hoge dosis corticosteroïden. Daarom verwachten wij dat de combinatie van deze twee behandelingen elkaar potentieert.

Doel van het onderzoek

Het onderzoeken van de werkzaamheid en veiligheid van de combinatietherapie met corticosteroïden en diazoxide op de progressie van recent gediagnosticeerde type 1 diabetes.

Onderzoeksopzet

Dubbelblinde gerandomiseerde placebogecontroleerde trial

Onderzoeksproduct en/of interventie

De 21 deelnemers in de interventiegroep wordt drie dagen intraveneuze methylprednisolon 1000mg toegediend, gevolgd door een twaalf weken duren prednisolon taperschema, gecombineerd met diazoxide 2dd200mg drie dagen voor de eerste gift methylprednisolon. Op de dag van de eerst gift methylprednisolon wordt dit eventueel opgehoogd naar 2dd400mg als de bloeddruk dit toelaat, tot en met week 2 en 2dd 200mg vanaf week 3 tot en met een week na het staken van de prednisolon. De placebogroep krijgt placebo volgens een identiek schema.

Inschatting van belasting en risico

Gezien corticosteroïden insulineresistentie geven en diazoxide de insulineafgifte remt, zal er meer exogene insuline nodig zijn om de glucose te reguleren in de behandelgroep gedurende de eerste drie maanden. Daar staat tegenover dat na de behandeling minder insulinebehoefte wordt verwacht in deze groep. Hoge dosering corticosteroïden en diazoxide kunnen bijwerkingen hebben, maar deze zijn behandelbaar en veiligheidsparameters worden frequent gemeten gedurende de behandelperiode.

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333ZA
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333ZA
NL

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)

- Leeftijd 16-40 jaar
- Diagnose type 1 diabetes afgelopen 8 weken gesteld
- Aanwezigheid van β -cell autoantilichamen (anti-GAD and anti-IA-2)
- Kaukasische etniciteit
- Maaltijdtest gestimuleerde C-peptide AUC0-120min > 0.2 nmol/L

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Onbehandelbare metabole instabiliteit (ketoacidosis)
- Huidig gebruik van andere immuunonderdrukkende of immuunmodulerende therapie
- Actieve acute infectie
- Huidige parasitaire infectie
- Hartfalen
- Hyperurikemie
- Maligniteit in de voorgeschiedenis
- (verdenking op) een doorgemaakte tuberculoseinfectie
- Actieve ulcus ventriculi of duodeni
- Gebruik van CYP3A4 remmers of inductoren

- Bekende hypersensitiviteit of intolerantie voor een van de onderzoeksproducten
- Vrouwelijke patiënten die zwanger zijn of borstvoeding geven
- Vrouwelijke patiënten die vruchtbaar zijn en geen adequate contraceptie willen gebruiken gedurende de studieduur van 12 maanden
- Recente deelname in andere studies die invloed kunnen hebben op de veiligheid of de resultaten van de studie te beoordelen door de onderzoeker
- Elke aandoening die in de ogen van de onderzoeker de veiligheid of de compliance van de deelnemer negatief kan beïnvloeden

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	42
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Prednison
Generieke naam:	Prednisolon
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Proglicem
Generieke naam:	Diazoxide

Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Solu-Medrol
Generieke naam:	Methylprednisolon
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-07-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
	metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-08-2019
Soort:	Eerste indiening
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

EudraCT

CCMO

Ander register

ID

EUCTR2018-000686-37-NL

NL65374.058.18

Volgt

Resultaten

Samenvatting resultaten

Trial never started