

De metformine leefstijl voor antipsychotica gebruikers: goed gebruik van metformine voor de behandeling van gewichtstoename door antipsychotica gebruik.

Gepubliceerd: 14-05-2020 Laatste bijgewerkt: 30-01-2025

De applicatie van een bestaand medicijn, metformine, optimaliseren voor een nieuwe indicatie, AiWG, door te laten zien dat metformine in combinatie met leefstijlinterventies in vergelijking met placebo en leefstijl interventies het gewicht verder...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52718

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MELIA

Aandoening

- Overige aandoening
- Schizofrenie en andere psychotische stoornissen

Synoniemen aandoening

Door antipsychotica geïnduceerde gewichtstoename

Aandoening

gewicht

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: ZonMW

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Antipsychotica, Gewichtstoename, Leefstijl, Metformine

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire doel van deze studie is het optimaliseren van de applicatie van een bestaand medicijn, metformine, voor een nieuwe indicatie, gewichtstoename door antipsychoticagebruik, door te laten zien dat metformine in combinatie met leefstijltherapie de gewichtstoename reduceert in vergelijking met placebo in combinatie met leefstijltherapie.

De primaire uitkomstmaat betreft het verschil in gewichtsreductie tussen beide armen.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten zijn subgroep analyses tussen clozapine en overig antipsychotica gebruik, tussen mensen met schizofrenie en bipolaire stoornis, hoog risico antipsychotica versus overige antipsychotica. In een sensitiviteitsanalyse wordt gekeken naar het verschil tussen deelnemers met gewichtstoename door antipsychotica gebruik en gewichtstoename door andere oorzaken.

Tertiaire uitkomstmaten zijn of metformine versus placebo gebruik metabole

kenmerken verbeterd, kwaliteit van leven, algehele fysieke en mentale gezondheid, kosteneffectiviteit en als laatste of de genetische kwetsbaarheid voor BMI en metabool syndroom helpt voor het schatten van gewichtsreductie na start van metformine therapie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Antipsychotica zijn effectieve medicijnen voor patiënten met schizofrenie/bipolaire stoornis. Een vaak voorkomende en zeer hinderlijke bijwerking is gewichtstoename (Antipsychotic induces Weight Gain - AiWG). AiWG verlaagt niet alleen de levensverwachting maar ook therapietrouw en de kwaliteit van leven van patiënten met schizofrenie/bipolaire stoornis. Een Aziatische studie toonde aan dat lifestyle-interventies (dieetadviezen en bewegingstherapie) in combinatie met metformine effectiever zijn in het reduceren van AiWG dan elk van deze twee interventies los. De huidige Nederlandse richtlijn schizofrenie/ bipolaire stoornis adviseert echter nog niet het gebruik van metformine omdat het bovenbeschreven Aziatische onderzoek belangrijke beperkingen kent die toepassing op Nederlandse patiënten met schizofrenie/bipolaire stoornis verhinderen. Opvallend is dat na de publicatie van deze Aziatische studie geen geblindeerde studie gestart is die deze gecombineerde interventie onderzocht. Bovendien is nog nooit buiten Azië een studie naar metformine verricht bij mensen die vanwege AiWG lifestyle-interventies ontvangen.

Metformine stimuleert het verzadigingsgevoel en verhoogt de GLP-1 (glucagon-like peptide), resulterend in een verminderde energy intake. Meta-analyse studies concluderen dat van alle medicamenten bestudeerd als monotherapie, metformine het meest effectief is met het oog op gewichtsverlies voor kinderen en adolescenten met schizofrenie en voor patiënten die clozapine gebruiken.

Gezien de negatieve invloed van AiWG op tal van belangrijke factoren in de levens van patiënten met schizofrenie/bipolaire stoornis én het gebrek aan kennis over het inzetten van metformine voor deze indicatie zal dit consortium het effect van metformine op AiWG in deze patiëntengroep systematisch onderzoeken. Zo hopen wij de applicatie van

metformine te optimaliseren voor een nieuwe indicatie, AiWG, door te laten zien dat metformine in combinatie met leefstijlinterventies in vergelijking met placebo en leefstijl interventies het gewicht verder reduceert. Voor meer informatie zie H.1 en H.2 van het studieprotocol.

Doel van het onderzoek

De applicatie van een bestaand medicijn, metformine, optimaliseren voor een nieuwe indicatie, AiWG, door te laten zien dat metformine in combinatie met leefstijlinterventies in vergelijking met placebo en leefstijl interventies het gewicht verder reduceert.

Onze hypothese is dat patiënten met schizofrenie/bipolaire stoornis dankzij metformine én lifestyle-interventies minder AiWG zullen ervaren dan patiënten die alleen lifestyleinterventies krijgen aangeboden. Bovendien verwachten we dat ze een betere kwaliteit van leven zullen ervaren dan patiënten die alleen lifestyle-interventies krijgen aangeboden.

Daarnaast willen wij het verschil in gewichtsreductie vergelijken in subgroepen: clozapine gebruikers versus overig antipsychoticumgebruik en patiënten met schizofrenie versus bipolaire stoornis. Als laatste willen wij onderzoeken of metformine in vergelijking met placebo symptomen passend bij metabool syndroom, kwaliteit van leven, algehele fysieke en psychologische gezondheid en kosteneffectiviteit verbeterd. Verder willen wij de genetische kwetsbaarheid nader onderzoeken en kijken of genetische kwetsbaarheid voor BMI en metabool syndroom kunnen helpen om de gewichtsreductie na de start van metformine te schatten.

De voornaamste opbrengst van dit onderzoek is (bij een positief effect van metformine) opname van metformine in de Nederlandse richtlijn schizofrenie/bipolaire stoornis en het farmacotherapeutisch kompas zodat metformine juist kan worden voorgeschreven voor deze doelgroep. Metformine is bovendien een geregistreerd en goedkoop geneesmiddel met relatief weinig bijwerkingen dat direct na het afronden van deze studie kan worden ingezet.

Onderzoeksopzet

Studie design:

Gerandomiseerde, dubbel blinde, placebo gecontroleerde, pragmatische studie.

Studiemethode:

Het pragmatische studie design van MELIA maakt het mogelijk om de effectiviteit van leefstijlinterventies (bestaande uit lichamelijke oefening en

dieetconsulten) met of zonder gelijktijdig metforminegebruik in de behandeling van gewichtstoename door antipsychoticum gebruik.

Patiënten met schizofrenie/bipolaire stoornis die antipsychotica gebruiken (N=256 (schatting) om N=128 patiënten studievisite #4 te laten doorlopen (dropout 50% geschat)) en vanwege AiWG lifestyle-interventies willen ontvangen, worden gerandomiseerd naar twee armen (1:1- verhouding) gedurende 26 weken: 1) placebo; 2) metformine. De verwachte duur van de studie is 3.5 jaar (inclusief inclusie van patiënten). Patiënten worden in totaal gevolgd voor de duur van een jaar, waarvan 26 weken placebo danwel metformine gebruik. Naast metformine danwel placebo gebruik, dienen participanten deel te nemen aan leefstijltherapie. Deze therapie bestaat uit een combinatie van een bewegingsprogramma en dieetadviezen. De dieetadviezen bestaan uit vijf consultaties met een diëtist (via verwijzing van de huisarts) om zo gezonde voedingsintake en de juiste hoeveelheid calorieën in te nemen. Daarnaast meet zij het gewicht, BMI en middelomtrek. De bewegingsoefeningen bestaan uit een wekelijkse 60 minuten beweging zonder supervisie, zoals wandelen, dansen of joggen, in privé of groepsverband. Daarnaast kunnen participanten wekelijks samenkomen in leefstijlgroepsessies, waar onder supervisie van een leefstijlcoach het gewicht wordt gemeten en de fysieke activiteit van die week wordt geëvalueerd met de Physical Activity Vital Sign questionnaire (PAVS). Tijdens deze sessie lopen de participanten en leefstijl coach om te reflecteren tijdens de wandeling over het verloop van het programma, om tips uit te wisselen en elkaar te steunen. In verband met de huidige corona maatregelen zullen de wekelijkse gesuperviseerde leefstijl sessies online worden aangeboden. Een sportdeskundige zal wekelijks een sportklasje geven zodat ook tijdens de huidige pandemie alsnog leefstijl sessies aangeboden kunnen worden. Optioneel mogen deelnemers dan wekelijks zelf een thuis gemeten gewicht doorgeven. Participanten mogen wanneer zij maar willen stoppen met leefstijl interventies en alsnog continueren met de trial. Zo mogen patiënten ook doorgaan met de trial wanneer zij stoppen of switchen van antipsychoticum.

De primaire uitkomstmaat betreft het verschil in gewichtsreductie tussen beide armen. Secundaire uitkomstmaten zijn subgroep analyses tussen clozapine en overig antipsychotica gebruik, kenmerken metabool syndroom, kwaliteit van leven, algehele fysieke en mentale gezondheid, kosteneffectiviteit, en genetische kwetsbaarheid.

Participanten ondergaan vier face-to-face visits, en een telefonische visite. Elke face-to-face-visite worden meerdere vragenlijsten afgenomen, bloedbuizen afgenomen, en lichamelijk onderzoek gedaan (inclusief gewicht, middelomtrek, bloeddruk en een uithoudingsvermogenstest). Een jaar na de eerste face-to-face visite wordt opnieuw gewicht, middelomtrek, bloeddruk en uithoudingsvermogen gemeten en getest en medicatie gebruik uitgevraagd.

Week 0- Visit 1 - Face to face visite, screening & randomisatie. Start dosering 500mg B.I.D.

Week 2 - Visit 2 - Phone call visite, dosering en bijwerkingen verificatie and evaluatie. Dosering 1000 mg B.I.D.
Week 13 - Visit 3 Face to face visite.
Week 26 - Visit 4 Face to face visite.
Week 52 - Visit 5 Face to face visite.

Vragenlijsten gedurende face-to-face visites:

M.I.N.I. plus section M

WHOQOL-BREF

EQ-5D-3L

CGI

PHQ

BPRS

CAPE

6MTWT

iPCQ

iMCQ

SIMPAQ

Als deelnemers willen stoppen met het innemen van studiemedicatie voor het einde van studiedeelname en tegelijkertijd het informed consent niet willen intrekken dan is een naturalistische follow up mogelijk. Deelnemers mogen dus stoppen met het innemen van studiemedicatie en alsnog doorgaan met het uitvoeren van studievizites en procedures conform het protocol. Als deelnemers niet meer willen deelnemen aan studievizites na het stoppen met het innemen van studiemedicatie voor het einde van studiedeelname en tegelijkertijd het informed consent formulier niet willen intrekken, wordt de primaire uitkomstmaat van het onderzoek (gewicht) opgevraagd bij de huisarts of eventueel andere behandelend specialist, psychiater of psychiatrisch verpleegkundige na 3 en/of 6 en/of 12 maanden na het starten van studiemedicatie nadat hiervoor schriftelijke toestemming is verkregen.

Voor meer informatie zie H.3 in het protocol.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Metformine of placebo, gestart met een dosering van 2dd500mg en daarna opgehoogd naar 2dd1000mg na twee weken.

Inschatting van belasting en risico

De risico's geassocieerd met deelname aan deze studie zijn minimaal gezien de uitgebreide ervaring, bekend veiligheidsprofiel en over het algemeen milde bijwerkingen van metformine. De last voor patiënten bestaat uit het innemen van medicatie (dagelijks placebo danwel metformine), een korte telefonische visite

van vijf minuten, drie face-to-face visites van ongeveer 20-120 minuten (waar vragenlijsten worden ingevuld, drie bloedbuisjes worden afgenomen, lichamelijk onderzoek wordt gedaan en een fysiek uithoudingsvermogen wordt getest) en een laatste face-to-face visite een jaar na de eerste studievizite. Gewicht en middelomtrek wordt gedurende elke visite gemeten. Naast bloedafname en tijdsinvestering, inclusief reizen naar het ziekenhuis/de instelling, verwachten we geen fysieke of mentale discomfort geassocieerd met deelname.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584 CX
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584 CX
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Schizofrenie spectrum stoornis diagnose volgens DSM-IV-TR of DSM-5 criteria
- Bipolaire stoornis diagnose volgens DSM-IV-TR of DSM-5 criteria
- Antipsychoticum gebruik voor ten minste 3 maanden (deelnemer mag afgelopen 3 maanden gewisseld zijn van antipsychoticum)
- Bereidheid tot aangaan leefstijlinterventies
- Nederlandse taal beheersing
- Wilsbekwaam
- Minimaal 16 jaar oud
- Overgewicht (BMI >25)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Neurodegeneratieve extrapyramidale ziekten.
- Metformine-gerelateerde contra-indicaties, zoals aandoeningen predisponerend voor weefsel zuurstof tekort (zoals hartfalen, recent myocardial infarct, respiratoir falen), metabole acids, pretoma diabeticus, nierfalen (GFR <30ml/min) en aandoeningen predisponerend voor nierfalen, leverfalen en alcoholgebruik stoornissen (gedefinieerd als >2 alcoholconsumpties per dag en een gGT >60U/L of een CDT >2.2% (ggemeten met de N Latex CDT methode).
- Gebruik van een of meer van de volgende medicamenten:
 - NSAIDs
 - ACE-inhibitor
 - ARBs (angiotensine receptor blokker)
 - diuretica
 - OCT (organic cation transporters) - 1 and 2 inhibitors (bijv. cimetidine, dolutegravir, isavuconazol, trimethoprim, vandetanib, crizotinib, vandetanib en verapamil) en inductoren (bijv. rifampicine).
- Vitamine B12 deficiëntie.
- Diabetes Mellitus.
- Zwangere of borstvoeding gevende vrouwen of vrouwen in de vruchtbare leeftijd die weigeren anticonceptiva te gebruiken.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 3

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	09-03-2021
Aantal proefpersonen:	256
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Metformine
Generieke naam:	Metformine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-05-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-07-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	

Datum:	28-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

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	EUCTR2020-000053-27-NL
CCMO	NL72987.041.20
Ander register	NL8440