

Metformine als inhibitor van AAA groei: Een gerandomiseerde gecontroleerde studie

Gepubliceerd: 10-08-2022 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-517387-37-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. De voorgestelde multi-center populatiegebaseerde open-label gerandomiseerde gecontroleerde studie met geblindeerde...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Aneurysmata en arteriae dissecantia
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON51630

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MAAAGI onderzoek

Aandoening

- Aneurysmata en arteriae dissecantia

Synoniemen aandoening

aorta aneurysma, aorta verwijding

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Uppsala University

Overige ondersteuning: instelling zelf

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: abdominaal, aorta aneurysma, cardiovasculaire ziekten, Fysiologische effecten van medicijnen, Metformine

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Onderzoeken of tot 2 g metformine per dag toegediend over een periode van vijf jaar de AAA-groei vermindert, gemeten met computertomografie (CT) beeldvorming van de AAA-diameter bij patiënten met kleine AAA's die geen diabetes hebben. Na twee jaar behandeling wordt een tussentijdse STOP/GO-analyse uitgevoerd.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire doelstellingen

Om te onderzoeken of de metformine toename remt in; a) CT-beoordeeld AAA-volume; b) echografisch beoordeelde AAA-diameter; c) de gezondheidsgelateerde kwaliteit van leven verbetert; d) vermindert de noodzaak voor chirurgie (diameter ≥ 55 mm) of ruptuur; en e) een kosteneffectieve behandeling vertegenwoordigt om de noodzaak van AAA-chirurgie te verminderen.

Verkennde doelstellingen

onderzoeken; a) of er een dosis- of tijdgerelateerde respons van metformine is met betrekking tot de primaire of secundaire eindpunten; en b) of metformine circulerende ontstekingen en matrixremodellerende biomarkers gunstig wijzigt; of c) perivascuair vetweefsel aantast.

Veiligheidsdoelstelling

Om bijwerkingen te bepalen; voornamelijk gerelateerd aan bekende bijwerkingen van metformine en mogelijke onverwachte effecten op AAA, gerelateerd aan behandeling met metformine na twee en vijf jaar.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Abdominaal aorta-aneurysma (AAA) is een ernstig ziektebeeld en gescheurde AAA is een veelvoorkomende doodsoorzaak in Europa en Noord-Amerika. Wereldwijd worden jaarlijks 200.000 sterfgevallen toegeschreven aan AAA. Om ruptuur te voorkomen, wordt vroege detectie en een preventief chirurgische ingreep bij geselecteerde personen aanbevolen. AAA-screeningprogramma's worden al geïmplementeerd in het VK, Zweden en de VS. De meeste door screening gedetecteerde AAA's zijn echter klein (diameter 30-54 mm) en staan **onder toezicht tot ze in aanmerking komen voor een electieve chirurgische ingreep; d.w.z. diameter ≥ 55 mm voor mannen en ≥ 50 mm voor vrouwen. 70% van de mannen en vrouwen die worden gecontroleerd op kleine AAA's, zal uiteindelijk chirurgisch moeten worden behandeld. In 2015 werden in Zweden ~1200 AAA-operaties uitgevoerd voor een bedrag van ~30 miljoen euro. In Nederland worden nog meer AAA-operaties gedaan, 3300 per jaar. Een AAA-operatie gaat gepaard met een significante mortaliteit (1-5%), perioperatieve complicaties (tot 20%), hoge kosten (~ 25.000 euro/patiënt) en de noodzaak van levenslange postoperatieve follow-up, beeldvorming en herhaalde chirurgie (in ~20% van de gevallen).

Een belangrijke beperking van hedendaagse behandelstrategieën van AAA is het gebrek aan therapie gericht op kleine AAA. Hoewel chirurgische reparatie een effectieve behandeling is voor grote AAA, hebben verschillende grote onderzoeken aangetoond dat vroege chirurgie van kleine AAA de mortaliteit niet vermindert. Gezien het feit dat AAA-diameter de sterkste voorspeller is voor ruptuur en het natuurlijke verloop van AAA toenemende expansie is, kan een middel om de groeisnelheid van AAA te verminderen zeer gunstig zijn. In cohortstudies is niet aangetoond dat veelgebruikte cardiovasculaire geneesmiddelen, zoals bloedplaatjesaggregatieremmers, statines, angiotensineconverterende enzymremmers en bètablokkers de AAA-groei vertragen. Eerdere interventionele onderzoeken met therapie gericht op AAA-groeivermindering omvatten antibiotica, mestcelremmers, bètablokkers, bloedplaatjesremmers en angiotensine-converterende enzymblokkers, terwijl proeven met stamcellen en cyclosporine aan de gang zijn. Deze onderzoeken waren allemaal ofwel klein, met negatieve resultaten of hadden onaanvaardbare

bijwerkingen.

Risicofactoren voor AAA lijken vaak op die van arteriosclerose, met de opmerkelijke uitzondering van diabetes mellitus. Verschillende grote onderzoeken hebben aangetoond dat mensen met diabetes minder kans hebben om AAA te ontwikkelen en wanneer ze dat wel doen de AAA langzamer groeit en minder snel zal scheuren. In 2016 beschreef een onderzoek onder 58 patiënten met diabetes echter dat het medicijn metformine, 's werelds meest gebruikte medicijn voor diabetes type II, werd geassocieerd met verminderde AAA-groei. Hierna beschreef een cohortonderzoek onder 1,2 miljoen patiënten met diabetes dat het voorschrijven van metformine geassocieerd was met een 36% lager risico op het ontwikkelen van een AAA en dat in een cohort van 1755 AAA-patiënten een 36-76% langzamere AAA-groeisnelheid werd gemeld bij patiënten met diabetes en metformine gebruik, maar niet in diabetes patiënten zonder metformine gebruik. Een vergelijkbare bevinding werd gedaan in een cohort van 13.834 Amerikaanse veteranen met AAA en diabetes, waarbij metformine onafhankelijk werd geassocieerd met verminderde groeisnelheid van AAA van verschillende groottes.

Metformine kan de groei van AAA verminderen door remming van belangrijke pathologische mechanismen die betrokken zijn bij AAA, waaronder ontsteking en hermodellering van de extracellulaire matrix. Twee verschillende diermodellen van AAA hebben ontdekt dat metformine de AAA-groei bij euglycemische dieren kan verminderen. Deze onderzoeken suggereren dat metformine de AAA-groei kan remmen door aorta-ontsteking, elastineafbraak, uitputting van gladde spiercellen en monocytinfiltratie te verminderen, onafhankelijk van glucosespiegels.

In Zweden ondersteunen gegevens van een cohort van 526 patienten onder toezicht voor kleine AAA deze bevindingen met een verminderde AAA-groeisnelheid en veranderde cytokine-expressie bij patiënten die metformine voorgeschreven kregen. In een verwant experimentele dierstudie bleek metformine ook de vorming van AAA te remmen, de endotheliale vasomotorische functie te verbeteren en pro-inflammatoire genexpressie te verminderen bij euglycemische muizen.

Metformine is een eerstelijnsbehandeling van type II diabetes. Het werkt voornamelijk door de bloedglucosespiegels te verlagen door de productie van glucose in de lever te remmen en de insulinegevoeligheid te verhogen. Het is goedkoop, veilig en in staat om micro- en macrovasculaire complicaties en algehele sterfte te verminderen. Dit heeft geleid tot verschillende grote onderzoeken met metformine die aan personen zonder diabetes worden gegeven, waaruit blijkt dat metformine veilig en zeer goed te verdragen is in wisselende patiëntengroepen.

Metformine is tegen lage kosten verkrijgbaar als generiek geneesmiddel. Het wordt over het algemeen goed verdragen, met weinig ernstige bijwerkingen. Gastro-intestinale problemen kunnen zich vooral voordoen in de aanloopfase. Dit wordt meestal verzacht door metformine bij een maaltijd in te nemen en de dosis stapsgewijs over een periode van enkele weken te verhogen tot het gewenste

niveau.

Aangezien metformine een generiek geneesmiddel is, is er geen commerciële interesse in het onderzoeken van het potentieel ervan als geneesmiddel om de AAA-groei te verminderen, waardoor een academisch gedreven onderzoek noodzakelijk is. De grondgedachte voor deze gerandomiseerde gecontroleerde studie is om te onderzoeken of behandeling met metformine de groei van kleine AAA's remt.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-517387-37-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

De voorgestelde multi-center populatiegebaseerde open-label gerandomiseerde gecontroleerde studie met geblindeerde uitkomstbeoordeling zal onderzoeken of metformine de AAA-groei vertraagt **bij patiënten met kleine AAA's die geen diabetes hebben.

Hoofddoel

Onderzoeken of tot 2 g metformine per dag toedienen over een periode van vijf jaar de AAA-groei vermindert, zoals gemeten met computertomografie (CT) beeldvorming van de AAA-diameter bij patiënten met kleine AAA's die geen diabetes hebben. Na twee jaar behandeling wordt een tussentijdse STOP/GO-analyse uitgevoerd.

Secundaire doelstellingen

Om te onderzoeken of de metformine toename remt in; a) CT-beoordeeld AAA-volume; b) echografisch beoordeelde AAA-diameter; c) de gezondheidsgelateerde kwaliteit van leven verbetert; d) vermindert de noodzaak voor chirurgie (diameter ≥ 55 mm) of ruptuur; en e) een kosteneffectieve behandeling vertegenwoordigt om de noodzaak van AAA-chirurgie te verminderen.

Verkennde doelstellingen

onderzoeken; a) of er een dosis- of tijdgerelateerde respons van metformine is met betrekking tot de primaire of secundaire eindpunten; en b) of metformine circulerende ontstekingen en matrixremodellerende biomarkers gunstig wijzigt; of c) perivasculair vetweefsel aantast.

Veiligheidsdoelstelling

Om bijwerkingen te bepalen; voornamelijk gerelateerd aan bekende bijwerkingen van metformine en mogelijke onverwachte effecten op AAA, gerelateerd aan behandeling met metformine na twee en vijf jaar.

Onderzoeksopzet

De MAAAGI-studie is een populatiegebaseerde, multicenter, prospectieve, parallelle groep, gerandomiseerde, open-label studie met geblindeerde uitkomstbeoordeling om te beoordelen of metformine tot 2 g per dag gedurende een periode van vijf jaar de AAA-groei zal verminderen bij patiënten die geen suikerziekte hebben.

Patiënten zullen worden gerekruteerd uit een cohort patiënten met gediagnosticeerde AAA aan één Nederlandse kant, Amsterdam UMC, Amsterdam en zeven Zweedse kanten.

De patiënten moeten een maximale aortadiameter hebben van 30-49 mm voor mannen en 30-44 mm voor vrouwen, die geen diabetes hebben en waarvan wordt verwacht dat ze metformine verdragen. In totaal zullen 500 patiënten met AAA in het onderzoek worden opgenomen, 250 in elke onderzoeksarm. Patiënten worden gerandomiseerd naar metformine of standaardzorg in een verhouding van 1:1. In het Amsterdam UMC worden 100 patiënten gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 per arm.

De patiënten zijn gepland voor één afspraak voor inclusie na de poliafspraak bij de arts, acht studiebezoeken en tien telefonische contacten voor degenen die gerandomiseerd zijn naar metformine (drie ter ondersteuning van de titratie van het onderzoeksgeneesmiddel) en zeven telefonische contacten voor degenen die zijn gerandomiseerd naar standaardzorg. De studiebezoeken vinden plaats in het vaatlaboratorium op de respectievelijke chirurgische afdelingen voor klinisch onderzoek en bloedafname en op de CT-units van de radiologieafdelingen waar CT-beeldvorming zal worden uitgevoerd. De studiebezoeken, en 7 telefonische gesprekken zijn ook onderdeel van de standaard zorg.

Na een inlooffase om de titratie van metformine te ondersteunen, worden bezoeken en telefonische contacten gepland om de drie maanden tot 24 maanden en daarna tweemaal per jaar. CT-beeldvorming en AAA US zullen worden uitgevoerd bij baseline, 24 maanden en aan het einde van de studie, evenals indien nodig volgens de klinische routine. Het onderzoeksgeneesmiddel begint bij de basislijn en gaat door tot het einde.

Einde van de studie wordt gedefinieerd als 1) voltooiing van de studie na 60 maanden, of 2) stopzetting van de studie daarvoor om welke reden dan ook, bijvoorbeeld als gevolg van AAA-reparatie of patiënten.

Wanneer alle patiënten de follow-up van 24 maanden (inclusief beeldvorming) hebben voltooid, wordt een tussentijdse analyse uitgevoerd om de werkzaamheid en veiligheid te beoordelen; als er geen trend is naar een positief effect of tekenen van een schadelijk effect van metformine, wordt het onderzoek in deze fase stopgezet. Als er een significant gunstig of schadelijk effect is van metformine, wordt het onderzoek in deze fase ook stopgezet.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De behandelingstoewijzing in deze studie zal bestaan >> uit: Onderzoeksarm 1: Metforminetabletten oraal ingenomen met een streefdosis van 2 g per dag Studiearm 2: Standaardzorg zoals beschreven in de huidige AAA-richtlijnen (Wanhainen 2019). Standaardzorg omvat indien van toepassing hulp bij het stoppen met roken; aanmoediging van lichamelijke activiteit en een gezond voedingspatroon; bloeddruk controle; behandeling met statine en anti-bloedplaatjestherapie als de patiënt klinische manifestaties van atherosclerotische ziekte heeft. Lokale richtlijnen bepalen welke klassen medicijnen worden aanbevolen en wie verantwoordelijk is voor behandeling en follow-up. De studiedeelnemers die aan metformine zijn toegewezen, krijgen standaardzorg plus metforminebehandeling. Patiënten zullen worden aangemoedigd om metformine elke dag op dezelfde tijdstippen in te nemen, bij voorkeur bij een maaltijd om bijwerkingen te minimaliseren. Metformine wordt stapsgewijs getitreerd om gastro-intestinale bijwerkingen te voorkomen. De startdosering is één tablet metformine 500 mg dag 1-14, twee tabletten op dag 15-28, drie tabletten op dag 29-42 en vier tabletten per dag vanaf dag 43 tot de rest van het onderzoek. Als een patiënt één dosis overslaat, wordt hij/zij aangemoedigd om één extra tablet met de volgende dosis in te nemen. Er mag niet meer dan één dosis worden gecompenseerd als deze wordt gemist. Als een patiënt ernstige bijwerkingen heeft in de inlooffase, zal de titratie naar de streefdosis worden vertraagd. Als een patiënt ernstige bijwerkingen heeft bij de streefdosis, wordt de streefdosis verlaagd tot een niveau waarop de bijwerkingen verdraagbaar zijn en gedurende de rest van het onderzoek op dit niveau blijven. De streefdosis en de naleving van deze dosis wordt bij elk contact geregistreerd. De streefdosis van metformine 2 gr wordt gekozen om de doses weer te geven die in observationele onderzoeken zijn gegeven. Er wordt voorspeld dat het een voldoende dosis is om zich te vertalen in een betekenisvol biologisch effect, terwijl het nog steeds veilig is en met aanvaardbare bijwerkingen. De optie om de dosis te verlagen zal naar verwachting het uitvalpercentage verminderen. Zodra de uiteindelijke streefdosis is bereikt, kan voor het gemak een andere sterkte van de metforminetablet worden gebruikt, d.w.z. 1 gram in plaats van 500 mg tabletten.

Inschatting van belasting en risico

De onzekere kennistoestand die de onderzoekshypothese ondersteunt, benadrukt het belang van een risicobepaling voor elke patiënt. Een risicobepaling van potentiële risico's in dit onderzoek heeft:

Risico's:

1. Vermoedelijke geneesmiddelgerelateerde bijwerking, zoals gastro-intestinale voorvallen
2. Patiënt heeft tijdens het onderzoek een operatie of intraveneuze contrastmiddelen nodig
3. Patiënt ontwikkelt verdachte of manifeste uitdroging tijdens onderzoek
4. Patiënt ontwikkelt verdachte of manifeste hypoxie tijdens onderzoek
5. Patiënt die continu moet worden behandeld met geneesmiddelen die de nierfunctie tijdelijk kunnen beïnvloeden, zoals NSAID's
6. Patiënt ontwikkelt B12-tekort secundair aan behandeling met metformine

Acties:

1. Indien de behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel niet wordt verdragen, dient de dosis te worden verlaagd of tijdelijk of permanent te worden stopgezet, en moet passende medische actie worden ondernomen in overeenstemming met de aard en ernst van de bijwerking.
2. Tijdelijke stopzetting van het onderzoeksgeneesmiddel volgens de klinische praktijk voor metformine. Meestal 48 uur na intraveneuze contrastmiddelen, in de perioperatieve fase en tijdens vasten.
3. Als er om welke reden dan ook risico op uitdroging bestaat, wordt het onderzoeksgeneesmiddel tijdelijk stopgezet. Dit omvat doorgaans, maar is niet beperkt tot, koorts, ernstige infectie, braken, diarree en verminderde vochtinname.
4. Als om welke reden dan ook risico op hypoxie bestaat, wordt het onderzoeksgeneesmiddel tijdelijk stopgezet. Dit omvat typisch, maar is niet beperkt tot, sepsis, chock, myocardiinfarct en gedecompenseerd hartfalen.
5. Het onderzoeksgeneesmiddel moet tijdens de behandeling worden stopgezet als er aanwijzingen zijn voor nierinsufficiëntie.
6. S-B12-spiegels worden elke 24 maanden gecontroleerd en indien nodig wordt vervangende therapie gestart.

Voordelen:

- Behalve het verkrijgen van een uitgebreide medische evaluatie en nauwgezette monitoring van de AAA, werd er geen duidelijk voordeel vastgesteld voor de patiënten die aan het onderzoek deelnamen.

Contactpersonen

Publiek

Uppsala University

P.O. Box 256
Uppsala, Zweden SE751 05
SE

Wetenschappelijk

Uppsala University

P.O. Box 256
Uppsala, Zweden SE751 05
SE

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)

Het verstrekken van schriftelijke geïnformeerde toestemming.

Mannelijke en vrouwelijke patiënten.

Leeftijd 50-80 jaar.

Gedocumenteerde AAA Ø 30-49 mm voor mannen en 30-44 mm voor vrouwen.

Nuchtere p-glucose <7,0 mmol/L (WHO 1999). Vasten wordt gedefinieerd als geen calorie-inname gedurende ≥ 8 uur.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Korte verwachte overleving.
2. Geschiedenis van huidige of eerdere diabetes mellitus.
3. Huidig **of eerder gebruik van metformine.
4. Verdraagt **metformine naar verwachting niet.
5. Contra-indicaties voor behandeling met metformine volgens SmPC:
 - Nierfalen met glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) <45 ml/min volgens de herziene Lund-Malmö-formule.
 - Overgevoeligheid voor metformine of voor één van de hulpstoffen in de tablet.
 - Acute metabole acidose.
 - Diabetisch precoma.
 - Acute aandoeningen die de nierfunctie kunnen veranderen, zoals; uitdroging, ernstige infectie of shock.
 - Acute of chronische ziekte die weefselhypoxie kan veroorzaken, zoals; gedecompenseerd hartfalen, ademhalingsfalen, recent myocardinfarct of shock
 - Leverinsufficiëntie, acute alcoholintoxicatie, alcoholisme
6. Bekende of vermoede bindweefselaandoening (Marfans-syndroom, enz.),

geïnfecteerd of inflammatoir aneurysma, ontwikkeling van aneurysma's na aortadissectie of eerdere operatie van de infrarenale aorta.

7. Inschrijving in een ander onderzoek naar een geneesmiddel of medisch hulpmiddel of een ander onderzoek naar een goedgekeurd geneesmiddel of medisch hulpmiddel binnen 30 dagen voorafgaand aan de inschrijving voor het huidige onderzoek.

8. Indien, naar het oordeel van de onderzoeker, het niet in het medisch belang van de patiënt is om aan het onderzoek deel te nemen of het onwaarschijnlijk is dat de patiënt zich aan het onderzoeksprotocol zal kunnen houden.

9. Zwangerschap. Vrouwen die zwanger kunnen worden, worden alleen opgenomen na een bevestigde menstruatie en een negatieve zeer gevoelige urine- of serumzwangerschapstest, evenals de bereidheid om gedurende de onderzoeksperiode zeer effectieve anticonceptie te gebruiken.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	01-11-2022
Aantal proefpersonen:	100
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Metformine
Generieke naam:	Glucophage, Riomet, Fortamet, Glumetza, Obimet, Dianben, Diabex, Diaformin, Metformax

Registratie:

Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-08-2022

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

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
CTIS	CTIS2024-517387-37-00
EudraCT	EUCTR2018-004289-33-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04224051
CCMO	NL80569.029.22